



**МОЗ УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО**  
**«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА**  
**ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**  
**(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)**

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05  
e-mail: [dec@dec.gov.ua](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_

від \_\_\_\_\_

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**венетоклакс**

*Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані надані у висновку актуальні станом на дату його підготовки.*

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 01.11.2021**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

**1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:**

Станом на 01.11.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

ВЕНКЛІКСТО® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 10 мг, 100 мг;

РП UA/16667/01/01 та UA/16667/01/03 термін дії з 26.04.2018 по 26.04.2023

**Виробник:** Еббві Айрленд НЛ Б.В. (виробництво лікарського засобу, тестування), Ірландія Еббві Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ (виробництво, пакування та тестування проміжного екструдату венетоклаксу; первинне та вторинне пакування, випуск серії готового лікарського засобу), Німеччина

<sup>1</sup> <http://www.drlz.com.ua/>

**Заявник:** ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

ВЕНКЛІКСТО®

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

Венетоклакс/Venetoclax.

**4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):**

1 таблетка містить 10 мг, 50 мг, або 100 мг венетоклаксу; допоміжні речовини: коповідон К, полісорбат, кремнію діоксид колоїдний безводний (Е551), кальцію фосфат двоосновний безводний, натрію стеарилфумарат, спирт полівініловий, титану діоксид (Е171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е172), заліза оксид червоний (Е172), заліза оксид чорний (Е172).

**5) форма випуску:**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою 10 мг, 100 мг.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Титрування дози.

Початкова доза венетоклаксу становить 20 мг 1 раз на добу протягом 7 днів. Дозу слід поступово підвищувати до добової дози 400 мг протягом 5 тижнів, як показано у таблиці 1.

Таблиця 1. Дозування лікарського засобу венетоклакс (ВЕНКЛІКСТО®)

Тиждень	Добова доза лікарського засобу
1	20 мг
2	50 мг
3	100 мг
4	200 мг
5	400 мг

5-тижнева схема титрування розроблена для поступового зниження пухлинного навантаження (об'єму пухлини) і зниження ризику виникнення синдрому лізису пухлини (СЛП).

Доза лікарського засобу венетоклакс в комбінації з ритуксимабом після фази титрування.

Рекомендована доза венетоклаксу в комбінації з ритуксимабом складає 400 мг 1 раз на добу. Ритуксимаб призначають після завершення 5-тижневої фази титрування дози ВЕНКЛІКСТО® і отримання добової дози венетоклаксу 400 мг протягом 7 днів. Ритуксимаб вводиться внутрішньовенно у першу добу кожного з 6 циклів терапії із розрахунку по 375 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла для першого циклу та 500 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла для циклів 2–6. Кожний цикл триває 28 діб. Венетоклакс приймають протягом 24 місяців, починаючи з 1-го дня 1-го циклу лікування ритуксимабом.

**7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:**

ВЕНКЛІКСТО® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 10 мг, 100 мг;  
РП UA/16667/01/01 та UA/16667/01/03 термін дії з 26.04.2018 по 26.04.2023

**8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:**

Венетоклакс є сильним селективним інгібітором В-клітинної лімфоми (BCL)-2 — антиапоптозного білка. Було показано, що надлишкова експресія білка BCL-2 спостерігається у лейкемічних клітинах пацієнтів із хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ), де вона виступає посередником у забезпеченні виживання клітин пухлини і пов'язана з резистентністю до хіміотерапії. Венетоклакс зв'язується безпосередньо з борозенкою зв'язування ВНЗ білків BCL-2, замінюючи проапоптозні білки (як, наприклад, ВІМ), що містять ВНЗ-мотив, і запускає процес підвищеної проникності зовнішньої мітохондрійної мембрани (МОМР), активацію каспаз та запрограмовану смерть клітин. В ході доклінічних досліджень було встановлено, що венетоклакс діє токсично на клітини пухлини, які підвищують експресію білка BCL-2.

Інші антинеопластичні засоби. Код АТС L01X X52.

**9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:**

Лікарський засіб ВЕНКЛІКСТО® у комбінації з ритуксимабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ), які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії.

**10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:**

Лікарський засіб ВЕНКЛІКСТО® у комбінації з обінутузумаб показаний для лікування дорослих пацієнтів з попередньо не лікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ).

Лікарський засіб ВЕНКЛІКСТО® у комбінації з ритуксимабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ), які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії.

Лікарський засіб ВЕНКЛІКСТО® показаний як монотерапія при ХЛЛ:

у пацієнтів із делецією 17p хромосоми або мутацією гена TP53, яким не підходить лікування інгібітором В-клітинного рецептора або для яких таке лікування виявилось неефективним;

у пацієнтів за відсутності делеції 17p або мутації гена TP53, якщо хіміотерапія та лікування інгібітором В-клітинного рецептора виявилися неефективними.

**11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я**

До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться онкологічні захворювання. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування у комбінації з ритуксимабом дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ), які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії.

### **3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету**

#### **1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)**

Згідно даних Показників діяльності Гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України в 2019 р., захворюваність на ХЛЛ впродовж останніх 5 років суттєво не змінилась і коливається в межах 3,4–4,19 на 100 тис. дорослого населення. За даними Гематологічної служби, у 2019 р. цей показник становив 1030 в абсолютних цифрах (3,4 на 100 тис. населення)<sup>2</sup>. Водночас, за даними Звіту про захворювання на злоякісні новоутворення форма № 7 за 2018–2020 рр. Центру медичної статистики МОЗ України, кількість нових випадків ХЛЛ за останні 3 роки становить 1056, 947 та 680 відповідно у 2018, 2019 та 2020 рр.<sup>3</sup>

В Україні немає достовірних статистичних даних про частоту призначення таким пацієнтам системного лікування. Проте зі звіту CancerMPact®<sup>4</sup>, опублікованого у травні 2020 р., відомо, що у країнах Західної Європи у 2020 р. серед 19 601 пацієнтів із вперше виявленим ХЛЛ системне лікування розпочали близько 64 % хворих.

В абсолютних цифрах для локальних умов України кількість пацієнтів, які потенційно отримують системне лікування ХЛЛ складає 572 особи (64 % від 894 осіб з ХЛЛ).

За даними Благодійного фонду пацієнтів «Крапля крові» (внутрішні дані компанії ЕббВі Біофармасьютікалз ГмБХ), серед 889 пацієнтів, яким у 2019 р. був вперше встановлений діагноз ХЛЛ, зареєстровано 183 хворих на рецидивуючий або рефрактерний хронічний лімфоцитарний лейкоз (ррХЛЛ).

*Онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022, затверджені наказом МОЗ України від 26.07.2019 № 1708.*

*Під час проведення експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ)*

<sup>2</sup> ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького», показники діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України в 2019 році.

<sup>3</sup> <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>

<sup>4</sup> <https://www.kantar.com/expertise/health/da---syndicated-insights-and-reports-for-life-sciences/cancermpact>

знайдена додатково інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті за 2019 рік (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME).<sup>5</sup> За даними IHME в Україні у 2019 році ХЛЛ за показником втрачених років життя, у зв'язку з непрацездатністю або передчасною смертю (DALY) у всіх вікових категоріях спричинив втрату 15 745 років життя, смертність - 627 осіб, захворюваність – 1 441, поширеність - 8 428.

**2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів**

Відповідно до інформації у досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

**Популяція (P, population)** – дорослі пацієнти з ХЛЛ, ррХЛЛ, які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії.

**Втручання (I, intervention)** – венетоклакс; перорально початкова доза становить 20 мг 1 р/добу протягом 7 діб, дозу слід підвищувати до 400 мг/добу протягом 5 тиж. Рекомендована доза венетоклаксу в комбінації з ритуксимабом складає 400 мг 1 р/добу.

**Компаратор (C, comparator)** – бендамустин, внутрішньовенно у дозі 100 мг/м<sup>2</sup> у 1-й і 2-й день курсу (курс повторюють кожні 4 тиж); ритуксимаб, в/в у дозі 375 мг/м<sup>2</sup> 1 р/тиж.

