

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 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. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 11.07.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 11.07.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ВЕНКЛІКСТО[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг; № 7, № 14: по 1 або 2 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; № 112: по 4 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці, 4 картонні коробки у груповій упаковці;

РП UA/16667/01/03, термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027.

ВЕНКЛІКСТО[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг; № 7: по 1 таблетці у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці;

РП UA/16667/01/02, термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027.

ВЕНКЛІКСТО[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг № 14: по 2 таблетки у блістері, по 7 блістерів в картонній коробці;

РП UA/16667/01/01, термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027.

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.

Заявник ЕббВі Біофармасьютікалз ГмБХ, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ВЕНКЛІКСТО[®]

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Venetoclax

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

діюча речовина: венетоклакс;

1 таблетка містить 10 мг, 50 мг або 100 мг венетоклаксу;

допоміжні речовини:

Венклікто[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг: коповідон К, полісорбат, кремнію діоксид колоїдний безводний (E551), кальцію фосфат двохосновний безводний, натрію стеарилфумарат, спирт полівініловий, титану діоксид (E171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (E172);

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

Венклікто® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг: коповідон К, полісорбат, кремнію діоксид колоїдний безводний (E551), кальцію фосфат двоосновний безводний, натрію стеарилфумарат, спирт полівініловий, титану діоксид (E171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172), заліза оксид чорний (E172);

Венклікто® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг: коповідон К, полісорбат, кремнію діоксид колоїдний безводний (E551), кальцію фосфат двоосновний безводний, натрію стеарилфумарат, спирт полівініловий, титану діоксид (E171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (E172).

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування венетоклаксом повинен розпочинати і контролювати лікар, який має досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. У пацієнтів, які отримують венетоклакс, може розвинути синдром лізису пухлини (СЛП).

Хронічний лімфоцитарний лейкоз.

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. Графік титрування дози для пацієнтів з ХЛЛ.

Тиждень	Добова доза лікарського засобу Венклікто®
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 СЛП.

Венетоклакс у поєднанні з обінутузумабом

Курс лікування венетоклаксом складається з 12 циклів, кожен цикл триває 28 днів: перші 6 циклів венетоклакс приймають в комбінації з обінутузумабом, а потім 6 циклів приймають тільки венетоклакс. Обінутузумаб застосовують за такою схемою: 100 мг в 1-й день 1-го циклу, 900 мг в 1-й або 2-й день 1-го циклу 1; надалі – 1000 мг на 8-й та 15-й день 1-го циклу, а також в 1-й день кожного з наступних 28-денних циклів (всього 6 циклів). Фаза титрування дози венетоклаксу за 5-тижневою схемою починається на 22-й день 1-го циклу та продовжується до 28-го дня 2-го циклу. Після завершення титрування рекомендована доза венетоклаксу становить 400 мг один раз на добу, починаючи з 1-го дня 3-го циклу з обінутузумабом і до останнього дня 12-го циклу.

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

ВЕНКЛІКСТО®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг; № 7, № 14: по 1 або 2 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; № 112: по 4 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці, 4 картонні коробки у груповій упаковці; РП UA/16667/01/03, термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027.

ВЕНКЛІКСТО®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг; № 7: по 1 таблетці у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; РП UA/16667/01/02, термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027.

ВЕНКЛІКСТО[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг № 14: по 2 таблетки у блістері, по 7 блістерів в картонній коробці; РП UA/16667/01/01, термін дії з 29.12.2022 по 29.12.2027.

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 лейкоцитарних клітинах пацієнтів із хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом, 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, BIM), що містять ВНЗ-мотив, і запускає процес підвищеної проникності зовнішньої мітохондрійної мембрани (MOMP), 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.

Фармакотерапевтична група: Інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X52.

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

Лікарський засіб Венклікто[®] в комбінації з обінутузумабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом.

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

Лікарський засіб Венклікто[®] в комбінації з обінутузумабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом (ХЛЛ).

Лікарський засіб Венклікто[®] в комбінації з ритуксимабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії.

Лікарський засіб Венклікто[®] 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.

Лікарський засіб Венклікто[®] в комбінації з гіпометилуючим агентом показаний для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованим гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ), яким не може бути призначена інтенсивна хіміотерапія.

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 досьє зазначено, що відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки», онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки.

