



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:  
гемтузумаб озогаміцин

*Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів 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: 03.06.2022.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб:**

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

Станом на 03.06.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

МАЙЛОТАРГ, порошок для концентрату для розчину для інфузій, 4,5 мг; по 4,5 мг у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/18298/01/01, термін дії з 03.09.2020 по 03.09.2025

**Виробник** - Фармація і Апджон Компані ЛЛС, США; Ваєт Фармасьютікал Дівіжн оф Ваєт Холдінгс ЛЛС, США; Вест Фармасьютікал Сервісес, Інк., США

**Заявник** - Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США

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

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

МАЙЛОТАРГ

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

Гемтузумаб озогаміцин / Gemtuzumab ozogamicin

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

діюча речовина: gemtuzumab;

1 флакон містить 4,5 мг гемтузумабу озогаміцину;

допоміжні речовини: сахароза, декстран 40, натрію хлорид, натрію дигідрофосфат моногідрат, динатрію гідрофосфат безводний.

**5) форма випуску:**

порошок для концентрату для розчину для інфузій, 4,5 мг у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

**б) спосіб застосування лікарського засобу:**

Спосіб застосування гемтузумабу озогаміцину у складі комбінованої терапії при лікуванні дорослих пацієнтів із вперше діагностованим CD33-позитивним *de novo* гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ):

Рекомендована доза препарату Майлотарг для дорослих становить 3 мг/м<sup>2</sup>. Курс лікування препаратом Майлотарг у складі комбінованої терапії для дорослих з вперше діагностованим CD33-позитивним *de novo* ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та 2 цикли консолідаційної терапії.

У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 3 мг/м<sup>2</sup> (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у дні 1, 4 та 7 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном. У разі потреби в другому циклі індукційної терапії ЗАБОРОНЯЄТЬСЯ застосовувати препарат Майлотарг протягом другого циклу індукційної терапії.

У рамках циклів консолідаційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 3 мг/м<sup>2</sup> (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у день 1 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном.

Дорослі пацієнти потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 650 мг перорально та дифенгідраміном у дозі 50 мг внутрішньовенно за 1 годину до застосування препарату Майлотарг, а також метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг або аналогічним кортикостероїдом в еквівалентній дозі за 30 хвилин до інфузії препарату Майлотарг. Слід застосовувати відповідні заходи для запобігання синдрому лізису пухлини. У разі гіперлейкоцитозу (кількість лейкоцитів  $\geq 30 \times 10^9$  /л) перед застосуванням препарату Майлотарг рекомендується виконати циторедукцію.

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

МАЙЛОТАРГ, порошок для концентрату для розчину для інфузій, 4,5 мг; по 4,5 мг у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/18298/01/01, термін дії з 03.09.2020 по 03.09.2025

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

Гемтузумаб озогаміцин являє собою кон'югат антитіла з лікарським засобом (antibody-drug conjugate, ADC), що складається з моноклонального антитіла до антигену CD33, ковалентно зв'язаного із цитотоксичним засобом N-ацетил-гамма-каліхеаміцином. Гемтузумаб озогаміцин складається з кон'югованого та некон'югованого гемтузумабу.

Кон'юговані молекули відрізняються кількістю активованих фрагментів похідного каліхеаміцину, приєднаних до гемтузумабу.

Механізм дії. Антитіло розпізнає антиген CD33 людини. Невелика молекула N-ацетил-гаммакаліхеаміцин – цитотоксичний засіб, який ковалентно зв'язаний з антитілом за допомогою лінкера. Результати доклінічних досліджень вказують на те, що протипухлинна активність гемтузумабу озогаміцину обумовлена зв'язуванням ADC з пухлинними клітинами, що експресують антиген CD33, з подальшою інтерналізацією комплексу ADC-CD33, а також внутрішньоклітинним вивільненням N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозиду через гідролітичне розщеплення лінкера. Активація N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозиду індукує дволанцюгові розриви ДНК з подальшою індукцією зупинки клітинного циклу та апоптичної загибелі клітин.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C05.

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

Лікування вперше діагностованого CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих.

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

Лікування вперше діагностованого CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих і дітей віком від 1 місяця.

Лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих і дітей віком від 2 років.

**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:**

У досє зазначено, що пунктом 5 наказу МОЗ України від 25.07.2019 №1708 «Про затвердження напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» пріоритет закріплено за першочерговим забезпеченням за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики, і лікування неінфекційних захворювань, зокрема, онкологічних захворювань.

В той же час наказом МОЗ України від 11.08.2021 №1723 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямами використання бюджетних коштів у 2022 році за бюджетною програмою КПКВК 2301400 “Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру”»<sup>2</sup> затверджено Номенклатуру лікарських засобів за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих»<sup>3</sup>, що свідчить про пріоритетність даного стану для системи охорони здоров'я України.

Одночасно Постановою КМУ від 15.02.2021 №133 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II-IV кварталах 2021 року»<sup>4</sup>

<sup>2</sup><https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-11082021--1723-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-ta-dopomizhnih-zasobiv-do-nih-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprjamami-vikoristannja-bjuzdhetnih-koshtiv-u--2022-roci>

<sup>3</sup>[https://moz.gov.ua/uploads/6/32397-dn\\_1723\\_11\\_08\\_2021\\_dod\\_1.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/6/32397-dn_1723_11_08_2021_dod_1.pdf)

<sup>4</sup><https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/133-2021-%D0%BF#Text>

визначено окремий пакет медичних гарантій «Лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями у дорослих та дітей в амбулаторних та стаціонарних умовах», що також підтверджує актуальність онкологічних захворювань (в тому числі ГМЛ) для системи охорони здоров'я України.

Відповідно до інформації, представленої на офіційному сайті Національної служби здоров'я України (далі - НСЗУ)<sup>5</sup>, до пакету медичних гарантій «Лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями у дорослих та дітей в амбулаторних та стаціонарних умовах» входять наступні лабораторні дослідження, які можуть застосовуватись при діагностиці ГМЛ:

- проточна цитофлуориметрія аспіратів кісткового мозку та/або клітин периферичної крові;
- патоморфологічні дослідження (гістологічне, імуногістохімічне дослідження біоптатів пухлини та трепанбіоптатів кісткового мозку);
- дослідження препаратів цитоцентрифугатів біологічних рідин;
- цитологічні дослідження;
- цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження;
- дослідження моноклональних антитіл в сироватці крові;
- молекулярно-генетичні дослідження клітин кісткового мозку, клітин периферичної крові та іншого біологічного матеріалу;
- цитохімічне та цитоморфологічне дослідження аспірату кісткового мозку з диференційованим підрахунком (мієлограма).

Проте варто зазначити, що даний пакет не містить інформації щодо виявлення мутацій, характерних для ГМЛ, при цитогенетичних та молекулярно-генетичних дослідженнях, а також щодо визначення типу і рівня експресії бластними клітинами окремих CD-антигенів.

### **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)**

Як зазначено у досьє у класифікації лейкемій виділяють гострі та хронічні лейкемії. Відповідно до лінії злоякісних пухлин виділяють мієлоїдні та лімфоїдні лейкемії. Структура лейкемії за даними Американського товариства раку, 2020 року у США: гострий мієлоїдний лейкоз – 33%; гострий лімфобластний лейкоз – 10%; хронічний мієлоїдний лейкоз – 14%; хронічний лімфолейкоз – 35%; інші лейкемії – 8%<sup>6</sup>.

За даними Центру Статистики Раку США ймовірність розвитку лейкемії (за даними 2015-2017 років) складала 1,5%. Стандартизована за віком (на стандартне населення США у 2000 році) захворюваність на лейкемії становила (за даними 2013-2017 років) 14,2 на 100 тис.; смертність від лейкемій – 6,3 на 100 тис. Захворюваність більша серед чоловіків (18,2 проти 11,1 на 100 тис.). Рівень смертності серед чоловіків також більший (8,4 проти 4,7 на 100 тис.). Ймовірність розвитку лейкемії у різних вікових категоріях різниться в межах від 0,1% до 1,2%; ймовірність померти від лейкемії – від <0,1% до 0,8%.

<sup>5</sup><https://nszu.gov.ua/vimogi-pmg-2021>

<sup>6</sup><https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/overview-of-leukemia>

Уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ) під час верифікації представлених даних щодо пріоритетності захворювання станом на дату підготовку висновку визначено, що дані Центру Статистики Раку (США)<sup>7</sup> було оновлено. Згідно з оновленими даними середньорічний показник захворюваності на лейкемію, стандартизований за віком населення США 2000 року становить 14,2 на 100 тис. (за даними 2014-2018 рр.), смертність від лейкемії становить 6,1 на 100 тис. Захворюваність так само переважає серед чоловіків за даними 2014-2018 рр. – 18,1 проти 11 на 100 тис. За даними 2015-2019 рр. смертність вища серед чоловіків – 8,2 проти 4,6 на 100 тис. Ймовірність розвитку лейкемії за даними 2016-2018 рр. у різних вікових категоріях різниться в межах від 0,2% до 1,2%; ймовірність смерті від лейкемії – від <0,1% до 0,8%.

Згідно змодельованих даних Американської Асоціації Раку (American Cancer Society, ACS) серед нових випадків онкологічних захворювань у 2021 році на долю лейкемії припадає 4% серед чоловіків, 3% – серед жінок<sup>8</sup>.

Аналогічні статистичні дані підтверджуються Європейським товариством медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO)<sup>9</sup>. Медіана встановлення діагнозу припадає приблизно на 70 років. Не дивлячись на прогрес у можливостях лікування ГМЛ 5-ти річна виживаність (за даними пацієнтів, діагностованих у 2000-2007 роках) склала лише 17% (16,6-17,7), переважно за рахунок мінімального прогресування, досягнутого у пацієнтів віком від 65 років.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України<sup>10</sup> захворюваність на ГМЛ (МКХ-код С92.0) у 2018–2020 роках становила 360, 312 та 317 відповідно, що становить 1,04, 0,91 та 0,93 на 100 тис. дорослого населення. Ці цифри різняться із даними ESMO та даними Центру Статистики Раку США, що може свідчити про відмінності у структурі населення, незадовільної доступності населення України до діагностичних методів або превалюванням інших нозологій в структурі загальної смертності.