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – Загальна відповідь на лікування, виживаність без прогресування (Progression free survival, PFS), загальна виживаність (Overall survival, OS) та інші пацієнт-орієнтовані запити, що прямо впливають на тривалість і якість життя пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

*Вказане заявником дозування лікарського засобу бендамустин у комбінації з ритуксимабом становить 100 мг/м<sup>2</sup> у 1-й і 2-й день курсу (курс повторюють кожні 4 тижні) внутрішньовенно. В представленому далі дослідженні MURANO дозування бендамустину становило 70 мг/м<sup>2</sup> на 1-й та 2-й день курсу (курс повторюють кожні 4 тижні) внутрішньовенно. В уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз” дозування лікарського засобу бендамустин становить 90 мг/м<sup>2</sup> у 1-й і 2-й день курсу (курс повторюють кожні 4 тижні) внутрішньовенно. Варто зазначити, що в Державному реєстрі лікарських засобів України містяться ТН, інструкція для медичного застосування котрих вказує, що доза бендамустину становить від 70-100 мг/м<sup>2</sup> у 1-й і 2-й день курсу (курс повторюють кожні 4 тижні) внутрішньовенно.*

**Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ венетоклаксу** надана у досьє за результатами одного рандомізованого клінічного дослідження (РКД) MURANO, які представлені у 3-х публікаціях з

<sup>5</sup> <http://www.healthdata.org>

різним терміном спостереження (*Seymour et al., 2018 (24 місяців)*<sup>6</sup>; *Kipps et al., 2018 (36 місяців)*<sup>7</sup>; *Kipps et al., 2019 (48 місяців)*<sup>8</sup>).

**MURANO** - міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите фази III клінічне дослідження ефективності та безпеки венетоклаксу у поєднанні з ритуксимабом (n=194) порівняно з терапією бендамустином у комбінації з ритуксимабом (n=195) у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ХЛЛ.

Венетоклакс вводили згідно з 5-тижневим графіком поступового збільшення дози (нарощування) з 20 до 400 мг/добу. Після завершення періоду нарощування дози венетоклаксу у 28-денних циклах лікування було розпочато введення ритуксимабу (375 мг/м<sup>2</sup> в/в для першої дози (день 1 циклу 1) та 500 мг/м<sup>2</sup> в/в після цього (день 1 цикли 2–6), тоді як щоденне введення венетоклаксу тривало. Введення венетоклаксу в дозі 400 мг/добу продовжували протягом 2 років.

Бендамустин у дозі 70 мг/м<sup>2</sup> вводили в/в на 1-й та 2-й дні кожного 28-денного циклу упродовж 6 циклів у комбінації з ритуксимабом згідно з зазначеною вище схемою дозування.

Результати дослідження MURANO на 24, 36, 48 місяці спостереження:

Середній період спостереження 23,8 місяців (*Seymour et al., 2018*)

Медіана PFS не була досягнута у групі венетоклакс + ритуксимаб (32 випадки прогресування або смерті у 194 пацієнта), у групі бендамустин + ритуксимаб медіана PFS становила 17 місяців (114 подій у 195 пацієнтів).

Дворічний показник PFS, оцінений дослідниками, становив 84,9 % (95 % CI: 79,1–90,6) у групі венетоклакс + ритуксимаб і 36,3 % (95 % CI: 28,5–44) у групі бендамустин + ритуксимаб (HR прогресування або смерті 0,17; 95% CI: 0,11–2,25; p <0,001).

Медіана OS у групах венетоклакс + ритуксимаб та бендамустин + ритуксимаб не досягнуті.

Дворічний показник OS був вищим у групі венетоклакс + ритуксимаб, ніж у групі бендамустин + ритуксимаб - 91,9 і 86,6 %, відповідно (HR 0,48; 95 % CI: 0,25–0,9).

Повна відповідь на лікування (complete response, CR) або повна відповідь на лікування з неповним гематологічним відновленням (complete response with incomplete hematologic recovery), оцінена незалежним комітетом з нагляду, становила 8,2 % у групі венетоклакс + ритуксимаб і 3,6 % у групі бендамустин + ритуксимаб (p = 0,08). CR або повна відповідь на лікування з неповним гематологічним відновленням, оцінена дослідниками, становила 26,8 % у групі венетоклакс + ритуксимаб і 8,2 % у групі бендамустин + ритуксимаб.

<sup>6</sup> Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / John F Seymour et al. // N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1107-1120. doi: 10.1056/NEJMoa1713976.

<sup>7</sup> MURANO Trial Establishes Feasibility of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) Combination Therapy in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / John F. Seymour, Thomas J. Kipps et al. // Blood 2019 VL: 132, NOVEMBER 29, 2018. doi:10.1182/blood-2018-184

<sup>8</sup> Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / John F. Seymour, Thomas J. Kipps et al. // Blood 2019 VL: 134, NOVEMBER 13, 2019. doi:10.1182/blood-2019-123930

Показник сумарної відповіді на лікування (Overall response rate, ORR), оцінений незалежним комітетом з нагляду становив 92,3 % у групі венетоклакс + ритуксимаб і 72,3 % у групі бендамустин + ритуксимаб. ORR, оцінений дослідниками, становив 93,3 % у групі венетоклакс + ритуксимаб і 67,7 % у групі бендамустин + ритуксимаб.

Вживаність без подій (Event-free survival, EFS) за 2 роки у групі венетоклакс + ритуксимаб становила 84,9 %, а у групі бендамустин + ритуксимаб 34,8 % (HR для прогресування захворювання, смерті або початку нового лікування ХЛЛ 0,17; 95 % CI: 0,11–0,25).

Оцінка мінімальної залишкової хвороби (Minimal residual disease, MRD) була доступна для 366 пацієнтів на основі зразків периферичної крові і для 115 пацієнтів на основі аспірату кісткового мозку. На 9-місячний період (час візиту з оцінки відповіді на комбіноване лікування) швидкість кліренсу MRD на основі зразків периферичної крові була вищою у групі венетоклакс + ритуксимаб, ніж у групі бендамустин + ритуксимаб (121 із 194 пацієнтів або 62,4 % проти 26 із 195 пацієнтів або 13,3 %). Частота також була вищою в групі венетоклакс + ритуксимаб, ніж у групі бендамустин + ритуксимаб у будь-який період дослідження (162 з 194 пацієнтів або 83,5 % проти 45 з 195 пацієнтів або 23,1 %)

#### Середній період спостереження 36 місяців (Kipps et al., 2018)

Трирічний показник PFS у групі венетоклакс + ритуксимаб становив 71,4 % (95% CI: 64,8-78,1), у групі бендамустин + ритуксимаб - 15,2% (95% CI: 9,1-21,4), HR 0,16 (95% CI: 0,12-0,23; p<0,0001).

Трирічний показник OS у групі венетоклакс + ритуксимаб становив 87,9 %, у групі бендамустин + ритуксимаб - 79,5 % (HR 0,50; 95% CI: 0,30-0,85; p = 0,0093).

#### Середній період спостереження 48 місяців (Kipps et al., 2019)

Чотирирічний показник PFS у групі венетоклакс + ритуксимаб становив 57,3 % (95% CI: 49,4-65,3), у групі бендамустин + ритуксимаб - 4,6% (95% CI: 0,1-9,2), HR 0,19 (95% CI: 0,14-0,25; p <0,0001). Перевага PFS при застосуванні венетоклакс + ритуксимаб порівняно з бендамустин + ритуксимаб залишалась стабільною впродовж середнього періоду спостереження з моменту завершення застосування венетоклаксу 22 місяці (1–35).

Чотирирічний показник OS: у групі венетоклакс + ритуксимаб - 85,3 %, у групі бендамустин + ритуксимаб - 66,8 %, HR 0,41 (95% CI: 0,26-0,65; p <0,0001).

Отже, чотирирічні результати дослідження MURANO продемонстрували перевагу щодо виживаності без прогресування (PFS) і загальної виживаності (OS) при застосуванні комбінації венетоклакс + ритуксимаб порівняно із комбінацією бендамустин + ритуксимаб у пацієнтів з ррХЛЛ.

Заявником проведена оцінка методологічної якості однієї основної публікації *Seymour et al., 2018* за допомогою шкали Jadad. За оцінкою заявника публікація *Seymour et al., 2018* має низьку методологічну якість (2 бали з 5) та, відповідно, високий рівень системних та випадкових похибок у його результатах.