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)

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) – це злоякісне новоутворення зрілих В-лімфоцитів, що характеризується прогресуючим лімфоцитозом, лімфаденопатією, спленомегалією та цитопенією. Субстратом ХЛЛ є морфологічно зрілі малі В-лімфоцити з характерним імунофенотипом. Прогресивне накопичення лейкемічних В-лімфоцитів є наслідком дефектного апоптозу та сигналів виживання, отриманих з оточуючого мікросередовища. Пухлинні лімфоцити функціонально малоактивні і не здатні до повноцінної імунної відповіді. Прогресуюча хвороба призводить до порушення регуляції клітинного та гуморального компонентів ефекторної імунної системи, що призводить до збільшення частоти інфекційних ускладнень, що є основною причиною захворюваності та смертності при цьому захворюванні².

За даними досьє у США щорічно фіксується понад 15000 вперше діагностованих випадків ХЛЛ і приблизно 4500 смертей від ХЛЛ³. На момент встановлення діагнозу середній вік становить 72 роки. Більше хворіють чоловіки, ніж жінки (співвідношення 1,7 до 1)^{4,5,6}. Оскільки з віком рівень захворюваності зростає, поширеність і смертність від ХЛЛ будуть зростати через демографічні зміни в суспільстві в найближчі десятиліття.

Опис геномних змін при ХЛЛ у великих когортах показує, що захворювання часто ініційоване втратою або додаванням великої кількості хромосомного матеріалу (наприклад, делеція 13q, делеція 11q, делеція 17q, трисомія 12), з подальшими додатковими мутаціями, які можуть зробити лейкемію більш злоякісною⁷. Делеції короткого плеча хромосоми 17 (del[17p]) зустрічаються у 5-8% пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію. Ці делеції майже завжди включають смугу 17p13, де розташований ген-супресор пухлини TP53⁸. Пацієнти з лейкозними клітинами і з хромосомною аберацією del(17p) мають гірший прогноз і виявляються відносно стійкими до стандартних режимів ХТ з використанням алкілюючих препаратів та/або аналогів пуринів⁹.

У досьє зазначено, що ХЛЛ є найчастішою формою лейкозів в Україні та інших країнах Європи. Проте останнім часом підходи до лікування ХЛЛ значно змінилися завдяки суттєвим досягненням спеціалістів у розумінні біології захворювання та появою нових, більш ефективних засобів терапії. ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням, при цьому більшість пацієнтів – це особи похилого віку. Критерії лікування найбільше визначаються віком пацієнта, кількістю й тяжкістю супутніх захворювань, а не біологічними характеристиками пухлинних клітин. Основним методом лікування ХЛЛ для пацієнтів без мутацій та аберацій є хіміоімунотерапія, але для пацієнтів з делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53 хіміоімунотерапія неефективна та не використовується.

В Україні станом на 1 січня 2019 р. було виявлено 1277 нових випадків захворювання на ХЛЛ, або 4,19 на 100 тис. населення, поширеність захворювання склала 10 092 випадків, або 33,15 на 100 тис. населення¹⁰.

Визначеною **цільовою популяцією** у досьє є дорослі пацієнти з ХЛЛ із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які попередньо не отримували лікування.

Для розрахунку потреби в застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом заявником була визначена кількість пацієнтів із ХЛЛ на основі даних Звіту про захворювання

² Awan F.T., Byrd J.C. Chronic lymphocytic leukemia. In Williams Hematology. Malignant Lymphoid Diseases. McGraw-Hill Education. 2018.

³ Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57:43-66

⁴ Molica S. Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. Leuk Lymphoma. 2006;47:1477-1480

⁵ Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107:265-276

⁶ Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukemia within the European Union. Eur J Haematol. 2008;81: 253-258

⁷ Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. Nature. 2015; 526:525-530

⁸ Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376:1164-1174

⁹ Reynolds C., Di Bella N., Lyons R.M. et al. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Invest New Drugs 2012, 30: 1232-1240

¹⁰ Новак В.Л., Масляк З.В., Горяїнова Н.В. і співавт. Показники діяльності гематологічної служби науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України в 2018 році. 2018. – С. 52

на злякисні новоутворення за 2014 – 2022 роки (форма №7) Державної установи "Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України" (далі - ЦГЗ)¹¹. Оскільки у зазначеному звіті не наведені дані про кількість пацієнтів із ХЛЛ, такі дані були розраховані шляхом віднімання кількості дорослих пацієнтів із гострим лейкозом від кількості дорослих пацієнтів із лімфоїдним лейкозом. Пацієнтів дитячого віку було виключено з розрахунків.

За даними розрахунків заявника кількість дорослих пацієнтів із ХЛЛ в Україні щорічно зменшується та становила 1143 пацієнта у 2014 році, 1088 – у 2015 році, 1074 – у 2016 році, 1067 – у 2017 році, 1056 – у 2018 році, 947 – у 2019 році, 678 – у 2020 році, 804 – у 2021 році та 574 – у 2022 році. На основі отриманих даних був проведений регресійний аналіз на 2023–2028 рр; кількість пацієнтів становила 533 – у 2024 році, 465 – у 2025 році, 398 – у 2026 році, 331 – у 2027 році та 263 – у 2028 році.