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ у досє було проведено прогнозування популяції дорослих пацієнтів з CD33-позитивним ГМЛ на 2022-2027 рр. за даними Центру медичної статистики МОЗ України. Регресійний аналіз проводився з урахуванням даних щодо захворюваності на ГМЛ (МКХ-код С92.0) за період 2014-2020 рр. Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ також було враховано відсоток пацієнтів з CD33-позитивним статусом за даними дослідження ALFA-0701 (71,59%).

**Таблиця 1.** Прогноз захворюваності на CD33-позитивний ГМЛ (код МКХ-10 С92.0) серед дорослого населення (18 років та старше) України на 2022-2027 роки

Рік	ГМЛ (прогноз)	Доля CD33	CD33-позитивний ГМЛ (прогноз)
2022	300	0,7159	<b>215</b>
2023	291	0,7159	<b>208</b>

<sup>7</sup><https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Leukemia>

<sup>8</sup><https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>

<sup>9</sup><https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171751/>

<sup>10</sup><http://medstat.gov.ua/ukr/main.html>

2024	281	0,7159	<b>201</b>
2025	272	0,7159	<b>195</b>
2026	262	0,7159	<b>188</b>
2027	253	0,7159	<b>181</b>

Заявником було зазначено, що ЛЗ подається за показанням лікування вперше встановленого CD33-позитивний ГМЛ у дорослих, тому ця категорія пацієнтів представлена виключно за показником “захворюваності”, так як показник поширеності не є коректним в контексті заявленого показання і не представляє інтересу при фармакоекономічних розрахунках.

Уповноважений орган погоджується з таким підходом заявника до представлення потреби, так як популяція, яка потребує застосування заявленого ЛЗ включає пацієнтів з де novo ГМЛ, а лікування гемтузумабом озогаміцином включає всього 1 цикл індукційної терапії та 2 цикли консолідаційної терапії (загальна тривалість – близько 3 місяців). Дані є послідовними з аналізом впливу на показники бюджету.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом 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>11</sup> За даними IHME при Вашингтонському університеті у 2019 році за показником втрачених років життя з поправкою на працездатність (DALY) в Україні гострий мієлоїдний лейкоз у всіх вікових категоріях спричинив втрату 28 450 років життя (110 позиція за даним показником серед усіх захворювань), смертність - 805 осіб (105 позиція), захворюваність – 1043 (200 позиція), поширеність - 1410 (239 позиція).

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

**Популяція (P, population)** – дорослі пацієнти із вперше діагностованим ГМЛ.

**Втручання (I, intervention)** – гемтузумаб озогаміцин у рекомендованих інструкцією для медичного застосування дозі та режимі застосування.

Доза: 3 мг/м<sup>2</sup>.

Режим:

- цикл індукційної терапії (1) – 3 мг/м<sup>2</sup> (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у дні 1, 4 та 7 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном;
- цикли консолідаційної терапії – 3 мг/м<sup>2</sup> (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у день 1 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном.

**Компаратор (C, comparator)** – «відсутність терапії» на фоні комбінованого лікування даунорубіцином та цитарабіном впродовж циклів індукції та консолідації.

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – **(1)** загальна виживаність (overall survival – OS), **(2)** сурогатна точка<sup>12</sup> – повна та часткова ремісія (complete remission – CR), **(3)** комбінована точка,

<sup>11</sup><http://www.healthdata.org>

<sup>12</sup><https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

що включає перші дві точки – виживаність без подій (event free survival – EFS), (4) профіль безпеки – safety.

При формуванні схеми PICO заявником не було враховано CD33 статус. Як зазначено заявником у даній ситуації (рідкісне захворювання, орфанний препарат) популяція CD33-позитивних пацієнтів є підмножиною пацієнтів з ГМЛ, які набиралися б у дослідження. Це пов'язано із тим, що контрольна група буде лікуватися препаратом/препаратами, механізм дії яких не пов'язаний із рецептором CD33, а тому експресія CD33 не може бути критерієм включення. Отже, CD33 статус не було використано в PICO, щоб покрити ширший пул публікацій, що дає змогу зайвий раз упевнитися, що не було пропущено будь-яких релевантних публікацій. Втім сам механізм дії ЛЗ Майлотарг (цитотоксична речовина доставляється в патологічну клітину через CD33 рецептор) визначає, що ефект слід очікувати у пацієнтів із експресією CD33 на поверхні патологічних клітин.

Крім того в досьє також зазначається, що особливістю ГМЛ є те, що патологічні клітини на своїй поверхні мають специфічний маркер – рецептор CD33. За літературними даними наявність цього рецептора на поверхні патологічних клітин визначається у переважної частини пацієнтів (близько 90%)<sup>13</sup>.

Станом на сьогодні в Україні відсутній затверджений МОЗ України галузевий стандарт, який регламентує надання медичної допомоги при ГМЛ у дорослих. Згідно рекомендацій ESMO<sup>14</sup> та NCCN<sup>15</sup> пацієнти з підозрюваним діагнозом ГМЛ повинні пройти цитогенетичні та молекулярні дослідження для отримання додаткової інформації для стратифікації ризику та обрання стратегії лікування. У досьє зазначено, що за даними українських фахівців з лікування лейкемії держава не фінансує проведення цитогенетичного дослідження, тому результати з клінічної ефективності представлені для всієї когорти, незалежно від отриманих результатів цитогенетичного дослідження. Одночасно клінічні фахівці зазначили, що у призначених схемах лікування орієнтуються на рекомендації NCCN або ESMO. При цьому не всі алгоритми даних рекомендацій можуть бути реалізовані в Україні. Однією із перешкод є доступність методів діагностики та недоступність деяких ЛЗ в Україні.

*При проведенні державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) було здійснено пошук інформації стосовно можливостей діагностики гострих мієлоїдних лейкозів в умовах України. Під час науково-практичної конференції, яка відбулась 4-5 жовтня 2018 року в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології (ІЕПОР) ім. Р.С. Кавецького НАН України та була присвячена сучасним можливостям діагностики та лікування мієлодиспластичних синдромів і гострої мієлоїдної лейкемії, професором Д.Ф. Глузманом було зазначено, що в Україні обстежуваних пацієнтів здебільшого включають до категорії неуточнених ГМЛ, оскільки цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження проводять рідко і в обмеженій кількості спеціалізованих лабораторій. У більшості таких хворих є необхідність у використанні децю зміненої класифікації ВООЗ, яка враховує принципи франко-американсько-британської морфологічної класифікації (FAB). В основу субкласифікації цієї категорії ГМЛ покладено морфологічні та цитохімічні/імунофенотипові*

<sup>13</sup>Ehninger, A., Kramer, M., Röllig, C. et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. Blood Cancer Journal 4, e218 (2014). <https://doi.org/10.1038/bcj.2014.39>

<sup>14</sup>[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36079-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/fulltext)

<sup>15</sup>[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)

ознаки лейкемічних клітин, що дозволяє визначити їх лінійне походження і рівень диференціювання<sup>16</sup>.

Уповноваженим органом з державної ОМТ були надіслані листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо реальної медичної практики ведення пацієнтів з CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в Україні та отримані наступні відповіді.

У листі відповіді на запит уповноваженого органу від КНП "ЧООД Черкаської обласної ради" щодо особливостей діагностики та тактики ведення в умовах реальної клінічної практики в Україні дорослих пацієнтів з вперше діагностованим CD33-позитивним ГМЛ вказано, під час діагностики всім пацієнтам в Україні виконується імунофенотипування аспірату кісткового мозку, менше 50% - цитогенетичне дослідження, 25% молекулярне дослідження. Наразі існують проблеми з молекулярною діагностикою гострих лейкемій, а саме обмежена кількість лабораторій та висока вартість.

Щодо вибору компаратора, у досьє зауважено, що гемтузумаб озогаміцин розглядається, як додатковий ЛЗ до стандартної хіміотерапії. Тобто порівнюється схема «гемтузумаб озогаміцин + стандартна хіміотерапія» зі схемою «відсутність терапії + стандартна хіміотерапія». Для того, щоб оцінити ефекти гемтузумабу озогаміцину в якості додаткового ЛЗ до стандартної хіміотерапії, слід виключити однакові компоненти схем лікування (тобто стандартну хіміотерапію) і визначити розмір ефектів гемтузумаб озогаміцину порівняно із «відсутністю терапії». Отже коректним компаратором було визначено «відсутність терапії» на фоні стандартної хіміотерапії.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію даних стосовно того, чи можна вважати комбінацію даунорубіцину та цитарабін стандартною хіміотерапією. Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України цитарабін включено до 13 випуску Державного формуляру ЛЗ (наказ МОЗ України від 22.04.2021 №792), даунорубіцин – не включено. За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>17</sup> клінічних протоколів, що регламентують надання медичної допомоги дорослим з гострим мієлоїдним лейкозом не було знайдено, проте знайдено "Настанову 00328. Гострі лейкози у дорослих" (Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd, дата останнього оновлення 2017-04-24)<sup>18</sup>, де зазначається, що "найважливішими препаратами у лікуванні ГМЛ є цитарабін і антрацикліни (даунорубіцин та ідарубіцин)". Даунорубіцин та цитарабін включено до Національного переліку основних лікарських засобів та до Номенклатури централізованих закупівель лікарських засобів за напрямком "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармацевтичні препарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих".

Таким чином, вибір компаратора у досьє є коректним та обґрунтованим.

**Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ гемтузумабу озогаміцину** представлена у досьє за результатами одного відкритого рандомізованого клінічного дослідження (РКД) фази III – ALFA-0701, описаного у двох публікаціях (у публікації *Cataigne et al. 2012*<sup>19</sup> наведено результати станом на 01.08.2011 та у публікації

<sup>16</sup><https://health-ua.com/article/40166-suchasn-mozhliivost-dagnostiki--talkuvannya-mlodisplastichnih-sindromv--gost>

<sup>17</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>18</sup><https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3209>

<sup>19</sup>Cataigne, S., et al. "Effect of Gemtuzumab Ozogamicin on Survival of Adult Patients with De-Novo Acute Myeloid Leukaemia (ALFA-0701): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study." *Lancet* (London, England), vol. 379, no. 9825, 2012, p. 1508-1516, doi:10.1016/S0140-6736(12)60485-1



Lambert et al. 2019<sup>20</sup> наведено результати станом на 01.08.2011 та станом на 30.04.2013). Ключовою публікацією визначено Lambert et al. 2019, що містить фінальні результати дослідження ALFA-0701.

**ALFA-0701** є відкритим багатоцентровим рандомізованим в паралельних групах дослідженням фази 3, яке мало на меті дослідити порівняльну ефективність та безпеку стандартної хіміотерапії (даунорубіцин + цитарабін) з такою ж схемою, але з додаванням гемтузумабу озогаміцину.

Критеріями включення були: раніше неліковані пацієнти віком 50-70 років з локально підтвердженим морфологічним діагнозом; нормальна функція серця. До критеріїв виключення відносили: пацієнтів із попереднім мієлопроліферативним або мієлодиспластичним синдромом або хіміотерапією чи променевою терапією; ураження ЦНС при ГМЛ; тяжка неконтрольована інфекція; дисфункція нирок чи печінки.

280 пацієнтів було рандомізовано в співвідношенні 1:1. Популяція mITT (modified intent-to-treat) включала 135 пацієнтів в основній групі та 136 пацієнтів в контрольній.

**Результати клінічної ефективності** у досьє представлені за такими клінічними точками:

#### **Первинна кінцева точка**

За первинною кінцевою точкою **виживаність без подій** (event free survival, **EFS**) за оцінкою дослідників група гемтузумабу озогаміцину показала кращий результат: HR 0,56 (95% CI 0,42–0,76),  $p=0,0002$ . Аналогічний результат отримала група незалежних експертів: HR 0,66 (95% CI 0,49–0,89),  $p=0,006$ .

#### **Вторинні кінцеві точки**

Результати дослідження не надали доказів того, що застосування гемтузумабу озогаміцину призводить до значущого покращення **повної ремісії** (complete remission, **CR**) та **неповної ремісії** (CR with incomplete platelet recovery, **CRp**): в основній групі – CR=70,4%, CRp=11,1%; в контрольній CR=69,9%, CRp=3,7%;  $p=0,15$ .

Щодо **загальної виживаності** (overall survival, **OS**) було отримано наступні результати. На дату визначення результату (30.04.2013) медіана спостереження в групі гемтузумабу озогаміцину склала 47,6 місяців, а в групі контролю – 41,0 місяців. При цьому в групі гемтузумабу озогаміцину медіана OS склала 27,5 місяців (95% CI 21,4–45,6), а в групі контролю – 21,8 місяців (95% CI 15,5–27,4). При цьому моментні ризики свідчили на користь гемтузумабу озогаміцину, хоча результат був статистично незначущим: HR=0,81 (95% CI 0,60–1,09),  $p=0,16$ .

За результатами дослідження **безрецидивна виживаність** (relapse-free survival, **RFS**) була кращою в групі гемтузумабу озогаміцину: медіана RFS становила 28,0 місяців (95% CI 16,3 – дані недоступні) порівняно з 11,4 місяців у контрольній групі (95% CI 10,0–14,4); HR 0,53 (95% CI 0,36–0,76),  $p=0,0006$ .

У досьє вказано, що до фармакоекономічного аналізу для розрахунку ймовірностей переходів було взято абсолютні опубліковані дані. За відсутності опублікованих даних в основній публікації (Lambert, 2019) було використано опубліковані дані з інших джерел. З огляду на особливу ситуацію з доступом пацієнтів з ГМЛ до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин в Україні було застосовано припущення.

<sup>20</sup>Lambert, Juliette, et al. "Gemtuzumab Ozogamicin for de Novo Acute Myeloid Leukemia: Final Efficacy and Safety Updates from the Open-Label, Phase III ALFA-0701 Trial." *Haematologica*, vol. 104, no. 1, Jan. 2019, pp. 113–19, doi:10.3324/haematol.2018.188888

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом встановлено, що деталі дослідження ALFA-0701 щодо популяції та критеріїв включення та виключення пацієнтів були описані саме у публікації *Cataigne et al. 2012* (дата зрізу даних 01.08.2011), де зазначається, що експресія антигену CD33 не враховувалась при зарахуванні у дослідження.

280 пацієнтів були випадковим чином розподілені в період між січнем 2008 року та листопадом 2010 року у співвідношенні 1:1, двоє пацієнтів були виключені, оскільки вони відкликали інформовану згоду. Таким чином до групи гемтузумабу озогаміцину включено 139 пацієнтів, до контрольної групи – 139 пацієнтів. Були відзначені деякі відмінності між групами, а саме, децю вищий середній вік і більша кількість чоловіків у групі гемтузумаб озогаміцин, ніж у контрольній групі. Результати цитогенетичного аналізу були доступні для 249 пацієнтів; аналіз не показав результат на зразках пухлин у 21 пацієнта і не був проведений для 8 пацієнтів. Загалом з 249 пацієнтів сприятливий цитогенетичний ризик було визначено у 9 пацієнтів, проміжний – у 182 пацієнтів, несприятливий – у 58 пацієнтів.

275 пацієнтів були обстежені на наявність мутації FLT3, 274 – на наявність мутації NPM1 і 247 – на наявність мутації SEBPA; 48 із 143 пацієнтів із нормальним каріотипом були класифіковані як такі, що належать до підгрупи сприятливого генотипу (визначається нормальним каріотипом і мутацією NPM1 без FLT3-ITD або нормальним каріотипом і мутацією SEBPA).

Пацієнти отримували **індукційний курс 3+7**, який складався з внутрішньовенного введення даунорубіцину (60 мг/м<sup>2</sup> на 1-3 дні) та цитарабіну (200 мг/м<sup>2</sup> у вигляді безперервної інфузії протягом 7 днів) без (контрольна група) або з внутрішньовенним введенням гемтузумабу озогаміцину (3 мг/м<sup>2</sup> протягом 2 год на 1, 4 та 7 дні (група гемтузумабу озогаміцину)). Пацієнти, які отримували під час індукційної терапії гемтузумаб озогаміцин, попередньо проходили премедикацію метилпреднізолоном.

У випадку, якщо на 15 день за дослідженням аспірату кісткового мозку було виявлено більше 10% лейкемічних бластів, пацієнти отримували **другий курс індукційної терапії**, що включав внутрішньовенне введення даунорубіцину (60 мг/м<sup>2</sup> на добу 2 дні) та цитарабіну (1000 мг/м<sup>2</sup> на 12 год, інфузія протягом 2 год 3 дні), але без гемтузумабу озогаміцину. Другий курс індукційної терапії супроводжувався щоденним прийомом гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (ленограстим 263 мкг, внутрішньовенно) до відновлення нейтрофілів.

Пацієнти з повною ремісією (CR) або CR з неповним відновленням тромбоцитів (CR with incomplete platelet recovery, CRp) після індукційного лікування отримували **2 курси консолідаційної терапії** що включали застосування даунорубіцину (60 мг/м<sup>2</sup> 1 день в перший курс та 2 дні під час другого курсу) та цитарабіну (1000 мг/м<sup>2</sup> на 12 год, інфузія протягом 2 год з 1 по 4 день) з або без гемтузумабом озогаміцином 3 мг/м<sup>2</sup> на 1 день відповідно до їх рандомізації.

Згідно з протоколом пацієнтам із кількістю тромбоцитів менше ніж 100×10<sup>9</sup>/л на 45-й день після початку хіміотерапії рекомендовано не застосовувати гемтузумаб озогаміцин під час консолідаційної терапії. Пацієнтам з ГМЛ з несприятливим ризиком може бути запропонована аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ало-ТГСК), якщо знайдено донора. Оцінку клінічних і гематологічних реакцій повторювали перед початком другого курсу консолідаційної терапії, а потім кожні 3 місяці протягом 2 років.

Загалом медіана спостереження становила 14,8 місяців (IQR 9,3–23,8) і 20,0 (14,5–30,5) місяців для тих, хто вижив. CR була досягнута у 202 пацієнтів (73%), а CRp – у 15 пацієнтів

(5%; таблиця 2). Не було відзначено значних відмінностей у відповіді на індукційну терапію між групами, незважаючи на те, що пацієнти з групи гемтузумабу озогаміцину мали нижчу частоту розвитку резистентного захворювання та більшу частоту CRp. Кількість смертей під час циклу індукційної терапії у контрольній групі та групах гемтузумабу озогаміцину суттєво не відрізнялася ( $p=0.41$ ). 104 (75%) із 139 пацієнтів мали CR або CRp у контрольній групі та 113 (81%) із 139 у групі гемтузумабу озогаміцину ( $p=0.25$ ).

Перший курс консолідаційної терапії був проведений 98 (94%) із 104 пацієнтів із CR або CRp у контрольній групі та 100 (88%) із 113 у групі гемтузумаб озогаміцину. Потім другий курс консолідаційної терапії був призначений 90 (92%) із 98 пацієнтів у контрольній групі та 87 (87%) із 100 у групі гемтузумабу озогаміцину.

40 пацієнтів мали ало-ТГСК після досягнення першої CR або CRp (23 у контрольній групі, 17 у групі гемтузумабу озогаміцину), тоді як 25 пацієнтам було призначено ало-ТГСК після того, як вони не досягли CR або CRp (6 з контрольної групи, 2 у групі гемтузумабу озогаміцину) або після рецидиву (11 – контрольна група, 6 – група гемтузумабу озогаміцину). П'ять пацієнтів на першому курсі консолідаційної терапії та 14 на другому не отримували гемтузумаб озогаміцин, в основному через тромбоцитопенію.

Первинною клінічною точкою була виживаність без подій (EFS), що визначається як час від рандомізації до дати оцінки відповіді, якщо CR або CRp не були досягнуті, до моменту рецидиву або смерті.