Під час експертизи ЛЗ венетоклакс уповноваженим органом з державної ОМТ проведена верифікація оцінки методологічної якості за допомогою адаптованого листа оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи. У публікації *Seutour et al., 2018* зазначено, що дослідження MURANO було рандомізоване, однак метод рандомізації не згадується, проте, вказано перелік стратифікаційних факторів, що враховувались при рандомізації. Дослідження відкрите, але результати оцінювались дослідниками та незалежним комітетом з нагляду, члени якого не знали про розподіл груп. Наведено детальний опис статистичного обґрунтування вибірки, потужності дослідження, закладених критеріїв оцінки та очікуваних результатів. Статистичні методи відповідають завданням дослідження. Оформлення результатів наведено із статистичною оцінкою довірчих інтервалів та ризику похибки. З урахуванням деяких методологічних недоліків даного контрольованого випробування, публікація оцінена як така, що має прийнятну методологічну якість.

Оцінка методологічної якості публікацій *Kirps et al., 2018* та *Kirps et al., 2019* не проводилась, так як вони містять зрізи результатів дослідження MURANO за 36 та 48 місяців.

Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ венетоклаксу у досьє представлені з дослідження MURANO публікації *Seutour et al., 2018*. Для представлення профілю безпеки використовувалась описова статистика, результати представлені у вигляді відношення ризиків (Risk Ratio, RR) та наведені у таблиці 2.

### **Безпека:**

Через більшу тривалість лікування венетоклаксом (2 роки) звітний період визначення побічних реакцій (ПР) був довшим у групі венетоклакс + ритуксимаб, ніж у групі бендамустин + ритуксимаб (6 місяців).

- Загалом у 379 пацієнтів (99,2 %) була принаймні 1 ПР: усі 194 пацієнти (100 %) у групі венетоклакс + ритуксимаб і 185 пацієнтів (98,4 %) у групі бендамустин + ритуксимаб;

- Частота серйозних ПР була однаковою в обох групах. Трансформація Ріхтера (перетворення в агресивну лімфому, типічно дифузна велика В-клітинна лімфома) була підтверджена у 6 пацієнтів групи венетоклакс + ритуксимаб та у 5 пацієнтів групи бендамустин + ритуксимаб;

- Найпоширенішою ПР будь-якого ступеня в обох групах лікування була нейтропенія (60,8 % пацієнтів у групі венетоклакс + ритуксимаб і 44,1 % пацієнтів у групі бендамустин + ритуксимаб);

- Побічні реакції ступеня 3–4 були зареєстровані у 82 % пацієнтів групи венетоклакс + ритуксимаб та у 70,2 % осіб групи бендамустин + ритуксимаб. Нейтропенія була найпоширенішою ПР ступеня 3–4 з більшою частотою захворюваності у групі венетоклакс + ритуксимаб, ніж у групі бендамустин + ритуксимаб (57,7 vs 38,8 %).



Таблиця 2. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки венетоклакс + ритуксимаб і бендамустин + ритуксимаб з дослідження MURANO (Seymour et al., 2018)

Опис	Заявлений ЛЗ, n	ЛЗ/інша медична технологія порівняння, n	Відношення ризиків (англ. Risk Ratio (95 % CI)	Відмінність ризиків (англ. Risk Difference) (95 % CI)
Загальна кількість ПР	335	255	*	*
Загальна кількість серйозних ПР (ступінь 3–4)	159	132	1,15 (1,03–1,29)	–11,7 (–20,2–3,26)
Загальна кількість смертей	10	11	0,88 (0,38–2,02)	2,3 (від –3,9 до –25,8)
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	43	39	1,06 (0,72–1,55)	–1,4 (від –9,6 до –6,8)
Загальна кількість пацієнтів, що відмовились від участі у дослідженні через ПР	35	30	1,18 (0,75–1,84)	–2,1 (від –9,6 до –5,4)

\*Підрахунок неможливий, оскільки у 100 % пацієнтів групи дослідження та у 98,4 % хворих групи контролю ПР виникали >1 разу

Результати даного дослідження порівняння ефективності венетоклаксу з ритуксимабом та бендамустину з ритуксимабом не має значимих зауважень до організації, планування, обґрунтування вибірки, критеріїв оцінки, застосованих статистичних методів. Застосування стратифікаційних груп при рандомізації також знижувало ризик систематичної похибки планування дослідження. Наведена оцінка переваги венетоклаксу з ритуксимабом (зниження ризику за критерієм PFS) продемонстрована як в цілому по групі, так і за окремими стратифікаційними групами (вік, ризик ХЛЛ, географічний регіон, кількість попередніх курсів, статус мутацій за визначеними критеріями). Показник PFS для періоду спостереження 36 місяців не показав наявності клінічних переваг між віковими групами (HR 0.17 (95 % CI: 0.11-0.27) для вікової групи < 65 років та HR 0.21 (95 % CI: 0.14-0.33 для вікової групи ≥ 65 років).

Даний підхід (стратифікаційний аналіз) обумовлює зниження ризику систематичної похибки за рахунок не врахованих чи модифікованих факторів. Варто зазначити, що у публікації відсутня статистична оцінка параметрів безпеки. Проте, автори публікації дають досить детальний клінічний опис випадків побічних явищ і ускладнень, що дозволяє провести порівняння груп.

В досьє представлений перелік актуальних міжнародних клінічних рекомендацій, настанов щодо лікування ХЛЛ та інформація щодо галузевих стандартів у системі охорони здоров'я України.

**За даними міжнародних настанов:**

1. **Настанова з лікування хронічного лімфолейкозу: Настанова Британського товариства гематології (Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline, 2018).**<sup>9</sup>

- Іделалізіб з монотерапією ритуксимабом або ібрутинібом є препаратом вибору для хворих на ХЛЛ, рефрактерних до імунохіміотерапії (ІХТ), при рецидивах після ІХТ або для яких повторна ІХТ недоречна (рівень доказів ІВ).

- Додавання бендамустину до терапії інгібіторами рецепторів В-клітин (BCRi) не рекомендоване (рівень доказів ІV).

- Венетоклакс у комбінації з ритуксимабом може стати варіантом для пацієнтів, які не отримували BCRi (рівень доказів ІВ).

- Повторну ІХТ можна розглядати як варіант для пацієнтів з ХЛЛ, які мають рецидив після тривалої ремісії (рівень доказів ІІІ)

- Венетоклакс - препарат вибору для пацієнтів, які мали невдалу терапію (BCRi), в даний час венетоклакс фінансується через фонд NHS England Cancer Drugs Fund (рівень доказів ІІІ).

2. **Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN). Хронічний лімфолейкоз/дрібноклітинна лімфома (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 2.2019).** Під час додаткового пошуку знайдена оновлена версія 1.2022- 8 вересня, 2021<sup>10</sup>, інформація з якої представлена в таблиці 3 нижче.

Таблиця 3. Рекомендовані схеми лікування другої лінії для пацієнтів хворих на ХЛЛ

Терапія другої лінії та подальші лінії (subsequent) терапії для пацієнтів хворих на ХЛЛ без мутації del (17p)/TP53		
Для пацієнтів віком $\geq 65$ або віком $< 65$ років з вираженої коморбідністю	Рекомендовані режими: Акалабрутиніб (категорія 1) Ібрутиніб (категорія 1) Венетоклакс + ритуксимаб (категорія 1)	Інші рекомендовані режими включають: Бендамустин + ритуксимаб (категорія 2В) Дувелізіб Іделалізіб + ритуксимаб
Для пацієнтів без вираженої коморбідності віком $< 65$ років	Рекомендовані режими: Акалабрутиніб (категорія 1) Ібрутиніб (категорія 1)	Інші рекомендовані режими включають: бендамустин + ритуксимаб (категорія 2В)

<sup>9</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15460>

<sup>10</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ell.pdf)

	Венетоклакс + ритуксимаб (категорія 1)	Дувелізіб Іделалізіб + ритуксимаб.
Терапія другої лінії та подальші лінії (subsequent) терапії для пацієнтів хворих на ХЛЛ з мутацією del (17p)/TP53		
рекомендовані режими: <ul style="list-style-type: none"><li>- Акалабрутиніб (категорія 1)</li><li>- Ібрутиніб (категорія 1)</li><li>- Венетоклакс + ритуксимаб (категорія 1)</li><li>- Венетоклакс (категорія 1)</li></ul>		

**3. Настанови з клінічної практики Європейського товариства з медичної онкології щодо діагностики, лікування та спостереження при ХЛЛ (Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015).** Під час додаткового пошуку знайдена оновлена версія за 19 жовтня 2020<sup>11</sup>, інформація з якої представлена нижче.