Заявник зазначає, що обмеженням аналізу є те, що у зв'язку з відсутністю офіційних медико-статистичних даних щодо поширеності у хворих на ХЛЛ аберації/мутації del(17p)/TP53 в Україні, цей показник був розрахований на основі доступних опублікованих вітчизняних даних. Для визначення частки пацієнтів з ХЛЛ, що мають del(17p)/TP53, заявником були проаналізовані українські публікації (Крячок І. А., 2005¹², Абраменко І.В., 2016¹³, Білоус Н. І., 2018¹⁴, Глузман Д.Ф., 2009¹⁵, Адаптована клінічна настанова “Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу”, 2016¹⁶) та розраховано середнє значення, що становить 7,4%.

Відповідно до огляду поточного алгоритму лікування ХЛЛ *Hampel et al, 2022*¹⁷ наявність у пацієнта прогностичного фактору аберацій del(17p)/TP53 присвоює 4 бали за Міжнародним прогностичним індексом CLL (англ. The CLL-International Prognostic Index, CLL-IPi) та відповідає високому або дуже високому рівню ризику для таких пацієнтів. У досє зазначено, що пацієнтам на початкових стадіях хвороби (Binet стадія А-В, Rai 0-II стадії) жодного медикаментозного лікування не призначається, а ведеться динамічне спостереження. У пацієнтів із запущеною хворобою (Binet С, Rai III–IV) або при активації симптомів захворювання слід розпочати лікування. За даними джерела *Hampel et al, 2022* кількість пацієнтів з ХЛЛ, що мають del(17p)/TP53 в Україні умовно була розділена заявником на групи пацієнтів високого (81,5%) та дуже високого ризику (18,5%) та враховано відповідний 5-річний ризик потреби в терапії в групах високого і дуже високого ризику CLL-IPi, який становив відповідно 77% і 87%; частка пацієнтів, які в 5-річному горизонті не потребуватимуть терапії, була виключена заявником з розрахунків.

Таким чином, кількість пацієнтів із вперше виявленим ХЛЛ, що мають del(17p)/TP53 та потребуватимуть лікування, складає від 31 пацієнта у 2024 р., 28 – 2025 р., 23 – 2026 р., 19 – 2027 р., до 15 – 2028 р.

¹¹ Звіт про захворювання на злякисні новоутворення (форма №7), Центр громадського здоров'я МОЗ України, <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>; Електронний ресурс, дата звернення 15.05.2023 р.

¹² Крячок І.А. Ризик-адаптована стратегія терапії хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію. Український медичний часопис. 2005 <https://www.umj.com.ua/article/597/rizik-adaptovana-strategiya-terapii-xvorix-na-xronichnu-limfocitarnu-lejkemiyu>

¹³ Абраменко І.В., Білоус Н.І., Крячок І.А., Мартіна З.В., Дягіль І.С., Чумак А.А., Фактори, асоційовані з розвитком прогностично несприятливих мутацій генів TP53 і SF3B1 у хворих на хронічний лімфолейкоз. Клінічна онкологія. 2016, <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2016/05/500.pdf>

¹⁴ Білоус Н. І., Абраменко І. В., Чумак А. А., Дягіль І. С., Мартіна З. В., Саєнко В., Базика Д. А., Спектр мутацій генів TP53, SF3B1 та NOTCH1 у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології 2018. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-283-301

¹⁵ Глузман Д.Ф., д.м.н., професор, Скляренко Л.М., д.м.н., Надгорная В.А., к.б.н., Коваль С.В., к.б.н., Хронічний лімфолейкоз: сучасні уявлення про етіологію, патогенез, класифікація і діагностика. Медична газета «Здоров'я України», 2009, https://health-ua.com/pics/pdf/O_1_5/38-40.pdf

¹⁶ Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (оновлена) “Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу”. 2016, https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_439_akn_hll.pdf

¹⁷ Paul J. Hampel and Sameer A. Parikh, Current treatment algorithm, Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022, Blood Cancer Journal (2022) 12:161; <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00756-9>

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

В основу розрахунків потреби у заявленому лікарському засобі було взято кількість нових діагностованих випадків ХЛЛ, тобто лише показник захворюваності, розрахований за даними ЦГЗ шляхом віднімання кількості дорослих пацієнтів із гострим лейкозом від кількості дорослих пацієнтів із лімфоїдним лейкозом.