Вторинними клінічними точками були показник CR з або без CRp, загальна виживаність (OS), безрецидивна виживаність (RFS) та безпека. Результати вимірювали під час лікування або на 45 день після лікування (після індукційної або консолідаційної терапії). RFS визначали як час від досягнення CR або CRp до дати рецидиву або смерті.

Усі пацієнти були проаналізовані в групі, до якої вони були випадковим чином розподілені (intention to treat population, ІТТ-популяція).

У публікації Cataigne et al. 2012 були наведені аналізи субгруп та представлено коригування для прогностичних факторів. При максимальній дозі гемтузумабу озогаміцину (5 мг) не було виявлено взаємодії між лікуванням та площею поверхні тіла пацієнта незалежно від кінцевої точки EFS ( $p=0.93$ ), OS ( $p=0.71$ ), RFS ( $p=0.27$ ). Не було суттєвої різниці між двома групами за результатом EFS, залежно від віку (поріг 60 років), цитогенетики, мутації NPM1 та FLT3-ITD, генотипу ГМЛ.

Окрім групи лікування, цитогенетичний ризик та генотип були єдиними факторами, які мали прогностичне значення. Зокрема, вік (HR 1,01, 95% CI 0,98–1,04;  $p=0.41$ ), кількість лейкоцитів (1,07, 0,80–1,43;  $p=0.66$ ) та рівень експресії CD33 на бластних клітинах (0,78, 0,50–1,21;  $p=0.26$ ) не впливали на результат EFS; подібні результати були відзначені для OS і RFS (дані у публікації Cataigne et al. 2012 не показані).

Після коригування прогностично важливих факторів, рандомізація пацієнтів до групи гемтузумабу озогаміцину залишалася значущим фактором, що пов'язана з тривалішим EFS (0,61, 95% CI 0,45–0,82;  $p=0.001$ ) і RFS (0,54, 0,37–0,78;  $p=0.001$ ), але не з OS (0,66, 0,41–1,04;  $p=0.07$ ).

Варто зазначити, що результати у публікації Lambert et al. 2019 представлені для популяції mITT, що становила 271 пацієнта (група гемтузумабу озогаміцину,  $n=135$ ; контрольна група,  $n=136$ ). Це пов'язано з тим, що дані 9 пацієнтів (з 280 рандомізованих на

початку дослідження і результати яких представлені у публікації Cataigne et al. 2012) були виключені з аналізу, оскільки не було копії підписаної інформованої згоди.

У даній публікації представлено остаточні результати загальної виживаності (OS) з дослідження ALFA-0701 з датою зрізу даних станом на 30.04.2013, результати незалежної оцінки EFS, а також додаткові результати безпеки, зосереджені на небажаних явищах (НЯ), що становлять особливий інтерес та вважаються найбільш важливими для розуміння профілю безпеки гемтузумабу озогаміцину.

Як зазначено в додаткових матеріалах до публікації Lambert et al. 2019, в якості альтернативи додаткового курсу індукційної терапії пацієнтам, які не досягли повної ремісії (CR) після індукційної терапії, можна було призначати рятувну терапію (*salvage therapy*) ідарубіцином 12 мг/м<sup>2</sup> у дні 1 і 2 та цитарабіном 1000 мг/м<sup>2</sup> двічі на день у дні 1–4 (отримували 5 пацієнтів у групі гемтузумабу озогаміцину та 5 пацієнтів у контрольній групі). Рекомендований інтервал між останньою дозою гемтузумабу озогаміцину та трансплантацією – 2 місяці.

Характеристики пацієнтів у популяції mITT були рівномірно збалансованими між групами лікування. Що стосується статусу CD33, в додаткових матеріалах зазначено, що в загальному 194 (71,58%) пацієнта з CD33-позитивним статусом з 271 із ГМЛ мали експресію CD33 різного рівня: <30% – 37 пацієнтів (13,7%), ≥30% – 157 пацієнтів (57,9%), <70% – 68 пацієнтів (25,1%), ≥70% – 126 пацієнтів (46,5%).

Переважає кількість пацієнтів (180/66,4%) мали проміжний цитогенетичний ризик. Для 25 (9,2%) пацієнтів цитогенетичний ризик був невизначений. 9 (3,3%) пацієнтів мали сприятливий цитогенетичний ризик, 57 (21,0%) – несприятливий. Для 136 пацієнтів (50,2%) генотип був не визначений, 51 (18,8%) пацієнт мав сприятливий генотип, 84 (31,0%) – несприятливий.

Слід зазначити, що аналіз підгруп показав, що пацієнти зі сприятливим або проміжним цитогенетичним ризиком (класифікованим відповідно до критеріїв Міжнародної цитогенетичної номенклатури людини)<sup>21</sup> мали значно довшу EFS у групі гемтузумабу озогаміцину, ніж у контрольній групі (HR 0,46; 95% CI 0,31-0,68, p<0,0001), однак ця тенденція не прослідковувалась для пацієнтів із несприятливим цитогенетичним ризиком (HR 1,11; 95% CI 0,63-1,95, p=0,72).

Так само за класифікаціями ризику Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) або Європейської мережі лейкемії (European LeukemiaNet, ELN) пацієнти з групи сприятливого/середнього ризику мали довшу EFS порівняно з групою несприятливого ризику.

Результати субгрупового аналізу за кінцевою точкою EFS та з урахуванням цитогенетичних ризиків та рівня експресії CD33 представленні нижче (група гемтузумабу озогаміцину порівняно з контрольною групою).

**Ризик за NCCN:**

- 1) сприятливий: HR 0,37 (95% CI 0,16-0,83);
- 2) проміжний: HR 0,53 (95% CI 0,32-0,87);
- 3) сприятливий/проміжний: HR 0,48 (95% CI 0,31–0,73);
- 4) несприятливий: HR 0,74 (95% CI 0,46-1,19) - відсутня статистично достовірність

<sup>21</sup>International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Guidelines for cancer cytogenetics. In: Mittelman F, ed. Supplement to an International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Switzerland: Karger; 1991:1-53

різниця між групою гемтузумабу озогаміцину та контрольною групою.

**Ризик за ELN:**

1) сприятливий: HR 0,37 (95% CI 0,17-0,85);

2) проміжний: HR 0,52 (95% CI 0,33-0,83);

3) сприятливий/проміжний: HR 0,48 (95% CI 0,32-0,72);

4) несприятливий: HR 0,72 (95% CI 0,43-1,20) - відсутня статистично достовірна різниця між групою гемтузумабу озогаміцину та контрольною групою.

**CD33 експресія:**

1) <30%: HR 0,52 (95% CI 0,24-1,15) - відсутня статистично достовірна різниця між групою гемтузумабу озогаміцину та контрольною групою;

2) ≥30%: HR 0,55 (95% CI 0,37-0,83);

3) <70%: HR 0,65 (95% CI 0,36-1,15) - відсутня статистично достовірна різниця між групою гемтузумабу озогаміцину та контрольною групою;

4) ≥70%: HR 0,50 (95% CI 0,31-0,79).

Автори зазначають, що низький рівень експресії CD33 (<30% позитивних бластів) не мав впливу на результат EFS при лікуванні гемтузумабом озогаміцином; однак лише 13,7% пацієнтів мали низький рівень експресії CD33.

Результати клінічної ефективності за даними публікації Cataigne et al. 2012 (дата зрізу 01.08.2011) та Lambert et al. 2019 (дата зрізу 30.04.2013) представлено у таблиці нижче.

**Таблиця 2.** Узагальнені результати клінічної ефективності у пацієнтів з вперше виявленим гострим мієлоїдним лейкозом дослідження ALFA-0701

Клінічні кінцеві точки	<b>Cataigne et al. 2012</b> ITT- аналіз група гемтузумабу озогаміцину, n=139 група контролю, n=139	<b>Lambert et al. 2019</b> mITT- аналіз група гемтузумабу озогаміцину, n=135 група контролю, n=136
<b>CR + CRp, n (%)</b>	113 (81%) vs 104 (75%)	110 (81,5%) vs 100 (73,5%)
<b>медіана OS, міс (CI, 95%)</b>	34,0 (20,5-HB) vs 19,2 (13,8-26,0) HR 0,69 (0,49-0,98)	27,5 (21,4-45,6) vs 21,8 (15,5-27,4) HR 0,81 (0,60-1,09)
<b>медіана RFS, міс (CI, 95%)</b>	28,1 (15,0-HB) vs 11,4 (9,9-14,5) HR 0,52 (0,36-0,75)	28,0 (16,3-HB) vs 11,4 (10,0-14,4) HR 0,53 (0,36-0,76)
<b>медіана EFS, міс (CI, 95%)</b>	9,7 (8,0-11,9) vs 15,6 (11,7-22,4) HR 0,58 (0,43-0,78)	за оцінкою дослідників: 17,3 (13,4,-30,0) vs 9,5 (8,1-12,0) HR 0,56 (0,42-0,76), p=0,0002  за незалежною оцінкою: 13,6 (9,0-19,2) vs 8,5 (7,5-12,0) HR 0,66 (0,49-0,89), p=0,0006

Також у публікації Lambert et al. 2019 представлено інформацію стосовно лікування після завершення дослідження. Більшість пацієнтів (96 (71,1%) у групі гемтузумабу озогаміцину та 109 (80,1%) у контрольній групі) отримували принаймні одну терапію ГМЛ після досліджуваного лікування.

Загалом 32 пацієнтам (23,7%) у групі гемтузумабу озогаміцину та 53 (39,0%) – у контрольній групі було проведено ТГСК або під час першої ремісії, або після невдачі чи рецидиву після курсу індукційної терапії. Усі ТГСК були аlogenними, за винятком одного аутологічного трансплантата в контрольній групі. 17 пацієнтам (12,6%) у групі гемтузумабу озогаміцину та 22 (16,2%) – у контрольній групі було проведено ТГСК під час першої ремісії. Додатковий аналіз OS, який включав пацієнтів, що були виключені з дослідження і отримали ТГСК, не показав впливу на результати OS ( $p=0,240$ ). 30 пацієнтів (22,1%) з контрольної групи отримували гемтузумаб озогаміцин як рятувальну терапію після завершення дослідження.