Лікування рецидивуючої або рефрактерної ХЛЛ

У разі симптоматичного рецидиву протягом 3 років після терапії або відсутності відповіді на терапію, терапевтичний режим слід змінювати, незалежно від типу терапії першої лінії. Слід вибрати один із двох варіантів лікування (I, A):

- Венетоклакс + ритуксимаб протягом 24 місяців.
- Ібрутиніб або акалабрутиніб або інші інгібітори тирозинкінази

Брутона як безперервна терапія.

Альтернативні варіанти включають:

- Інгібітор РІЗК іделалізіб у поєднанні з ритуксимабом (II, B).
- Призначення бендамустину + ритуксимаб можна розглядати у

пацієнтів з відсутністю del(17p) та мутації TP53.

- Хіміоімунотерація, за виключенням виявлення мутації TP53 або del (17p), якщо не доступні інші варіанти лікування інгібіторами або клітинна терапія; відповідь на попередній прийом бендамустину та ритуксимабу має тривати щонайменше 3 роки, щоб його можна було застосовувати повторно (II, B). Через підвищений рівень токсичності та ризик вторинного мієлоїдного новоутворення повторне застосування схеми флударабін-циклофосфамід-ритуксимаб рекомендоване (V, B).

- У разі прогресування захворювання при використанні інгібітора рецептора В-клітин після попередньої ІХТ, перевагу надають терапії на основі венетоклаксу, оскільки заміна на інший препарат ІХТ або BCRi не спричиняє тривалих ремісій (III, B).

<sup>11</sup> [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)

- У випадку тривалої ремісії (>3 років) після попередньої терапії пацієнти можуть повторно застосовувати ту ж схему лікування, хоча переконливих даних щодо цього недостатньо (II, V).

#### **4. Рекомендації щодо діагностики та лікування ХЛЛ (Guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Krohem B-CLL. 2017).<sup>12</sup>**

Пацієнти без делеції р53 із задовільним загальним станом:

- Пацієнти із раннім рецидивом вважаються рефрактерними і їх слід лікувати ібрутинібом або іделалізібом + ритуксимаб.

- Якщо анти-BCR-препарати не можуть бути застосовані, альтернативні варіанти включають бендамустин + ритуксимаб, високі дози метилпреднізолону + ритуксимаб, іншу ІХТ, офатумумаб та алогенну ТСК.

Пацієнти без делеції р53 із незадовільним загальним станом:

- У разі раннього рецидиву пацієнт вважається рефрактерним до проведеного лікування і йому рекомендується ібрутиніб або іделалізіб + ритуксимаб.

- Меншої користі можна очікувати від комбінації бендамустину та ритуксимабу або хлорамбуцилу + препарат антиCD20 моноклонального антитіла, або метронідазолу + ритуксимаб.

- У разі пізнього рецидиву хворі, що рецидивують після застосування хлорамбуцилу, можуть отримувати лікування хлорамбуцилом + препарат антиCD20 моноклонального антитіла.

Пацієнти із делецією р53 та/або мутацією TP53:

- Якщо пацієнти не отримували лікування інгібіторами рецепторів В-клітин, рекомендуються ці препарати.

- Якщо пацієнти отримували лікування інгібіторами рецепторів В-клітин і мають рецидив на цих препаратах, показаний венетоклакс або альтернативний препарат цієї групи.

- Якщо інгібітори рецепторів В-клітин недоступні, рекомендуються високі дози метилпреднізолону + ритуксимаб або алемтузумаб ± ритуксимаб.

#### **5. Настанови з клінічної практики Alberta Health Services: Хронічна лімфоцитарна лімфома. (Chronic lymphocytic leukemia. Alberta Health Services. Clinical practice guideline LYHE-007 Version 6. 2019). Під час додаткового пошуку знайдена оновлена версія за липень 2021<sup>13</sup>, інформація з якої представлена нижче.**

- Терапія другої лінії та подальші лінії (subsequent) терапії:

- Венетоклакс у комбінації з ритуксимабом із фіксованою тривалістю прийому впродовж 2 років є високоефективним варіантом терапії рецидиву/рефрактерного перебігу ХЛЛ і є препаратом вибору другої лінії для більшості пацієнтів через фіксовану тривалість терапії.

<sup>12</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400341/>

<sup>13</sup> <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

- ІХТ (наприклад, бендамустин та ритуксимаб) може бути розглянута у пацієнтів, для яких інші терапевтичні варіанти не були ефективними, особливо у тих, кому планується застосовувати аlogenну трансплантацію стовбурових клітин.

- Монотерапія BCRi забезпечує тривалі ремісії у пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ і є ще одним високоефективним варіантом терапії другого ряду.

- Венетоклакс, в якості монотерапії, продемонстрував ефективність у пацієнтів, які зазнають невдачі або мають непереносимість інгібіторів BCR (ібрутиніб або іделалізіб + ритуксимаб). Пацієнти, у яких відбувається прогресування на BCRi і мають несприятливий прогноз, повинні отримувати безстрокову терапію венетоклаксом та/або розглядати варіант участі у клінічних випробуваннях та/або призначати аlogenну трансплантацію стовбурових клітин, якщо це доречно.

**6. Пан-Лондонські клінічні рекомендації з гематоонкології. Лімфоїдні злоякісні пухлини: Хронічний лімфоцитарний лейкоз та В-пролімфоцитарний лейкоз. (Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines. Lymphoid Malignancies Part 4: Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and B-prolymphocytic Leukaemia (B-PLL)). 2020<sup>14</sup>**

Клінічні рекомендації розроблені в співтоваристві трьох альянсів в Лондоні (RM Partners, North Central and North East Cancer Alliance та South East London Cancer Alliance).

Терапія другої лінії та подальші лінії (subsequent) терапії при ХЛЛ:

- Затверджені варіанти лікування включають венетоклакс + ритуксимаб (2 роки) або ібрутиніб/іделалізіб (з ритуксимабом)

- Вибір між венетоклаксом з ритуксимабом та інгібітором BCR визначається низкою факторів захворювання та особливостей пацієнта, оскільки немає досліджень, які б прямо їх порівнювали.

- Усі пацієнти з TP53 мутацією повинні отримувати або венетоклакс + ритуксимаб, або інгібітор BCR, ІХТ не показана. Для кожного режиму потрібен окремий контроль

**Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України.**

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>15</sup>:

**1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Хронічний лімфоїдний лейкоз, затверджений наказом МОЗ України від 12.05.2016 №439<sup>16</sup>**

Заявлений ЛЗ венетоклакс відсутній (на час затвердження протоколу ЛЗ не був зареєстрований в Україні).

<sup>14</sup> <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-CLL-Guidelines-Jan-2020.pdf>

<sup>15</sup> [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

<sup>16</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_439\\_ykpm\\_d\\_hll.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_439_ykpm_d_hll.pdf)

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ:

- Пацієнти із рецидивом після тривалої ремісії: повторити терапію першої лінії.

- Пацієнти віком 70 років і старше з нетривалою відповіддю на терапію першої лінії: ібрутиніб; флударабін-циклофосфамід ± ритуксимаб (FC ± R-редукована); метилпреднізолон ± ритуксимаб (HDMP ± R); хлорамбуцил ± ритуксимаб (ChL ± R); флударабін ± ритуксимаб (F ± R); циклофосфамід-вінкристин-преднізолон ± ритуксимаб (CVP ± R); бендамустин ± ритуксимаб; офатумумаб.

- Пацієнти віком молодше 70 років із нетривалою відповіддю на терапію першої лінії без супутньої патології: ібрутиніб; флударабін-циклофосфамід ± ритуксимаб; флударабін ± ритуксимаб; метилпреднізолон ± ритуксимаб; бендамустин ± ритуксимаб; циклофосфамід-доксорубіцин-вінкристин-преднізолон ± ритуксимаб (CHOP ± R); флударабін-циклофосфамід-мітоксантрон ± ритуксимаб (FCM ± R).