Уповноважений орган зазначає, що Національний канцер-реєстр України також не містить даних щодо поширеності та захворюваності саме ХЛЛ (МКХ-10 C91.1), натомість містить лише об'єднані статистичні дані щодо лейкемій за кодами МКХ-10 C91-C95. Уповноваженим органом було знайдено показники діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України в 2020 році¹⁸. Захворюваність на ХЛЛ серед дорослого населення склала 760 осіб (2,71 на 100 тис.), а поширеність – 10169 осіб (36,3 на 100 тис.). Варто зазначити, що дані гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України за показником захворюваності (2019 р. – 1277 осіб; 2020 р. – 760 осіб) відрізняються від даних, розрахованих заявником шляхом віднімання кількості пацієнтів з гострим лейкозом від кількості дорослих пацієнтів із лімфоїдним лейкозом відповідно до Звіту про захворювання на злоякісні новоутворення за 2014 – 2022 роки (форма №7) ЦГЗ (2019 р. – 947 осіб; 2020 р. – 678 осіб), що може свідчити про потенційно більшу кількість пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб.

Додатково уповноваженим органом була знайдена інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)¹⁹. За даними IHME у 2019 році поширеність ХЛЛ в Україні у всіх вікових категоріях становила 8 428 осіб, захворюваність – 1 441 особи, смертність – 627 осіб, кількість втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю (DALYs, disability-adjusted life years) – 15 745 років; показник захворюваності є вищим порівняно з даними, що були розраховані заявником.

Заявником було зазначено, що оскільки цільовою популяцією є дорослі пацієнти з попередньо нелікованим ХЛЛ із del(17p)/TP53, розрахунок потреби системи охорони здоров'я в лікарському засобі був проведений на основі показника захворюваності (вперше діагностовані випадки в поточному році). Враховуючи те, що даний лікарський засіб пропонується до застосування у пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо не отримували лікування, уповноважений орган вважає прийнятним підхід заявника до розрахунків орієнтовної потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі з використанням розрахованого показника захворюваності на ХЛЛ. Щодо врахування показника смертності заявником було зазначено, що даний показник було враховано на етапі аналізу впливу на бюджет з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховує когортне розподілення пацієнтів впродовж лікування заявленою інтервенцією чи компаратором.

Уповноваженим органом були надіслані листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо даних реальної клінічної практики щодо частки (%) серед пацієнтів з ХЛЛ тих, хто має del17p та/або мутацію TP53; дані надані фахівцями представлено у таблиці 2.

¹⁸ <http://www.ipktm.com.ua/news.html>

¹⁹ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

Таблиця 2. Дані від закладів охорони здоров'я щодо частки (%) серед пацієнтів з ХЛЛ del17p та/або мутацією TP53

Заклад охорони здоров'я	Частка (%) del17p та/або мутації TP53
КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”	1%
ДНП “Національний інститут раку”	5-7%
КНП “Київська міська клінічна лікарня №9”	7-11%
ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини національної академії медичних наук України”	10-12%
КНП “Обласна клінічна лікарня імені О.Ф. Гербачевського” Житомирської обласної ради	2-3%
КНП “Тернопільська обласна клінічна лікарня” Тернопільської обласної ради	до 3%

Таким чином, частка (%) серед пацієнтів з ХЛЛ тих, хто має del17p та/або мутацію TP53, що використана заявником при розрахунках (7,4%) є прийнятною, враховуючи отримані дані від клінічних фахівців.

Заявником також було враховано, що не всі пацієнти відразу потребуватимуть лікування ХЛЛ, в 5-річний період 77% пацієнтів з високим і 87% з дуже високим ризиком потребуватиме терапії.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635²⁰ (далі – Уніфікований клінічний протокол) перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань та показань до застосування спеціального лікування. Показанням до початку спеціального лікування ХЛЛ є наявність одного із зазначених патологічних станів: прогресуючий лімфоцитоз (збільшення кількості лімфоцитів > 50% за 2 місяці, період подвоєння кількості лімфоцитів менше ніж 6 місяців); анемія (Гб < 100 г/л) та/або тромбоцитопенія (Тр < 100 Г/л), що обумовлені інфільтрацією кісткового мозку патологічними лімфоцитами; симптоми пов'язані з ХЛЛ; аутоімунна анемія та/або тромбоцитопенія, яка слабо відповідає на лікування кортикостероїдами; масивна або прогресуюча лімфаденопатія або симптоматична лімфаденопатія; масивна або прогресуюча спленомегалія, або симптоматична спленомегалія. Також у листі відповіді на запит уповноваженого органу від КНП “Київська міська клінічна лікарня №9” зазначено, що традиційно перебіг ХЛЛ поділяється на початкову стадію, під час якої здійснюється лише спостереження за перебігом захворювання, і стадію розгорнутих клінічних проявів, коли з'являється необхідність починати терапію. Такий підхід динамічного спостереження (стратегія “watch and wait”) на ранніх стадіях ХЛЛ відповідає і міжнародним клінічним рекомендаціям (ESMO, 2021 року²¹, Alberta Health Services²²). Таким чином, виключення заявником з розрахунків потреби пацієнтів, які не потребуватимуть терапії в 5-річному періоді є прийнятним у даному випадку.

²⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpmh_hll.pdf

²¹ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)

²² <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

За результатами проведеного опитування клінічних фахівців щодо рутинної практики визначення у пацієнтів з ХЛЛ del17p та мутації TP53 було отримано наступні відповіді. Фахівці ДНП “Національний інститут раку” зазначили, що визначення у пацієнтів з ХЛЛ del17p або мутації TP53 є вимогою існуючих стандартів терапії хворих на ХЛЛ в Україні та фінансується за кошти державного бюджету в рамках реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення по пакету медичних послуг “Лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в стаціонарних та амбулаторних умовах”. У листі відповіді від клінічних фахівців КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” вказано, що в рутинній практиці в Україні визначається лише del17p методом FISH; для визначення TP53 потрібно секвенування, яке майже не виконується. Визначення del17p проводиться як за рахунок закладу за договором, так і власним коштом пацієнта. Відсоток пацієнтів, яким проводяться зазначені молекулярно-генетичні тестування за кошти державного бюджету України становить 50%. Фахівці КНП “Тернопільська обласна клінічна лікарня” Тернопільської обласної ради також зазначили, що del17p визначають безоплатно за кошти НСЗУ у всіх пацієнтів, що мають покази до початку хіміотерапії; 10-20% пацієнтів проводиться дане обстеження у лабораторії CSD (згідно договору підряду). Клінічні фахівці ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини національної академії медичних наук України” зазначили, що визначення del17p/мутації TP53 є обов’язковим обстеженням, однак з огляду на вартість такого дослідження, воно проводиться не у 100% хворих. За даними фахівців КНП “Київська міська клінічна лікарня №9” визначення у пацієнтів з ХЛЛ del17p13 та/або мутації TP53 в Україні проводиться в основному за кошти пацієнта або в рамках науково-дослідних та благодійних програм. Відсоток пацієнтів, яким проводяться зазначені молекулярно-генетичні тестування становить близько 60%. А за даними фахівців КНП “Обласна клінічна лікарня імені О.Ф. Гербачевського” Житомирської обласної ради визначення del17p/мутації TP53 не є рутинною практикою та проводиться за кошти пацієнта.

Таким чином, дані щодо рутинної практики та забезпечення проведення в рамках державного бюджету молекулярно-генетичних досліджень визначення del17p та мутації TP53 різняться між закладами охорони здоров’я. У специфікації надання медичних послуг за пакетом “Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах” передбачено проведення молекулярно-генетичних досліджень, крім методів секвенування наступного покоління.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган приймає підхід заявника до розрахунку потреби для системи охорони здоров’я в застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Однак, зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності ХЛЛ з del17p та/або мутацією TP53 в Україні, неповне охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p та мутації TP53 у пацієнтів з ХЛЛ, розрахована заявником потреба у заявленій інтервенції є орієнтовною і при повному охопленні пацієнтів з ХЛЛ молекулярно-генетичним тестуванням на визначення del17p та мутації TP53 може бути більшою.

З метою залученості пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтами із ХЛЛ з del17p та/або мутацією TP53 уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Благодійного фонду “Пацієнти України” та до Благодійного фонду пацієнтів “Крапля крові”. За результатами проведеного опитування інформація свідчить, що наявність такого захворювання як ХЛЛ сильно впливає на фізичну активність, звичайну діяльність, біль, дискомфорт, тривогу, депресію та рівень витрат, оскільки витрати на сучасну терапію є дуже високими. Пацієнти/особи, які доглядають за пацієнтами із ХЛЛ з del17p та/або мутацією TP53 також зазначають, що поточні методи лікування не відповідають потребам

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

пацієнтів та не всі лікарі-гематологи скеровують пацієнтів з ХЛЛ на діагностику для визначення del17p та/або мутацію TP53.

Слід зазначити, що відповідно до інструкції для медичного застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ, за даними Уніфікованого клінічного протоколу дана схема рекомендована як один з варіантів лікування пацієнтів з ХЛЛ як з del17p та/або мутацією TP53 так і в разі її відсутності.