Під час проведення фахової експертизи досьє ЛЗ гемтузумабу озогаміцину уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості заявленого рандомізованого контрольованого дослідження ALFA-0701 (Cataigne et al. 2012 та Lambert et al. 2019) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ ЛЗ. За оцінкою уповноваженого органу з державної ОМТ встановлено, що дослідження вивчало чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізований, проте дослідження є відкритим, що потенційно може спричинити виникнення систематичної похибки відбору. Пацієнти групи досліджуваного ЛЗ та групи ЛЗ/іншої медичної технології порівняння на початку дослідження були схожими за демографічними та клінічними даними. У даному дослідженні детально визначені дозування, спосіб введення та частота введення для досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння. Оформлення результатів наведено з статистичною оцінкою довірчих інтервалів та ризиком похибки.

Таким чином, результати дослідження ALFA-0701 демонструють, що гемтузумаб озогаміцин у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном порівняно з комбінацією даунорубіцину і цитарабіну покращують медіану **RFS** (Cataigne et al. 2012: HR 0,52, 95% CI 0,36-0,75. Lambert et al. 2019: HR 0,53, 95% CI 0,36-0,76); медіану **EFS** (Cataigne et al. 2012: HR 0,58, 95% CI 0,43-0,78. Lambert et al. 2019: HR 0,56, 95% CI 0,42-0,76,  $p=0,0002$  (оцінка дослідників) та HR 0,66, 95% CI 0,49-0,89,  $p=0,0006$  (незалежна оцінка)).

Щодо загальної виживаності (**OS**) за даними у публікації Cataigne et al. 2012 медіана OS у групі гемтузумабу озогаміцину становила 34 місяці порівняно з 19,2 місяцями контрольної групи (HR 0,69, 95% CI 0,49-0,98), однак за даними публікації Lambert et al. 2019 статистично достовірної різниці між групами не виявлено (HR 0,81, 95% CI 0,60-1,09), медіана у групі гемтузумабу озогаміцину становила 27,5 місяці порівняно з 21,8 місяцями у контрольній групі.

Результати окремо для пацієнтів із CD33-позитивним ГМЛ та для пацієнтів із CD33-негативним ГМЛ у публікаціях дослідження ALFA-0701 не представлені, оскільки експресія антигену CD33 не була критерієм включення у дослідження. Загалом 194 з 271 пацієнта (71,58%) включених у дослідження ALFA-0701 мали CD33-позитивний статус ГМЛ.

**Щодо результатів аналізу безпеки заявленого ЛЗ гемтузумабу озогаміцину у досьє за основу взято результати з публікації Lambert, 2019.**

Як зазначено у досьє, в рамках дослідження ALFA-0701 було зафіксовано ряд побічних реакцій (ПР). Автори окремо виділили ПР, що представляють спеціальний інтерес, та навели ПР, що зустрічалися частіше, ніж у 2% випадків принаймні в одній із груп.

Тяжкі інфекційні ускладнення (ступінь  $\geq 3$ ) зустрічалися часто; різниці у частоті майже не було (102 у групі гемтузумабу озогаміцину проти 106 у контрольній). Кровотечі всіх ступенів тяжкості зустрічалися в більшості випадків в обох групах (n=225), але частіше зустрічалися у групі гемтузумабу озогаміцину (n=118), ніж у контрольній групі (n=107) (p=0,008). Вено-оклюзивне захворювання (VOD) частіше (чисельно) зустрічалось у групі гемтузумабу озогаміцину (6 проти 2), але різниця була статистично незначущою (p=0,165).

**Таблиця 3.** ПР, що становлять особливий інтерес за максимальним ступенем СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Ретроспективні дані, n (%)	Група гемтузумабу озогаміцину	Група контрольна	Всього
<b>Інфекції: тяжкі</b> (ступінь (ступінь $\geq 3$ ))	102	106	208
<b>Кровотечі: всі ступені</b> (ступінь $\geq 1$ ), загалом	118	107	225
Ступінь 3	23	12	35
Ступінь 4	4	0	4
Ступінь 5	3	1	4
<b>VOD: всі ступені</b> (ступінь $\geq 1$ ), загалом	6	2	8
Ступінь 3	2	1	3
Ступінь 4	1	1	2
Ступінь 5	2	0	2

*Варто зазначити, що аналіз безпеки в публікації Lambert, 2019 ґрунтувався на популяції, “яка отримувала лікування” (as-treated population). Тобто було враховано усіх пацієнтів, які отримали хоча б 1 дозу гемтузумабу озогаміцину. Таким чином, до групи гемтузумабу озогаміцину включено 131 пацієнт, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного ЛЗ, до групи контролю включено 137 пацієнтів, які не отримували гемтузумаб озогаміцин.*

Загалом частота ПР, що потребували невідкладного лікування та зустрічались частіше, ніж у 2% випадків хоча б в одній із груп, була порівнюваною між групами (88 у групі гемтузумабу озогоаміцину проти 76 у контрольній групі). Найбільш частими були ПР, пов'язані із інфекціями (54 у групі гемтузумабу озогоаміцину порівняно з 52 у контрольній групі).

Госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) потребували по 25 пацієнтів у кожній із груп. Медіана часу перебування у ВРІТ склала 0,7 (діапазон 0,3–0,6) тижня для групи гемтузумабу озогоаміцину та 0,6 (діапазон 0,1–7,6) тижня для контрольної.

Впродовж періоду моніторингу даних безпеки (час від першої дози ЛЗ до 28-го дня після отримання останньої дози) було зафіксовано 6 летальних випадків у групі гемтузумабу озогоаміцину та 5 – у контрольній. Із них летальних випадків, що настали впродовж 30-ти днів після початку лікування, у групі гемтузумабу озогоаміцину – 5, у контрольній – 3.

Повної відміни ЛЗ через серйозні ПР, що потребували невідкладного лікування, зазнали 41 учасник у групі гемтузумабу озогоаміцину та 10 учасників контрольної групи.

Узагальнюючи опубліковані дані безпеки, заявник зробив висновок, що з певною ймовірністю застосування гемтузумабу озогоаміцину у комбінації з даунорубіцином та цитарабіном для лікування вперше встановленого *de novo* CD33-позитивний ГМЛ у дорослих, які не мали попереднього досвіду лікування, буде пов'язано із додатковим ризиком інфекційних ускладнень, кровотеч, VOD.

Також у досьє надано опис профілю безпеки та оцінка співвідношення користь-ризик гемтузумабу озогоаміцину за даними PSUR за звітний період з 17.05.2019 по 16.11.2019. З урахуванням нових даних за останній звітний період загальний профіль користь-ризик гемтузумабу озогоаміцину залишається благоприємним. Інформація PSUR є конфіденційною.

Гемтузумаб озогоаміцин не включений до 22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року<sup>22</sup>.

Гемтузумаб озогоаміцин не включений до 13 випуску Державного формуляра ЛЗ, затвердженого наказом МОЗ від 22.04.2021.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>23</sup> відсутні клінічні протоколи щодо лікування гострого мієлоїдного лейкозу. Знайдено Настанову 00328. “Гострі лейкози у дорослих” (Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd, дата останнього оновлення 2017-04-24)<sup>24</sup>, в якій зазначено, що найважливішими препаратами у лікуванні ГМЛ є цитарабін і антрацикліни (даунорубіцин та ідарубіцин). Інформація щодо застосування гемтузумабу озогоаміцину при лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу відсутня.

У досьє представлений перелік чинних міжнародних клінічних рекомендацій, настанов щодо ведення пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом:

**1. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Гострий мієлоїдний лейкоз (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2021 - Acute Myeloid Leukemia). Під час**

<sup>22</sup><https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

<sup>23</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>24</sup><https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3209>



альтернативного пошуку знайдена оновлена версія Version 1.2022, 02.12.21<sup>25</sup>, дані з якої представлені нижче.

Пацієнтам з діагнозом гострий мієлоїдний лейкоз, віком  $\geq 18$  років, в рамках **індукційної терапії** залежно від рівня ризику рекомендовані такі схеми лікування:

*Сприятливий цитогенетичний ризик:*

- цитарабін 200 мг/м<sup>2</sup> (7 днів) + даунорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> (3 дні) + гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м<sup>2</sup> (не більше 1 флакону 4,5 мг) в дні або 1, або 2, або 3, або 4; альтернативно 3 дози гемтузумабу озогаміцину можуть бути застосовані у дні 1, 4 та 7 (бажана схема у разі CD33-позитивного ГМЛ);

- цитарабін 100-200 мг/м<sup>2</sup> (7 днів) + ідарубіцин 12 мг/м<sup>2</sup> або даунорубіцин 60-90 мг/м<sup>2</sup> (3 дні) або мітоксантрон для пацієнтів  $\geq 60$  років 12 мг/м<sup>2</sup> (3 дні);

- флударабін 30 мг/м<sup>2</sup> (2-6 дні), високі дози цитарабіну 2 г/м<sup>2</sup>, ідарубіцин 8 мг/м<sup>2</sup> (4-6 дні), гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (1-7 день) + гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м<sup>2</sup>.

*Проміжний або несприятливий цитогенетичний ризик:*

- цитарабін 200 мг/м<sup>2</sup> (7 днів) + даунорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> (3 дні) та мідостаурин в дозі 50 мг кожні 12 годин (за наявності FLT3 мутації);

- цитарабін 100-200 мг/м<sup>2</sup> (7 днів) + даунорубіцин 60-90 мг/м<sup>2</sup> (3 дні) або для пацієнтів  $\geq 60$  років: ідарубіцин 12 мг/м<sup>2</sup> або мітоксантрон 12 мг/м<sup>2</sup> (3 дні);

- цитарабін 200 мг/м<sup>2</sup> (7 днів) + даунорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> (3 дні) + гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м<sup>2</sup> (не більше 1 флакону 4,5 мг) в дні або 1, або 2, або 3, або 4; альтернативно 3 дози гемтузумабу озогаміцину можуть бути застосовані у дні 1, 4 та 7 – бажана схема у разі CD33-позитивного ГМЛ (*проміжний ризик*);

- високі дози цитарабіну 2 г/м<sup>2</sup> кожні 12 годин (6 днів) або 3 г/м<sup>2</sup> кожні 12 годин (4 дні) або даунорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> (3 дні) або етопозид 50 мг/м<sup>2</sup> з 1 по 5 день (1 цикл);

- флударабін 30 мг/м<sup>2</sup> (2-6 дні), високі дози цитарабіну 2 г/м<sup>2</sup> протягом 4 годин через 4 години після початку введення флударабіну, ідарубіцин 8 мг/м<sup>2</sup> (4-6 дні), гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (1-7 день).