- Пацієнти з наявністю делеції 17p/наявністю аномалії TP53: ібрутиніб; метилпреднізолон ± ритуксимаб; бендамустин ± ритуксимаб; циклофосфамід-доксорубіцин-вінкристин-преднізолон ± ритуксимаб; Хлорамбуцил ± ритуксимаб, флударабін-циклофосфамід ± ритуксимаб; флударабін ± ритуксимаб; обінутузумаб + хлорамбуцил.

- Пацієнти із рецидивом і наявністю делеції 17p/наявністю аномалії TP53: ібрутиніб; метилпреднізолон ± ритуксимаб; циклофосфамід-доксорубіцин-вінкристин-преднізолон ± ритуксимаб; офатумумаб.

**2. Чинна 13 версія Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 22.04.2021 №792<sup>17</sup>**

Венетоклакс наявний за визначеним у досьє показанням (в комбінації з ритуксимабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії).

**3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні**

За даними заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) за кожний доданий рік життя (LYS), а також додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування венетоклаксу в комбінації з ритуксимабом порівняно з комбінацією бендамустину та ритуксимабу при рецидивуючому або рефрактерному ХЛЛ у дорослих пацієнтів в Україні становить:

- 4 688 568,34 грн за збережений рік життя (LYS);
- 2 491 500,99 грн за рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

<sup>17</sup> <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

Результати ефективності витрат представлені заявником на основі стратифікації пацієнтів за віком молодше і старше 65 років. Заявник також надає значення інкрементального показника ефективності витрат для пацієнтів двох вікових когорт, а саме 197 400,72 грн/LYS і 15 223 274,48 грн/LYS, 176 096,87 грн/QALY і 4 151 985,35 грн/QALY для пацієнтів молодше та старше 65 років відповідно.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати для загальної популяції є неефективними, оскільки значення ICER перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України (301 405,92 грн) та 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2020 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 22.03.2021<sup>18</sup>.

Показник ICER розраховувався заявником на підставі оптово-відпускної ціни на венетоклакс з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%) та податку на додану вартість (7%). Задекларована наказом МОЗ України від 06.08.2019 №1754 оптово-відпускна ціна на венетоклакс складає 163 377,23 грн (ТН Венклікто, 100 мг, №112) та 1 775,68 грн (Венклікто, 10 мг, №14).

**4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу**

#### **Дані щодо ефективності витрат**

Заявником ефективність витрат комбінації венетоклаксу з ритуксимабом була оцінена із застосуванням методів «витрати-ефективність» (cost-effectiveness) і «витрати-корисність» (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя (life years saved, LYS), а також додані роки життя, скориговані на якість (quality-adjusted life years, QALY).

Фармакоеконімічні розрахунки базуються на моделі марковського ланцюга з 3-місячними циклами та часовим горизонтом у 5 років для когорти пацієнтів старше 65 років та 15 років для пацієнтів молодше 65 років та загальної популяції. Надана стратифікація пацієнтів за віком використана з позиції адекватного часового горизонту моделі для різних пацієнтів, а також врахування непрямих витрат для пацієнтів працездатного віку. Витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель включає три стани Маркова: виживаність без прогресування, прогресування та смерть. В модель було включено як прямі витрати, так і непрямі витрати у вигляді втрати ВВП через передчасну смерть працездатних хворих з ХЛЛ в Україні. Модель передбачає одночасне лікування всіх нововиявлених пацієнтів, як молодше 65, так і старше 65 років, а також витрати на наступну лінію терапії на стадії “прогресування”. Різний середній вік двох когорт передбачає два горизонти моделювання у 5 та 15 років для когорти старше та молодше 65 років, відповідно, а також врахування непрямих витрат для

<sup>18</sup> <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

пацієнтів працездатного віку. Враховуючи це, розрахунок ICER для загальної популяції базується на співвідношенні кількості пацієнтів двох вікових когорт.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконічного аналізу венетоклаксу у комбінації з ритуксимабом за даними заявника

№	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> венетоклакс з ритуксимабом  <i>Компаратор:</i> бендамустин з ритуксимабом                      Оскільки порівнювані медичні технології мають статистично значущу різницю у показниках OS, PFS, були використані аналізи «витрати-ефективність» (cost-effectiveness) і «витрати-корисність» (cost-utility). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти з ХЛЛ, які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії.
		Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.
		Часовий горизонт: 15 років для пацієнтів молодше 65 років та загальної популяції; 5 років для пацієнтів віком від 65 років включно.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.
		<p>Дані щодо ефективності та безпеки – Seymour et al., 2018<sup>19</sup>; Kipps et al., 2018<sup>20</sup>; Kipps et al., 2019<sup>21</sup> (дослідження MURANO).                      Дані щодо корисності при обраних станах та побічних реакціях – Tolley et al., 2013<sup>22</sup>, Beusterien et al., 2010<sup>23</sup>.</p> <p>Результати лікування:                      - для пацієнтів загальної популяції:                      3,46 QALY для бендамустину з ритуксимабом і 4,14 QALY для венетоклаксу з ритуксимабом, що забезпечує додаткові 0,68 QALY;</p>

<sup>19</sup> Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1107-1120. doi: 10.1056/NEJMoa1713976. PMID: 29562156.

<sup>20</sup> MURANO Trial Establishes Feasibility of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) Combination Therapy in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / John F. Seymour, Thomas J. Kipps et al. // Blood 2019 VL: 132, NOVEMBER 29, 2018. doi:10.1182/blood-2018-184

<sup>21</sup> Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / John F. Seymour, Thomas J. Kipps et al. // Blood 2019 VL: 134, NOVEMBER 13, 2019. doi:10.1182/blood-2019-123930

<sup>22</sup> Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Health Econ. 2013 Oct;14(5):749-59. doi: 10.1007/s10198-012-0419-2. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22941034.

<sup>23</sup> Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes. 2010 May 18;8:50. doi: 10.1186/1477-7525-8-50. PMID: 20482804; PMCID: PMC2890699.



		<p>- для пацієнтів віком молодше 65 років: 6,27 QALY для бендамустину з ритуксимабом і 8,32 QALY для венетоклаксу з ритуксимабом, що забезпечує додаткові 2,06 QALY;</p> <p>- для пацієнтів віком старше 65 років: 3,01 QALY для бендамустину з ритуксимабом і 3,47 QALY для венетоклаксу з ритуксимабом, що забезпечує додаткові 0,46 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <p>1. Прямі медичні витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• витрати на застосування венетоклаксу з ритуксимабом та бендамустину з ритуксимабом;</li> <li>• витрати на премедикацію, медичні вироби та витратні матеріали;</li> <li>• вартість роботи медичного персоналу та медичних послуг;</li> <li>• вартість діагностичних процедур, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії;</li> <li>• вартість диспансеризації;</li> <li>• вартість лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення;</li> <li>• вартість наступної лінії терапії після прогресування при застосуванні заявленої та діючої медичної технології;</li> </ul> <p>2. Непрямі витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• втрата ВВП через передчасну смерть пацієнтів працездатного віку для когорти віком молодше 65 років (до досягнення пенсійного віку) та витрати на соціальну допомогу по інвалідності хворим на ХЛЛ працездатного віку.</li> </ul> <p>Витрати на венетоклакс з ритуксимабом та технологію порівняння розраховано заявником на підставі оптово-відпускної ціни з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%) та податку на додану вартість (7%).</p> <p>Оптово-відпускні ціни, що були використані в розрахунках:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• венетоклакс (10 мг, № 14) – 1775,68 грн відповідно до наказу МОЗ України від 06.08.2019 № 1754;</li> <li>• венетоклакс (100 мг, № 112) – 163 377,23 грн відповідно до наказу МОЗ України від 06.08.2019 № 1754;</li> <li>• бендамустин (100 мг, № 1) – 5850,00 грн відповідно до наказу МОЗ України від 26.02.2018 № 338;</li> <li>• ритуксимаб (10 мг/мл, 50 мл) – 13 288,00 грн відповідно до наказу МОЗ України від 18.11.2019 № 2298.</li> </ul> <p>Результат моделювання Для загальної когорти: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: 5 584 453,88 грн Сукупні витрати на компаратор на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: 3 880 258,10 грн. Різниця витрат: 1 704 195,77 грн.</p>