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 з попередньо нелікованим ХЛЛ з мутацією del(17p) та/або мутацією в гені TP53.

Втручання (I, intervention) – венетоклакс (таблетована форма, 400 мг 1 раз/добу), обінутузумаб (розчин для в/в, 1000 мг 1 р/добу). Початкова доза венетоклаксу становить 20 мг 1 р/добу впродовж 7 днів. Дозу слід поступово підвищувати до добової дози 400 мг впродовж 5 тижнів. Курс лікування венетоклаксом складається з 12 циклів, кожен цикл триває 28 днів: перші 6 циклів венетоклакс приймають в комбінації з обінутузумабом, а потім 6 циклів — тільки венетоклакс. Обінутузумаб застосовують за такою схемою: 100 мг в день 1 циклу 1, 900 мг в день 1 або 2 циклу 1; надалі — 1000 мг на 8-й та 15-й дні циклу 1, а також у день 1 кожного з наступних 28-денних циклів (всього 6 циклів).

Компаратор (C, comparator) – високі дози метилпреднізолону (1 г/м² в/в) у комбінації з ритуксимабом (375 мг/м² в/в), (далі – ВДМП+ритуксимаб).

Кінцеві точки (O, outcomes) – виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS), смертність з усіх причин, показники безпеки, якість життя.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником враховано наступні критерії:

– наявність ін'єкційної форми метилпреднізолону (40 мг/мл по 1 мл в однодозових флаконах та по 5 мл у багатодозових флаконах; 80 мг/мл по 1 мл в однодозових флаконах; 125 мг у флаконі; 250 мг у флаконі; 500 мг у флаконі; 1000 мг у флаконі; таблетки: 4 мг; 8 мг; 16 мг; 32 мг) та ритуксимабу (ін'єкції/інфузії: 100 мг/10 мл по 10 мл у флаконі; 10 мг/мл по 10 мл; по 50 мл у флаконі; 500 мг/50 мл по 50 мл у флаконі) у розділі VIII «Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби» Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 року № 333;

– наявність рекомендацій щодо застосування схеми ВДМП+ритуксимаб при лікуванні ХЛЛ із del17p/TP53 у вітчизняному Уніфікованому клінічному протоколі;

– наявність метилпреднізолону (500 мг; 1000 мг) та ритуксимабу (100 мг; 500 мг) в Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих»;

– відповідне показання в інструкції для медичного застосування: за даними Державного реєстру лікарських засобів України ритуксимаб показаний для лікування раніше нелікованого і рецидивуючого/рефрактерного хронічного лімфолейкозу у комбінації з хіміотерапією та метилпреднізолоном показаний у якості паліативного лікування лейкозів та лімфом у дорослих;

– наявність в міжнародних рекомендаціях з лікування ХЛЛ – Alberta 2023, Canadian guide 2022, ESMO CLL 2021 та NCCN 2.2023 та інших міжнародних рекомендаціях.

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

На етапі вибору компаратора за торговельною назвою були проаналізовані укладені договори про закупівлю ЛЗ за результатами тендерів з електронної платформи публічних закупівель Prozorro в 2021 році. Торговельною назвою метилпреднізолону для проведення розрахунків було обрано СОЛУ-МЕДРОЛ, а для ритуксимабу – РИКСАТОН у якості ЛЗ, що закуповувалися в найбільшій кількості в загальному об'ємі закупівель метилпреднізолону та ритуксимабу.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору в якості компаратора ВДМП + ритуксимаб відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова).

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу при лікуванні пацієнтів з вперше виявленою хронічною лімфоїдною лейкемією з наявністю del(17p)/мутації TP53 застосовуються наступні схеми: венетоклакс + обінутузумаб, ібрутиніб або акалабрутиніб та як альтернативна схема – ВДМП+ритуксимаб. Наразі ібрутиніб та акалабрутиніб відсутні у Національному переліку основних лікарських засобів та Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я. Натомість метилпреднізолон та ритуксимаб включені до зазначених регуляторних переліків.

Відповідно до інструкцій для медичного застосування ритуксимаб показаний для лікування раніше нелікованого і рецидивуючого/рефрактерного хронічного лімфолейкозу у комбінації з хіміотерапією, а метилпреднізолон для паліативного лікування лейкемії або лімфому у дорослих.