Для проведення **консолідаційної** терапії, залежно від рівня ризику, рекомендовано наступні схеми, що включають гемтузумаб озогаміцин:

*При відсутності мінімальної залишкової хвороби (minimal residual disease, MRD):*

- високі дози цитарабіну 3 г/м<sup>2</sup> кожні 12 годин у дні 1, 3, 5 або дні 1, 2, 3 (3-4 цикли) з або без гемтузумабу озогаміцину 3 мг/м<sup>2</sup> (не більше 4,5 мг) у перший день (2 цикли) (CD33-позитивний ГМЛ);

- цитарабін 1000 мг/м<sup>2</sup> кожні 12 годин у дні 1-4 + даунорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> у перший день (1 цикл) або дні 1-2 (2 цикли) + гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м<sup>2</sup> (не більше 4,5 мг) у перший день (2 цикли) (CD33-позитивний ГМЛ);

*Проміжний цитогенетичний ризик та/або молекулярні аномалії (включаючи присутність MRD):*

- цитарабін 1000 мг/м<sup>2</sup> кожні 12 годин у дні 1-4 + даунорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> у перший день (1 цикл) або дні 1-2 (2 цикли) + гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м<sup>2</sup> (не більше 4,5 мг) у перший день (2 цикли) (CD33-позитивний ГМЛ).

<sup>25</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)

При несприятливому цитогенетичному ризику схеми для проведення консолідаційної терапії не включають гемтузумаб озогаміцин.

## **2. Гострий мієлоїдний лейкоз у дорослих: настанови з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології (Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020)<sup>26</sup>.**

Резюме рекомендацій щодо діагностики та лікування дорослих пацієнтів з ГМЛ.

### **Діагностика та молекулярний аналіз**

Обов'язково:

- Діагностика ГМЛ вимагає комплексної оцінки анамнезу пацієнта, сімейного анамнезу, а також детального морфологічного та лабораторного аналізу крові та кісткового мозку (аспіратна та трепанальна біопсія), включаючи детальну цитогенетичну, молекулярну та імунофенотипну оцінку;

- Молекулярний аналіз для транслокацій PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, мутацій FLT3 (ITD/TKD), NPM1 є обов'язковим.

Рекомендовано:

- Молекулярний аналіз можна провести для IDH1, IDH2, CEBPA, ASXL1, RUNX1, TP53; якщо пацієнт позитивний на t(8;21)/RUNX1/RUNX1T1 або inv(16)/CBFB-MYH11: SKI1;

- HLA-типівання рекомендується пацієнтам, які підлягають трансплантації, під час встановлення діагнозу.

### **Класифікація та оцінка ризику**

Обов'язково:

- Слід заздалегідь оцінити можливість проведення стандартної індукційної та консолідаційної хіміотерапії;

- ГМЛ слід класифікувати на три групи ризику відповідно до рекомендацій European LeukemiaNet 2017<sup>27</sup>: сприятливий, середній, несприятливий.

Рекомендовано:

- tAML та MRC-AML слід ідентифікувати перед початком лікуванням, якщо це можливо.

### **Лікування вперше діагностованого ГМЛ:**

- Лікування в умовах клінічних дослідження рекомендується (*рівень доказовості V, сила рекомендації – сильна B*);

- Стандартна індукційна та консолідаційна хіміотерапія з цитарабіном та антрацикліном все ще є основою лікування ГМЛ з лікувальною метою – режим 7+3, тобто сім днів стандартної дози цитарабіну і три дні даунорубіцину (*рівень доказовості I, сила рекомендації – сильна A*);

- Режим 7+3+гемтузумаб озогаміцин (стандартна доза цитарабіну 7 днів + данорубіцин 3 дні + гемтузумаб озогаміци рекомендується для пацієнтів з ГМЛ та наявністю CD33 та наявністю t(8;21)(q22;q22) або inv(16) (p13q22)/t(16;16)(p13;q22) (*рівень доказовості II, сила рекомендації – сильна A*);

- Цитарабін та даунорубіцин ліпосомальний (CPX-351) рекомендований для пацієнтів з ГМЛ, що пов'язаний з терапією (therapy-related acute myeloid leukaemia, tAML), та з ГМЛ із змінами, що пов'язані з мієлодисплазією (acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, MRC-AML) віком ≥60 років (*рівень доказовості I, сила рекомендації – сильна A*);

<sup>26</sup>[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36079-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/fulltext)

<sup>27</sup><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291965/>

- Режим 7+3+мідостаурин рекомендується для пацієнтів з FLT3-ITD- та/або FLT3-TKD-позитивним ГМЛ (рівень доказовості I, сила рекомендації – сильна A);
- Пацієнти з ГМЛ зі сприятливим ризиком повинні пройти хіміотерапію або ауто-ТГСК (рівень доказовості I, сила рекомендації – сильна A);
- Пацієнти з ГМЛ середнього або несприятливого ризику мають пройти ало-ТГСК, якщо це можливо; якщо ало-ТГСК неможлива, пацієнтам проводять хіміотерапію або ауто-ТГСК (рівень доказовості II, сила рекомендації – сильна A);
- Пацієнтам із ГМЛ середнього або несприятливого ризику, які досягли повної ремісії (complete remission, CR), але не пройшли ало-ТГСК, рекомендовано принаймні 2 цикли консолідаційної терапії (рівень доказовості II, сила рекомендації – сильна A).

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

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні гемтузумабу озогаміцину у поєднанні зі стандартною хіміотерапією (даунорубіцин та цитарабін) у порівнянні зі стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) для лікування вперше діагностованого CD33-позитивного ГМЛ у дорослих в Україні становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є малоєфективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) для України. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>28</sup>.

Показник ICER розраховувався заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб гемтузумаб озогаміцин ██████████ грн. Заявлена конфіденційна цінова пропозиція за 1 флакон, що містить 4,5 мг гемтузумабу озогаміцину, є на ██████████% нижчою за задекларовану наказом МОЗ України №1673 від 06.08.2021 оптово-відпускну ціну, що становить 207 644,16 грн.

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

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

Для оцінки ефективності витрат було використано метод “вартість-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування гемтузумабу озогаміцину.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “вартість-користь” обґрунтовується тим, що додавання гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) має клінічні переваги у порівнянні з лікуванням лише стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну), що підтверджується даними дослідження ALFA-0701 (Lambert et al., 2019<sup>29</sup>). За даними вищезазначеного клінічного

<sup>28</sup><http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

<sup>29</sup>Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, Legrand O, Thomas X, Gardin C, Gogat-Marchant K, Rubin SD, Benner RJ, Bousset P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H, Castaigne S. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates

дослідження було встановлено, що додавання гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) призводить до зниження ризику виникнення подій на 34% (HR 0,66 (95% CI 0,49–0,89),  $p=0,006$ ) для дорослих пацієнтів із вперше діагностованим CD33-позитивним ГМЛ.

Фармакоєкономічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з місячними циклами та позитивним часовим горизонтом (до 100 років). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 12 станів здоров'я: індукційна терапія, клінічна відповідь (блок консолідаційної терапії), клінічна відповідь (кінець лікування), рецидив (рятивна терапія (salvage therapy)), рецидив (некурабельність), рефрактерність (рятивна терапія (salvage therapy)), рефрактерність (некурабельність), аlogenна трансплантація кісткового мозку (ТКМ), після алогенної ТКМ (без реакції “трансплантат проти хазяїна” (РТПХ), після алогенної ТКМ (з РТПХ), функціонально здоровий, смерть.

Результати фармакоєкономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

**Таблиця 4.** Результати фармакоєкономічного аналізу гемтузумабу озогаміцину у поєднанні зі стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> гемтузумаб озогаміцин у поєднанні зі стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну). <i>Компаратор:</i> стандартна хіміотерапія (комбінація даунорубіцину і цитарабіну). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти з вперше діагностованим ГМЛ. Фармакоєкономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника. Часовий горизонт моделювання - позитивний (до 100 років), враховуючи, що середній початковий вік пацієнтів у моделі становить 61,5 років (відповідно до середнього початкового віку пацієнтів у дослідженні ALFA-0701). Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%. Дані щодо ефективності: <i>Lambert et al., 2019</i> (дослідження ALFA-0701), <i>Debureaux et al., 2020</i> <sup>30</sup> , <i>Shokouhi et al., 2015</i> <sup>31</sup> , припущення заявника. Дані щодо безпеки: дані пацієнтів з дослідження ALFA-0701. Дані щодо корисності: <i>Forsythe et al., 2018</i> <sup>32</sup> .

from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):113-119. doi: 10.3324/haematol.2018.188888. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30076173; PMCID: PMC6312010.

<sup>30</sup>Debureaux, PE., Labopin, M., Mamez, AC. et al. Fractionated gemtuzumab ozogamicin in association with high dose chemotherapy: a bridge to allogeneic stem cell transplantation in refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 55, 452–460 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0690-2>.

<sup>31</sup>Shokouhi S, Bray S, Bakhtiyari S, Sayehmiri K, Alimoghdam K, Ghavamzadeh A. Effects of aGVHD and cGVHD on Survival Rate in Patients with Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2015 Jul 1;9(3):112-21. PMID: 26261695; PMCID: PMC4529677.