		Для пацієнтів віком молодше 65 років: сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: 8 627 327,65 грн; сукупні витрати на компаратор на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: 8 265 421,58 грн; різниця витрат: 361 906,07 грн. Для пацієнтів віком старше 65 років: сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%: 3 172 316,50 грн; сукупні витрати на компаратор на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%: 1 920 895,27 грн; різниця витрат: 1 251 421,23 грн.
4	Результати	<p>Інкрементальні показники ефективності витрат ICER:          4 688 568,34 грн/LYS;          2 491 500,99 грн/QALY.</p> <p>Розрахунок ICER для загальної популяції базується на співвідношенні кількості пацієнтів двох вікових когорт.          Для пацієнтів молодшої вікової когорти: 197 400,72 грн/LYS; 176 096,87 грн/QALY. Для пацієнтів старшої вікової когорти: 15 223 274,48 грн/LYS; 4 151 985,35 грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості          Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 10%. Результат ICER був найбільш чутливим до змін показників якості життя (корисності) для різних станів, а також ціни на лікарські засоби.          При проведенні однофакторного аналізу чутливості, зміна ціни на венетоклакс впливала на показник ICER, що знаходився в межах від 1 945 626,88 грн/QALY до 3 037 375,09 грн/QALY.</p>
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Тривалість лікування бендамустином не визначена в інструкції медичного застосування лікарського засобу, тому в контексті моделювання тривалість застосування комбінації бендамустину та ритуксимабу складає 6 місяців, що було обрано на підставі дослідження MURANO.</li> <li>- Ефективність попередньо отриманого лікування в моделі не враховується.</li> <li>- Розрахунок витрат на порівнювані лікарські засоби було проведено без заокруглення їх кількості до цілої упаковки.</li> <li>- Показники корисності та відсутності користі (utilities and disutilities) для розрахунку QALY були взяті за даними, отриманими для Великобританії (Tolley et al., 2013, Veusterien et al., 2010) шляхом опитування респондентів за допомогою методу рівноцінного обміну (time trade-off), що пов'язано із відсутністю відповідних даних для умов України.</li> <li>- Упродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція з визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта.</li> <li>- Розрахунок ICER для загальної популяції базується на співвідношенні кількості пацієнтів двох вікових груп - молодше та старше 65 років - та припущенні, що частка пацієнтів молодшої вікової групи до 65 років складає 13,9%, та відповідно частка пацієнтів старше 65 років складає 86,1%.</li> </ul>

		- Обмеженням може бути невизначеність щодо застосування лікарських засобів наступної лінії лікування у разі прогресування захворювання після застосування комбінації венетоклакс+ритуксимаб та бендамустин+ритуксимаб.
--	--	--

Отже, за даними заявника застосування венетоклаксу в комбінації з ритуксимабом забезпечує для загальної популяції додаткові 0,82 LYS або 0,68 QALY, а додаткові витрати на один додатково набутий LYS складають 4 688 568,34 грн та 2 491 500,99 грн на один додатково набутий QALY, що перевищує рекомендовані порогові значення ICER для України.

**Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:**

1. Заявником було проведено розрахунок інкрементального показника ефективності витрат ICER окремо для вікових груп молодше та старше 65 років. Зауважуємо, що показники клінічної ефективності (PFS та OS) порівнюваних інтервенцій, що були використані в моделюванні як вхідні дані, є однаковими, не залежно від віку пацієнта. Відмінність полягає у тривалості горизонту моделювання, що впливає на кумулятивні витрати наступної лінії лікування у разі прогресування захворювання після застосування порівнюваних інтервенцій, а отже і на значення ICER. Враховуючи вищезазначене, розрахунок показника ICER доцільно проводити для всіх пацієнтів без розподілу на вікові групи. Використаний заявником підхід аналізу ефективності витрат може спричинити нерівний доступ пацієнтів до забезпечення новим лікарським засобом. Також зазначаємо, що розрахунок показника ICER для загальної популяції здійснювався заявником на підставі витрат на молодшу та старшу вікові когорти. Наведений підхід не є коректним для розрахунку даного показника. Розрахунок ICER для загальної популяції в даному випадку доцільно проводити на підставі моделі з 15-річним горизонтом, що була використана заявником для вікової групи молодше 65 років.

2. Показники корисності для вікових груп молодше та старше 65 років, що були використані заявником при розрахунках ICER, отримані з дослідження *Beusterien et al 2010*. У даному дослідженні методом рівноцінного обміну (*time trade-off*) було проведено опитування 89 чоловік, з яких лише 23 особи були обізнані щодо лейкемії. Показники корисності саме учасників опитування були представлені в публікації за віком та використані заявником як вхідні дані. При цьому, в самому дослідженні зазначено, що вік пацієнта не впливає на наявність симптомів, а також відсутність різниці між клінічними результатами молодшої (до 55 років) та старшої вікової когорти. Таким чином, розподіл показників корисності за віком не є релевантним.

3. Заявником було зроблено припущення щодо призначення наступної лінії лікування у разі прогресування захворювання після застосування комбінації венетоклакс+ритуксимаб та бендамустин+ритуксимаб. На підставі опитування спеціалістів, ініційованого представництвом компанії «ЕббВі

Біофармасьютікалз ГмбХ» в Україні, було встановлено, що у разі прогресування захворювання після застосування венетоклаксу в комбінації з ритуксимабом третя лінія терапії включає наступні лікарські засоби: ібрутиніб - у 46% випадках, бендамустин+ритуксимаб та флударабін+циклофосфамід+ритуксимабу - в решті випадках; а після застосування бендамустину в комбінації з ритуксимабом: ібрутиніб - 46%, венетоклакс+ритуксимаб та флударабін+циклофосфамід+ритуксимабу в решті випадках. Додавання витрат на наступні схеми лікування у модель збільшує сукупну вартість лікування за заявленою медичною технологією та технологією порівняння, що має вплив на інкрементальний показник ефективності витрат. Зазначаємо, що ібрутиніб не включено до номенклатури закупівель, а отже не закуповується централізовано за кошти державного бюджету. Однак, враховуючи, що ібрутиніб включено до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Хронічний лімфоїдний лейкоз" (наказ МОЗ України від 12.05.2016 № 439), а тому може бути закуплений установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, за умови задоволення в повному обсязі потреби в лікарських засобах, включених до Національного переліку основних лікарських засобів, уповноваженим органом було проведено верифікацію даних заявника щодо переважного застосування ібрутинібу. Відповідно до даних електронної системи публічних закупівель Prozorro за увесь доступний період було оголошено три процедури закупівлі на ібрутиніб, проте жодного договору на його закупівлю укладено не було. За даними експертно-аналітичного дослідження фармацевтичного ринку "Pharmxplorer" за весь доступний період аналізу (2018-2020 роки) ібрутиніб було закуплено в кількості 22 упаковки. Таким чином, ібрутиніб не закуповується за кошти державного бюджету в співвідношеннях, що заявлені у досьє, а отже не доцільно включати в аналіз ефективності витрат з перспективи державного платника. Виключення цього фактору впливу в активній фармакоеконімічній моделі заявника призведе до суттєвого збільшення показника ICER.

4. Витрати на цикл моделі Маркова порівнюваних інтервенцій розраховано заявником на підставі витрат на курс їх застосування. Проте варто було врахувати, що лікування бендамустином та ритуксимабом триває 6 місяців (2 цикли), отже, витрати на лікування за один цикл моделі Маркова будуть складати 50% від витрат на схему, а не 25% як надано у моделі. Виключення цього фактору впливу в активній фармакоеконімічній моделі заявника призведе до зменшення показника ICER.

5. Під час розрахунку сукупної вартості заявленої медичної технології та технології порівняння ціни на венетоклакс, ритуксимаб та бендамустин були розраховані з ПДВ (7%) та граничною постачальницько-збутовою надбавкою (10%). Зазначаємо, що відповідно до Закону України від 17 березня 2020 року

*Венетоклакс у комбінації з ритуксимабом для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ), які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії, 01.11.2021*

*№532-ІХ «Про внесення змін до Податкового кодексу України щодо підвищення*

доступності лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, які закупаються за кошти державного бюджету, та створення умов для закупівель у сфері охорони здоров'я за кошти державного бюджету», операції з постачання на митній території України лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закупаються за кошти державного бюджету особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я звільняються від оподаткування податком на додану вартість до 31 грудня 2022 року. Враховуючи, що венетоклакс запропоновано заявником включити до номенклатури централізованих закупівель, аналіз ефективності витрат доцільно проводити без урахування ПДВ. Виключення цього фактору впливу в активній фармакоекономічній моделі заявника призведе до зменшення показника ICER.