Уповноважений орган зауважує, що комбінація ВДМП+ритуксимаб відсутня в міжнародних рекомендаціях від Alberta Health Service 2023²³, Європейського товариства медичної онкології 2021²⁴ та в канадських рекомендаціях заснованих на доказах 2022²⁵, які заявник використав при обґрунтуванні вибору компаратора. Комбінацію ВДМП+ритуксимаб включено рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Version 3.2024²⁶ як корисний режим за певних обставин, коли інгібітори ВТК та венетоклакс недоступні або протипоказані, або коли необхідне швидке лікування, при цьому замість ритуксимабу може бути використаний обінутузумаб.

За даними реальної клінічної практики, отриманими уповноваженим органом від клінічних фахівців КНП “Київська міська клінічна лікарня №9”, загалом пацієнти з ХЛЛ в першій лінії отримують за рахунок державного та міського бюджетів лікування такими схемами: ритуксимаб у комбінації з бендамустином/преднізолоном/хлорамбуцилом, обінутузумаб + хлорамбуцил, ритуксимаб + флударабін + циклофосфамід та ритуксимаб + циклофосфамід + вінкристин + преднізолон. При цьому фахівці зауважили, що застосування комбінації ВДМП+ритуксимаб буде мати короткочасний ефект і не може розглядатись як лінія терапії для пацієнтів з групи високого ризику. За даними фахівців КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” поточною практикою лікування в Україні, що широко застосовується в клінічній практиці лікування пацієнтів з ХЛЛ та наявністю del17p та/або мутації TP53, які попередньо не отримували лікування, є застосування комбінації венетоклакс+ритуксимаб та ритуксимаб+метилпреднізолон або участь у клінічних випробуваннях. Фахівці ДНП “Національний інститут раку” також зазначили, що у разі наявності del17p або мутації

²³ <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

²⁴ [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)

²⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212623000012?via%3Dihub>

²⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/c1l.pdf

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

TP53 проводиться терапія ВДМП+ритуксимаб. В той же час, фахівці інших закладів охорони здоров'я зазначили, що зважаючи на відсутність закупівель ефективних лікарських засобів (ібрутиніб, акалбрутиніб та венетоклакс) для лікування пацієнтів з del17p/TP53 можуть застосовуватись і інші схеми терапії, такі як флударабін+циклофосфамід+ритуксимаб, бендамустин+ритуксимаб (КНП "Обласна клінічна лікарня імені О.Ф. Гербачевського" Житомирської обласної ради), а також циклофосфамід+вінкристин+ритуксимаб, флударабін+циклофосфамід (КНП "Тернопільська обласна клінічна лікарня" Тернопільської обласної ради), але ефективність такого лікування є низькою.

Враховуючи вищезазначене, вибір компаратора для заявленої популяції у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови та є прийнятним, обґрунтованим в умовах системи охорони здоров'я України для визначеної цільової популяції, проте за даними реальної клінічної практики можуть застосовуватись й інші схеми лікування.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє.

Заявником було проведено пошук прямих порівняльних досліджень застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та ВДМП+ритуксимаб для лікування пацієнтів з раніше нелікованим ХЛЛ та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, за результатами якого не було знайдено прямих порівняльних досліджень, які б відповідали сфері дослідження за принципом PICO.

Заявником було прийнято рішення про проведення пошуку клінічних досліджень окремо щодо застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та окремо комбінації ВДМП+ритуксимаб у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ та del (17p)/TP53.

За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом для терапії попередньо нелікованих хворих на ХЛЛ з мутацією del(17p) та/або мутацією в гені TP53 порівняно зі стандартною хіміотерапією було відібрано **2 публікації**, в яких представлені результати дослідження CCL14 (NCT02242942):

- Fischer K., Al-Sawaf O., Bahlo J. et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019 Jun 6; 380 (23): 2225–2236²⁷;

- Al-Sawaf O, Zhang C, Jin H.Y. et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Nature Communications vol. 14, Article number: 2147 (2023)²⁸;

За результатами пошуку клінічних досліджень застосування комбінації ВДМП+ритуксимаб при лікуванні пацієнтів з ХЛЛ заявником було відібрано публікацію Castro et al., 2009²⁹, в якій описано дослідження дозування і токсичності ВДМП+ритуксимаб у пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не проходили лікування.