<sup>32</sup>Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018 Jan 25;10:83-92. doi: 10.2147/CEOR.S153286. PMID: 29416365; PMCID: PMC5790088.

		<p>За результатами економічної оцінки у межах позитивного часового горизонту було отримано результат: 3,03 QALY для стандартної хіміотерапії (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) і 4,06 QALY для гемтузумабу озогаміцину у поєднанні зі стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну), що з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,03 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Відповідно до моделі заявника витрати на перший рік лікування одного пацієнта схемою лікування, що включає гемтузумаб озогаміцин, із використанням конфіденційної цінової пропозиції заявника становлять ██████████ грн, а схемою лікування без гемтузумабу озогаміцину - ██████████ грн.</p> <p>У модель було включено лише прямі витрати, непрямі витрати не враховувалися у дослідженні, оскільки досліджуваною популяцією є особи пенсійного віку (середній початковий вік пацієнтів у моделі становить 61,5 років). Прямі витрати включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• витрати на лікарські засоби, необхідні для перебування у відповідних станах моделі, зокрема витрати на лікування побічних реакцій;</li> <li>• інші витрати: витрати на медичне обслуговування відповідно до постанови КМУ №133 від 15.02.2021<sup>33</sup>, витрати на проведення алогенної ТКМ, витрати на перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.</li> </ul> <p>Вартість гемтузумабу озогаміцину розраховано заявником на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника на гемтузумаб озогаміцин (ТН МАЙЛОТАРГ) - порошок для концентрату для розчину для інфузій, 4,5 мг, по 4,5 мг у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці - ██████████ грн.</p> <p>Вартість усіх інших лікарських засобів, включених у модель, розраховано на основі середньозважених цін за 1 мг за останні три роки (ковзний рік 2019-2021) на основі бази даних SMD.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на позитивний горизонт моделювання із дисконтуванням 3%: ██████████ грн.</p> <p>Сумарні витрати на медичну технологію порівняння на позитивний горизонт моделювання із дисконтуванням 3%: ██████████ грн.</p> <p>Різниця витрат порівняно з медичною технологією порівняння: ██████████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості ключових параметрів зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 10%. Відповідно до проведеного в MS Excel аналізу чутливості</p>

<sup>33</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/133-2021-%D0%BF#Text>

		<p>варіація показника ICER відбувається в межах від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY. Результат ICER був найбільш чутливим до ймовірності отримання позитивного ефекту внаслідок проведення індукційної терапії із додаванням гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії (комбінація даунорубіцину і цитарабіну); ймовірності отримання позитивного ефекту внаслідок проведення індукційної терапії при лікуванні стандартною хіміотерапією; ймовірності отримання рятівної терапії (salvage therapy) при рецидиві при лікуванні гемтузумабом озогаміцином; ймовірності позитивного ефекту при отриманні рятівної терапії (salvage therapy) при рецидиві при лікуванні гемтузумабом озогаміцином; ймовірності отримання рятівної терапії (salvage therapy) при рецидиві при лікуванні стандартною хіміотерапією; ймовірності позитивного ефекту при отриманні рятівної терапії (salvage therapy) при рецидиві при лікуванні стандартною хіміотерапією; вартості гемтузумабу озогаміцину.</p>
5	<p>Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника</p>	<p>Заявником використано ряд припущень, зокрема щодо кількості пацієнтів, які фактично зможуть отримати рятівну терапію (salvage therapy); кількості пацієнтів, які зможуть отримати аlogenну ТКМ внаслідок позитивного ефекту після отримання двох курсів консолідації; кількості пацієнтів, які зможуть отримати аlogenну ТКМ внаслідок позитивного ефекту після отримання рятівної терапії (salvage therapy).</p> <p>Відповідно, обмеження даного аналізу полягає в тому, що в модель, окрім опублікованих даних, було включено припущення, що було обумовлено невизначеностями, пов'язаними із обмеженою доступністю аlogenної ТКМ в Україні та, відповідно, відсутністю достовірних статистичних даних, які можна було би використати при проведенні аналізу. При розвитку доступу до аlogenної ТКМ очікується зниження її вартості та збільшення кількості пацієнтів, які зможуть отримати аlogenну ТКМ.</p> <p><i>Уповноваженим органом з державної ОМТ було додатково проведено верифікацію даних щодо рівня розвитку системи трансплантації в Україні. Варто зазначити, що відповідно до стратегії МОЗ щодо здобуття трансплантаційної незалежності Україною до 2023 року<sup>34</sup> у 2020 році в Україні було проведено 110 трансплантацій кісткового мозку (ТКМ), з них 11 ТКМ для дітей (9 аlogenні і 2 аутологічні) та 99 ТКМ для дорослих (усі аутологічні). Кількість аутологічних ТКМ на 1 млн населення України у 2020 році становила 2,48, аlogenних - 0,27; запланований результат у 2021-2023 роках становить відповідно 6,14 &gt; 9,15 &gt; 11,52 аутологічних ТКМ та 1,0 &gt; 1,55 &gt; 2,08 аlogenних ТКМ.</i></p> <p><i>Документом також визначено такі проблеми розвитку ТКМ в Україні:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- відсутність протоколів лікування та чітких показів для проведення трансплантації,</li> </ul>

<sup>34</sup> <https://moz.gov.ua/article/health/poetapnij-plan-vprovadzhennja-transplantacijnoi-nezalezhnist-ukraini-2020-2023-rr>

		<ul style="list-style-type: none"><li>- відсутність на ринку України повного переліку лікарських засобів, необхідних для ТКМ,</li><li>- відсутність сертифікованих центрів забору кісткового мозку,</li><li>- відсутність достатньої кількості асептичних боксів для ТКМ,</li><li>- матеріально-технічне забезпечення медичним обладнання для супроводу ТКМ,</li><li>- лабораторний супровід та HLA-типкування,</li><li>- дефіцит кадрів з практичним досвідом проведення трансплантацій,</li><li>- після-трансплантаційний супровід та забезпечення імуносупресивними лікарськими засобами.</li></ul> <p>Отже, у 2020 році в Україні жоден дорослий пацієнт не отримав аlogenну ТКМ, а дані щодо запланованої кількості аlogenних ТКМ у 2021-2023 роках не стратифіковані за віком, тому зробити висновок про можливу кількість проведених аlogenних ТКМ дорослим пацієнтам неможливо. У той же час, вищенаведені дані підтверджують висновок заявника про обмежену доступність пацієнтів до отримання аlogenної ТКМ.</p>
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника додавання гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) забезпечує додаткові 1,03 QALY порівняно з лікуванням стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну). При додаванні гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять ██████████ грн, тобто такі витрати є малоєфективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

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

1. Показники корисності (*utilities*) для розрахунку QALY були взяті за даними публікації Forsythe et al., 2018, що пов'язано із відсутністю відповідних даних для умов України. Дана публікація є систематичним оглядом показників корисності при станах здоров'я, пов'язаних із ГМЛ. Крім того, показники корисності, що включені в модель, були визначені для клінічних станів, а не при застосуванні заявленої інтервенції.

2. Відповідно до інструкції для медичного застосування ЛЗ гемтузумаб озогаміцин показаний для дорослих пацієнтів із вперше діагностованим CD33-позитивним ГМЛ. У той же час, модель фармакоеконічного аналізу було побудовано на основі даних дослідження ALFA-0701, у яке було включено як CD33-позитивних, так і CD33-негативних пацієнтів (71,59% пацієнтів мали CD33-позитивний ГМЛ). Проте, результати окремо для пацієнтів із CD33-позитивним ГМЛ та для пацієнтів із CD33-негативним ГМЛ у публікаціях дослідження ALFA-0701 не представлені, оскільки експресія антигену CD33 не була критерієм включення у дослідження.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER).

### Дані заявника щодо аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) на підставі недисконтованих прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом гемтузумаб озогаміцин, розраховано заявником на підставі даних щодо захворюваності на ГМЛ, із яких було розраховано частку пацієнтів із CD33-позитивним захворюванням (71,59%), що було обчислено на основі даних пацієнтів, включених у дослідження ALFA-0701.

Розроблений заявником аналіз впливу на бюджет враховує лікування пацієнтів протягом усього періоду аналізу.

Для прогнозування кількості пацієнтів на 2022-2027 роки заявником було використано ретроспективні дані Центру медичної статистики МОЗ України щодо захворюваності на ГМЛ за 7 попередніх років (2014-2020 роки).

У таблиці 5 представлено вплив на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при порівнянні 100% покриття пацієнтів лікуванням стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) та 100% покриття пацієнтів терапією гемтузумабом озогаміцином у поєднанні із стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) відповідно до наданої заявником інформації з виокремленням вартості лікарських засобів.

**Таблиця 5.** Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування гемтузумабу озогаміцину у комбінації зі стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) порівняно з лікуванням стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну)

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ (нові пацієнти)	208	201	195	188	181
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну хіміотерапію (кумулятивно живих на кінець року)	160	260	332	384	424
Діючий сценарій - без втручання: кількість	0	0	0	0	0



пацієнтів, для яких планується додавати гемтузумаб озогаміцин до стандартної хіміотерапії					
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну хіміотерапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується додавати гемтузумаб озогаміцин до стандартної хіміотерапії (кумулятивно живих на кінець року)	167	287	379	451	507
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
<b>Діючий сценарій - витрати пов'язані з лікуванням стандартною хіміотерапією, грн</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• <i>Витрати на стандартну хіміотерапію</i>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• <i>Інші прями медичні витрати</i>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Діючий сценарій - витрати пов'язані з лікуванням стандартною хіміотерапією (кумулятивно на кінець року), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Новий сценарій - витрати на лікування при додаванні</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії, грн					
• Витрати лише на гемтузумаб озогаміцин	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати лише на стандартну хіміотерапію	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій - витрати на лікування при додаванні гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії (кумулятивно на кінець року), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії 100% переходу пацієнтів на терапію гемтузумабом озогаміцином із стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну), вплив на бюджет протягом кожного року буде середнім (оскільки буде знаходитися в діапазоні від 38 млн до 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні гемтузумабу озогаміцину (“новий сценарій”) – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому повний перехід на застосування лікарського засобу гемтузумаб озогаміцин у поєднанні із стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

**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 наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу гемтузумабу озогаміцину у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном порівняно з комбінацією даунорубіцину і цитарабіну для лікування вперше встановленого *de novo* CD33-позитивного ГМЛ у дорослих, які не мали попереднього досвіду лікування, заявником надана

коректно. В досьє вибір в якості компаратора «відсутність терапії» на фоні комбінованого лікування даунорубіцином та цитарабіном впродовж циклів індукції та консолідації є коректним.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ гемтузумабу озогаміцину представлена у досьє за результатами одного відкритого РКД фази III – **ALFA-0701**, описаного у двох публікаціях (у публікації *Castaigne et al. 2012*<sup>35</sup> наведено результати станом на 01.08.2011 та у публікації *Lambert et al. 2019*<sup>36</sup> наведено результати станом на 01.08.2011 та станом на 30.04.2013).