За результатами експертизи уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори сукупно можуть мати вплив на значення розрахованого заявником показника ICER. Виключення впливу всіх вищезазначених факторів призведе до зменшення показника ICER для загальної популяції.

#### **Аналіз впливу на бюджет заявника**

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету венетоклаксу з ритуксимабом порівняно з бендамустином та ритуксимабом на підставі недисконтованих прямих медичних та непрямих витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

За даними заявника потенційна когорта пацієнтів з ррХЛЛ і досвідом застосування принаймні однієї лінії терапії, яким може бути призначене лікування венетоклакс + ритуксимаб або бендамустин + ритуксимаб, складає 204 пацієнта щороку без тенденції до збільшення чи зменшення впродовж наступних 5 років.

Припущення, що були використані заявником в аналізі впливу на бюджет:

Враховуючи відсутність статистичних даних щодо кількості пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ХЛЛ, розрахунок кількості пацієнтів цільової популяції та її прогноз в контексті аналізу впливу на бюджет проведений з припущенням, що кількість нововиявлених випадків є сталою без тенденції до збільшення чи зменшення впродовж наступних 5 років. Для розрахунку цільової популяції заявником було використано дані щодо кількості пацієнтів з ХЛЛ, що потребують призначення системного медикаментозного лікування за даними неопублікованого звіту CancerMPact® (64%) та дані щодо частки пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ХЛЛ за даними Благодійного фонду пацієнтів “Крапля крові” (40%).

Заявником було побудовано 4 сценарії впливу на бюджет:

- Сценарій 1 передбачав, що 100% пацієнтів з ррХЛЛ протягом наступних 5 років отримуватимуть венетоклакс + ритуксимаб.

- Сценарій 2 передбачає, що 100% пацієнтів з ррХЛЛ протягом наступних 5 років отримуватимуть бендамустин + ритуксимаб. Отже, сценарій 2 відображає поточну ситуацію, коли бендамустин + ритуксимаб є найпоширенішою клінічною практикою в лікуванні ррХЛЛ;

- Сценарій 3 упродовж наступних 5 років передбачає поступовий 5 %-й перехід зі бендамустин + ритуксимаб на венетоклакс + ритуксимаб.

- Сценарій 4 передбачає, що 100 % пацієнтів з ррХЛЛ упродовж найближчих 5 років отримуватимуть ібрутиніб, який зареєстрований і доступний на ринку України для лікування ррХЛЛ і може бути призначений для лікування пацієнтів.

*Зауважуємо, що відповідно до сценарію 3 аналізу впливу на бюджет, наданого заявником, передбачається поступовий 5%-й перехід з терапії бендамустин + ритуксимаб на терапію венетоклакс + ритуксимаб, що означає те, що на п'ятий рік лише 20% пацієнтів, хворих на ррХЛЛ, отримуватимуть лікування венетоклаксом, а решта 80% - залишаться на поточній практиці застосування бендамустин + ритуксимаб. Заявлені темпи переходу на венетоклакс можуть спричинити нерівний доступ пацієнтів до забезпечення новим лікарським засобом. Враховуючи, що ібрутиніб не закуповується за кошти державного бюджету, сценарій 4 було розглянуто уповноваженим органом як додатковий.*

Відповідно до наданої заявником інформації, вплив на показники бюджету порівнюваних інтервенцій було представлено з виокремленням вартості лікарських засобів та представлено у таблицях 5 та 6.

**Таблиця 5.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при порівнянні сценарію 100% застосування бендамустину з ритуксимабом із сценарієм 100% застосування венетоклакс з ритуксимабом протягом п'яти років

	Роки				
	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, з хронічним лімфоцитарним лейкозом	204	408	612	816	1020
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, з хронічним лімфоцитарним лейкозом та делецією 17p хромосоми або мутації гена TP53	23	46	69	92	115

Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують бендамустин з ритуксимабом (сценарій 2 заявника)	204	408	612	816	1020
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати венетоклакс з ритуксимабом (сценарій 2 заявника)	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують бендамустин з ритуксимабом (сценарій 1 заявника)	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати венетоклакс з ритуксимабом (сценарій 1 заявника)	204	408	612	816	1020
<b>Діючий сценарій – використання медичної технології порівняння (бендамустин з ритуксимабом), грн</b>	103 463 814,28* 102 422 162,68	281 292 249,21* 278 414 059,79	416 507 977,89* 411 607 846,39	565 998 309,26* 559 041 668,48	719 195 009,73* 710 278 824,09
з них – витрати на комбінацію бендамустину та ритуксимабу, грн	33 677 093,84	33 677 093,84	33 677 093,84	33 677 093,84	33 677 093,84
<b>Новий сценарій – повний перехід до заявленої медичної технології (венетоклакс з ритуксимабом), грн</b>	507 438 064,74* 506 671 997,56	977 921 748,20* 976 299 951,84	1 009 862 971,16* 1 007 323 765,89	1 051 951 894,68* 1 048 437 216,31	1 102 436 001,61* 1 097 911 632,77
з них – витрати на комбінацію венетоклаксу та ритуксимабу, грн	488 667 897,28	930 501 965,37	930 501 965,37	930 501 965,37	930 501 965,37
з них – витрати на венетоклакс, грн	452 560 455,91	894 394 523,99	894 394 523,99	894 394 523,99	894 394 523,99
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	403 974 250,46* 404 249 834,88	696 629 498,99* 697 885 832,05	593 354 993,27* 595 715 919,50	485 953 585,43* 489 395 547,83	383 240 991,89* 387 632 808,68



\* - з урахуванням непрямих витрат

За даними заявника, непрямі витрати включають в себе соціальну допомогу по інвалідності і втрату ВВП, при цьому більша частина таких витрат виникає у стані прогресування захворювання. Враховуючи, що пацієнти, які отримують лікування комбінацією бендамустин+ритуксимаб, частіше мають прогресування захворювання, обсяг непрямих витрат у діючому сценарії зростає щороку швидше, ніж у новому, тому вплив на бюджет буде більшим без урахування непрямих витрат, аніж з ними.

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію повного переходу, впродовж п'яти років додатковий вплив на бюджет комбінації венетоклаксу та ритуксимабу порівняно із комбінацією бендамустину та ритуксимабу буде великим, оскільки значно перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності у 152 млн грн. Сукупні витрати на лікування пацієнтів за п'ять років комбінацією бендамустину та ритуксимабу («діючий сценарій») складають 2 061 764 561,43 грн, а при переході до комбінації венетоклаксу та ритуксимабу («новий сценарій») - 4 636 644 564,37 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 387 632 808,68 грн до 697 885 832,05 грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування заявленої медичної технології потребує додаткових сукупних витрат у розмірі 2 574 879 942,94 грн протягом п'яти років для лікування пацієнтів. Висновок щодо результатів аналізу впливу на бюджет представлено без урахування непрямих витрат.

**Таблиця 6.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при порівнянні сценарію 100% застосування бендамустину з ритуксимабом із сценарієм поступового щорічного 5%-го переходу на застосування венетоклаксу з ритуксимабом

	Роки				
	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, з хронічним лімфоцитарним лейкозом	204	408	612	816	1020
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, з хронічним лімфоцитарним лейкозом та делецією 17p хромосоми або мутації гена TP53	23	46	69	92	115

Венетоклакс у комбінації з ритуксимабом для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ), які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії, 01.11.2021

Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують бендамустин з ритуксимабом (сценарій 2 заявника)	204	408	612	816	1020
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати венетоклакс з ритуксимабом (сценарій 2 заявника)	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують бендамустин з ритуксимабом (сценарій 3 заявника)	204	398	582	755	918
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати венетоклакс з ритуксимабом (сценарій 3 заявника)	0	10	30	61	102
<b>Діючий сценарій – використання медичної технології порівняння (бендамустин з ритуксимабом), грн</b>	103 463 814,28* 102 422 162,68	281 292 249,21* 278 414 059,79	416 507 977,89* 411 607 846,39	565 998 309,26* 559 041 668,48	719 195 009,73* 710 278 824,09
з них – витрати на комбінацію бендамустину та ритуксимабу, грн	33 677 093,84	33 677 093,84	33 677 093,84	33 677 093,84	33 677 093,84
<b>Новий сценарій – поступовий перехід до заявленої медичної технології (венетоклакс з ритуксимабом), грн</b>	103 463 814,28* 102 422 162,68	315 440 754,06* 312 624 152,53	474 680 036,05* 470 011 367,91	639 844 197,24* 633 410 599,77	796 218 934,57* 788 185 417,99
з них – витрати на комбінацію бендамустину та ритуксимабу, грн	33 677 093,84	32 026 255,91	30 375 417,97	28 559 496,25	26 908 658,31
з них – витрати на комбінацію венетоклаксу та ритуксимабу, грн	0,00	45 612 841,44	91 225 682,88	141 399 808,46	187 021 649,90
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	0,00* 0,00	34 148 504,85* 34 210 092,75	58 172 058,16* 58 403 521,52	73 845 887,98* 74 368 931,29	77 023 924,84*

					77 906 593,90
--	--	--	--	--	------------------

\* - з урахуванням непрямих витрат

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при порівнянні сценарію 100% застосування комбінації бендамустин+ритуксимаб із сценарієм поступового щорічного 5%-го переходу на застосування венетоклаксу з ритуксимабом, впродовж п'яти років додатковий вплив на бюджет комбінації венетоклаксу та ритуксимабу буде помірним у другому році, оскільки не перевищуватиме 37 млн грн, та середнім у третьому, четвертому та п'ятому роках, адже вплив на бюджет знаходиться у діапазоні з 37 до 80 млн грн. Сукупні витрати на лікування пацієнтів за п'ять років комбінацією бендамустину та ритуксимабу («діючий сценарій») складають 2 061 764 561,43 грн, а при переході до комбінації венетоклаксу та ритуксимабу («новий сценарій») - 2 306 653 700,88 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 34 210 092,75 грн до 77 906 593,90 грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування заявленої медичної технології для 20% пацієнтів потребує додаткових сукупних витрат у розмірі 244 889 139,46 грн протягом п'яти років для лікування пацієнтів. Висновок щодо результатів аналізу впливу на бюджет представлені без урахування непрямих витрат.

**Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на бюджет:**

1. *Витрати за результатами моделювання, включені заявником до аналізу впливу на бюджет, містять витрати, що розраховані для двох вікових когорт пацієнтів - молодше та старше 65 років. Враховуючи те, що доцільно проводити моделювання для всіх пацієнтів без розподілу на вікові групи, коректним є використання витрат лише 15-річного моделювання, що зменшує загальний вплив на бюджет.*

2. *Відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ХЛЛ в Україні унеможливорює верифікацію прогнозних значень кількості пацієнтів на наступні роки в контексті аналізу впливу на бюджет.*

3. *Враховуючи, що аналіз впливу на бюджет був розрахований на підставі витрат за результатами моделювання Маркова, заявником не було враховано 50% витрат на застосування комбінації бендамустину та ритуксимабу, про що вище зазначено у коментарях уповноваженого органу щодо аналізу ефективності витрат.*

4. *Оскільки аналіз впливу на бюджет був розрахований на підставі витрат за результатами моделювання Маркова, у їх структуру включено вартість наступної лінії терапії після прогресування при застосуванні заявленої та діючої медичної технології, зокрема витрати на ібрутиніб. Зазначаємо, що ібрутиніб не закуповується за кошти державного бюджету, а отже не*

доцільно включати в аналіз впливу на бюджет з перспективи держави як платника.

5. Додатково заявником було проведено аналіз впливу на бюджет для пацієнтів з ррХЛЛ, що мають *del(17p)*. Зазначаємо, що згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз” затвердженого наказом МОЗ України від 12.05.2016 № 439, схема лікування бендамустин+ритуксимаб не рекомендована для пацієнтів з рецидивом з наявністю делеції 17q/наявністю аномалії TP53, а отже використана заявником медична технологія порівняння не є коректною для такої підгрупи пацієнтів. Також зазначаємо, що для моделювання для підгрупи пацієнтів з *del(17p)* та наступним проведенням аналізу впливу на бюджет на його підставі, необхідно використовувати вхідні дані клінічної ефективності саме для вищезазначеної популяції.

6. У наданому заявником аналізі впливу на бюджет проведено порівняння сукупних прямих медичних витрат за 5 років із шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні, в той час як шкала рекомендована на оцінку впливу на бюджет лише лікарського засобу на 1 рік.

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)**

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки лікарського засобу венетоклаксу заявником надана коректно. Вибір комбінації бендамустин + ритуксимаб компаратором є обґрунтованим.

Чотирирічні результати дослідження MURANO продемонстрували перевагу щодо виживаності без прогресування (PFS) і загальної виживаності (OS) при застосуванні комбінації венетоклакс + ритуксимаб порівняно із комбінацією бендамустин + ритуксимаб у пацієнтів з ррХЛЛ. Чотирирічний показник PFS у групі венетоклакс + ритуксимаб становив 57,3 % (95% CI: 49,4-65,3), у групі бендамустин + ритуксимаб - 4,6% (95% CI: 0,1-9,2), HR 0,19 (95% CI: 0,14-0,25;  $p < 0,0001$ ). Чотирирічний показник OS у групі венетоклакс + ритуксимаб був 85,3 %, у групі бендамустин + ритуксимаб - 66,8 %, HR 0,41 (95% CI: 0,26-0,65;  $p < 0,0001$ ).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат для пацієнтів загальної популяції свідчить про те, що венетоклакс у комбінації з ритуксимабом має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з бендамустином у комбінації з ритуксимабом, що є коректним. Проте описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та результати аналізу впливу на бюджет.

Результат проведеного заявником аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що повний перехід до застосування венетоклаксу у комбінації з ритуксимабом перевищуватиме порогове значення фінансової доступності у 152 млн грн та матиме великий вплив на бюджет, що є коректним. Описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на розраховані показники сукупних витрат на сценарії, тим не менше вплив на бюджет залишатиметься великим.

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я**

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу венетоклакс щодо можливості включення заявленого ЛЗ до номенклатур, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами проведеної експертизи встановлено, що за даними клінічного дослідження MURANO венетоклакс+ритуксимаб має клінічно та статистично значуще поліпшення показників PFS (збільшує показник виживаності без прогресії) та OS (загальна виживаність) порівняно з бендамустином+ритуксимабом у дорослих пацієнтів при ррХЛЛ; профіль безпеки венетоклаксу+ритуксимаб був порівняний з профілем безпеки бендамустин+ритуксимаб.

За даними заявника застосування венетоклаксу в комбінації з ритуксимабом для пацієнтів загальної популяції забезпечує додаткові 0,68 QALY та додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають 2 491 500,99 грн, що перевищує рекомендований поріг готовності платити для України. Проте описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення

розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Оскільки вищезазначені результати ICER перевищують поріг готовності платити для України - 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) та 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн) - такі витрати є неефективними в обох випадках в т.ч. і з врахуванням виключення факторів впливу.

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію повного переходу впродовж п'яти років додатковий вплив на бюджет комбінації венетоклаксу та ритуксимабу порівняно із комбінацією бендамустину та ритуксимабу буде великим, оскільки перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності у 152 млн грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 387 632 808,68 грн до 697 885 832,05 грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування заявленої медичної технології потребує додаткових сукупних витрат у розмірі 2 574 879 942,94 грн протягом п'яти років для лікування пацієнтів.

Отже, застосування венетоклаксу має додану клінічну користь для дорослих пацієнтів, хворих на рецидивуючий (рефрактерний) хронічний лімфоїдний лейкоз, проте витрати за заявленою ціною на венетоклакс є неефективними у порівнянні з комбінацією бендамустину з ритуксимабом.

Рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу венетоклакс за показанням лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ), які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії, з можливим подальшим включенням до номенклатури закупівель за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”. Для досягнення ефективності витрат на рівні порогу готовності платити для України на рівні 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) рекомендованим є зниження ціни на венетоклакс на 67,61% від оптово-відпускної ціни (відповідно до аналізу “витрати-корисність”), а до порогу на рівні 5 ВВП (502 343,20 грн) на 59,03%.

## **5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:**

Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.