Результати дослідження ALFA-0701 за даними публікації *Lambert et al. 2019* демонструють, що гемтузумаб озогаміцин у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном порівняно з комбінацією даунорубіцину і цитарабіну покращують медіану **RFS** (HR 0,53, 95% CI 0,36-0,76); медіану **EFS** (HR 0,56, 95% CI 0,42-0,76,  $p=0,0002$  (оцінка дослідників) та HR 0,66, 95% CI 0,49-0,89,  $p=0,0006$  (незалежна оцінка)). Результати за даними клінічними точками у публікації *Lambert et al. 2019* є послідовними з результатами, що представлені у публікації *Castaigne et al. 2012*.

Щодо загальної виживаності (**OS**) за даними публікації *Castaigne et al. 2012* медіана OS у групі гемтузумабу озогаміцину становила 34 місяці порівняно з 19,2 місяцями контрольної групи (HR 0,69, 95% CI 0,49-0,98), однак за даними публікації *Lambert et al. 2019* статистично достовірної різниці між групами не виявлено (HR 0,81, 95% CI 0,60-1,09), медіана у групі гемтузумабу озогаміцину становила 27,5 місяці порівняно з 21,8 місяцями у контрольній групі.

Застосування гемтузумабу озогаміцину у комбінації з даунорубіцином та цитарабіном для лікування вперше встановленого *de novo* CD33-позитивного ГМЛ у дорослих, які не мали попереднього досвіду лікування, буде пов'язано із додатковим ризиком інфекційних ускладнень, кровотеч, вено-оклюзивного захворювання. За даними PSUR з урахуванням нових даних за останній звітний період (з 17.05.2019 по 16.11.2019) загальний профіль користь-ризик гемтузумабу озогаміцину залишається благоприємним.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що додавання гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно зі стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну). Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) знаходиться в межах від 3 до 5 ВВП на душу населення, такі витрати є малоефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Проте, описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER).

За підсумками аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що додатковий вплив на бюджет при впровадженні відшкодування гемтузумабу озогаміцину, буде середнім протягом 5 років при 100% переході на застосування заявленої інтервенції. На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом було встановлено, що вплив на бюджет витрат на гемтузумаб озогаміцин буде середнім відповідно до актуалізованих даних рекомендованої

<sup>35</sup>Castaigne, S., et al. "Effect of Gemtuzumab Ozogamicin on Survival of Adult Patients with De-Novo Acute Myeloid Leukaemia (ALFA-0701): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study." *Lancet* (London, England), vol. 379, no. 9825, 2012, p. 1508-1516, doi:10.1016/S0140-6736(12)60485-1

<sup>36</sup>Lambert, Juliette, et al. "Gemtuzumab Ozogamicin for de Novo Acute Myeloid Leukemia: Final Efficacy and Safety Updates from the Open-Label, Phase III ALFA-0701 Trial." *Haematologica*, vol. 104, no. 1, Jan. 2019, pp. 113-19, doi:10.3324/haematol.2018.188888

шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році.

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закупаються 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 (пролонгації) 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 гемтузумабу озогаміцину у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном порівняно з комбінацією даунорубіцину і цитарабіну для лікування вперше встановленого *de novo* CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу у дорослих, які не мали попереднього досвіду лікування, щодо можливості включення заявленого ЛЗ до Національного переліку основних лікарських засобів України або до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закуповуватимуться для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти 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 ALFA-0701 (*Lambert et al. 2019*) гемтузумаб озогаміцин у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном має статистично значуще покращення RFS (безрецидивна виживаність, HR 0,53, 95% CI 0,36-0,76) та EFS (виживаність без подій, HR 0,56, 95% CI 0,42-0,76,  $p=0,0002$  (оцінка дослідників) та HR 0,66, 95% CI 0,49-0,89,  $p=0,0006$  (незалежна оцінка)) порівняно з комбінацією даунорубіцину і цитарабіну у дорослих пацієнтів з вперше встановленим *de novo* CD33-позитивним гострим мієлоїдним лейкозом, які не мали попереднього досвіду лікування.

Щодо загальної виживаності (OS) за результатами зрізу даних у 2011 році (*Cataigne et al. 2012*) медіана OS у групі гемтузумабу озогаміцину становила 34 місяці порівняно з 19,2 місяцями контрольної групи (HR 0,69, 95% CI 0,49-0,98), однак за результатами зрізу даних у 2013 році (*Lambert et al. 2019*) статистично достовірної різниці між групами не виявлено (HR 0,81, 95% CI 0,60-1,09), медіана у групі гемтузумабу озогаміцину становила 27,5 місяці порівняно з 21,8 місяцями у контрольній групі.

Результати окремо для пацієнтів із CD33-позитивним ГМЛ та для пацієнтів із CD33-негативним ГМЛ у публікаціях дослідження ALFA-0701 не представлені, оскільки експресія антигену CD33 не була критерієм включення у дослідження. Загалом 71,58% пацієнтів включених у дослідження ALFA-0701 мали CD33-позитивний статус ГМЛ.

Застосування заявленого ЛЗ може бути пов'язане із додатковим ризиком інфекційних ускладнень, кровотеч, вено-оклюзивним захворюванням. За інформацією PSUR загальний профіль користь-ризик гемтузумабу озогаміцину залишається благоприємним.

За міжнародними рекомендаціями Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) 2021 року та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) 2021 року включення у схему лікування гемтузумабу озогаміцину рекомендовано для дорослих пацієнтів із підтвердженим CD33-позитивним гострим мієлоїдним лейкозом, а також сприятливим та проміжним цитогенетичним ризиком. За результатами клінічного дослідження ALFA-0701 (Lambert et al. 2019) перевага на користь гемтузумабу озогаміцину на фоні терапії даунорубіцином та цитарабіном порівняно з терапією даунорубіцином та цитарабіном (без гемтузумабу озогаміцину) за показником EFS (виживаність без подій) спостерігалась для пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом та зі сприятливим або проміжним ризиком.

За розрахунками заявника додавання гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) забезпечує додаткові 1,03 QALY порівняно з лікуванням стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну). При додаванні гемтузумабу озогаміцину до стандартної хіміотерапії додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять ██████████ грн, тобто такі витрати є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії 100% переходу пацієнтів на терапію гемтузумабом озогаміцином із стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну), вплив на бюджет протягом кожного року буде середнім (оскільки буде знаходитися в діапазоні від 38 млн до 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні гемтузумабу озогаміцину (“новий сценарій”) – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому повний перехід на застосування лікарського засобу гемтузумаб озогаміцин у поєднанні із стандартною хіміотерапією (комбінація даунорубіцину і цитарабіну) потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

Відповідно до інформації, представленої на офіційному сайті НСЗУ<sup>37</sup>, до пакету медичних гарантій «Лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями у дорослих та дітей в амбулаторних та стаціонарних умовах» входять лабораторні дослідження, які можуть застосовуватись при діагностиці ГМЛ. Проте варто зазначити, що даний пакет не містить інформації щодо виявлення мутацій, характерних для ГМЛ, при цитогенетичних та молекулярно-генетичних дослідженнях, а також щодо визначення типу і рівня експресії бластними клітинами окремих CD-антигенів.

З метою забезпечення конфіденційності заявленої цінової пропозиції заявника при закупівлі лікарського засобу гемтузумаб озогаміцин, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу

<sup>37</sup><https://nszu.gov.ua/vimogi-pmg-2021>

гемтузумаб озогаміцин за показанням лікування вперше діагностованого CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих, з можливим подальшим включенням до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закуповуватимуться для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

Відповідно до інформації, наданої клінічними експертами, які проводять лікування пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом, наразі в Україні існують певні прогалини у системі проведення цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень (обмежена кількість лабораторій, висока вартість). Проведення цитогенетичних та молекулярних досліджень пацієнтам з підозрою на гострий мієлоїдний лейкоз дозволяє визначити ризик, що є необхідним для прийняття рішення щодо стратегії лікування таких пацієнтів. Гемтузумаб озогаміцин на фоні терапії даунорубіцином та цитарабіном рекомендований міжнародними настановами NCCN 2021 року та ESMO 2021 року для пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом та зі сприятливим або проміжним цитогенетичним ризиком. Враховуючи вищезазначене, рекомендовано включити цитогенетичне та молекулярне тестування для виявлення специфічних мутацій при гострому мієлоїдному лейкозі до пакету медичних гарантій НСЗУ «Лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями у дорослих та дітей в амбулаторних та стаціонарних умовах». Додатково рекомендовано впровадити систему моніторингу результатів лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованим CD33-позитивним гострим мієлоїдним лейкозом в Україні.

Для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER для України (3 ВВП на душу населення - 395 832,00 грн) рекомендовано розглянути зниження ціни на гемтузумаб озогаміцин на ██████% від поточної спеціальної цінової пропозиції заявника ██████ грн за 1 флакон 4,5 мг гемтузумабу озогаміцину, що є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України № 1673 від 06.08.2021 оптово-відпускну ціну на ██████%.

#### **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.