Уповноважений орган зауважує, що в дослідження CCL14 (NCT02242942) було включено пацієнтів 18 років і старше, із задокументованим раніше нелікованим ХЛЛ, що потребує лікування відповідно до критеріїв iwCLL. При цьому, у публікації Fischer et al., 2019 зазначено, що включення пацієнтів з del17p та/або мутацією TP53 передбачалось на розсуд дослідника оскільки в період набору були схвалені нові варіанти лікування. У інформаційному листі до всіх дослідників (доступний у додатках до публікації) зазначено про те, що пацієнти з del17p та/або мутацією TP53 не виключались із дослідження. Однак з метою прийняття рішення дослідниками щодо доцільності включення таких пацієнтів, було внесено поправку до протоколу, яка передбачала перенесення проведення молекулярно-генетичного тестування на етапі скринінгу пацієнтів, а не після рандомізації, як це було раніше. Таким чином, пацієнти з

²⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/>

²⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072421/>

²⁹ Castro J. E., Danelle F. James I., Jose D. Sandoval-Sus et al. Rituximab in combination with high dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2009 October ; 23(10): 1779–1789. doi:10.1038/leu.2009.133

del17p та/або мутацією TP53 могли бути включені до даного дослідження, проте це не було основним критерієм відбору. Всього серед 432 включених до дослідження пацієнтів з ХЛЛ лише 49 мали del17p та/або мутацією TP53 (з них в групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом 24 мали del(17p) та/або мутацією TP53).

Також уповноважений орган зазначає, що у дослідження ВДМП+ритуксимаб, що описане у публікації Castro et al., 2009, всього було включено 28 дорослих пацієнтів з ХЛЛ, з яких лише 1 мав del17p.

У досьє зазначено, що враховуючи результати проведених пошукових стратегій доказових даних застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно із ВДМП + ритуксимаб при лікуванні попередньо нелікованих хворих з ХЛЛ з мутацією del(17p) та/або мутацією в гені TP53 клінічний аналіз був проведений на **основі найвішого порівняння ефективності** венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом за даними дослідження SCL14 та ефективності ВДМП + ритуксимаб за даними дослідження, що описане у публікації Castro et al., 2009.

Заявником було проаналізовано публікацію Fischer et al., 2019 та представлено у досьє результати дослідження SCL14 з медіаною спостереження 2 роки. Для подальшого фармакоеконічного аналізу було взято дані дослідження SCL14 з 5-річним спостереженням, що представлені у публікації Al-Sawaf et al., 2023.

Дослідження **SCL14** є багатоцентровим відкритим рандомізованим проспективним дослідженням фази III, у якому порівнювали застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом у дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ. Дослідження проводили у 196 центрах 21 країни.

У дослідження були включені пацієнти віком >18 років, які раніше не отримували терапії через ХЛЛ CD20+, діагностований згідно з критеріями Міжнародного семінару з хронічного лімфолейкозу (International Workshop on CLL, відповідно до критеріїв iwCLL), що був визначений лікуючим клініцистом і підтверджений під час централізованого відбору (стадія Binet C або симптоматичне захворювання) з наявністю супутніх захворювань із загальним балом >6 за кумулятивною шкалою оцінки захворювання (англ. Cumulative Illness Rating Scale) або із кліренсом креатиніну <70 мл/хв.

Пацієнти були випадковим чином розподілені у співвідношенні 1:1 до груп венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом з використанням веб-системи та системи голосової пошти на основі рандомізації, згенерованої комп'ютером. Пацієнти були стратифіковані відповідно до стадії Binet та географічного регіону. Із 432 зареєстрованих у дослідження пацієнтів 216 були випадковим чином розподілені у групу венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом і 216 – у групу хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом.

Тривалість лікування в обох групах становила 12 циклів по 28 днів кожен. Обінутузумаб вводили у формі в/в інфузії впродовж 6 циклів, починаючи з дози 100 мг у день 1 і 900 мг у день 2 (або 1000 мг у день 1), 1000 мг у день 8 і 1000 мг у день 15 циклу 1, а потім 1000 мг у день 1 циклів 2–6. Хлорамбуцил застосовували перорально у дозі 0,5 мг/кг в дні 1 і 15 кожного циклу до завершення 12 циклів. Щоденний пероральний режим венетоклаксу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, розпочали на 22-й день циклу 1, починаючи з 5-тижневого підвищення дози (тиждень 1 – по 20, 50, 100 і 200 мг, потім 400 мг/добу впродовж 1 тижня), після чого продовжували терапію у дозуванні 400 мг/добу до завершення циклу 12.

Первинною кінцевою точкою була оцінена дослідником PFS, визначена як час від рандомізації до першого випадку прогресування, рецидиву або смерті з будь-якої причини.

Ключовими **вторинними кінцевими точками** були PFS за оцінкою незалежного комітету з нагляду, негативна мінімальна залишкова хвороба (minimal residual disease, MRD) з порогом 10^{-4} , тобто <1 клітини на 10 000 лейкоцитів, у периферичній крові та кістковому

мозку, загальна та повна відповіді, негативна MRD у периферичній крові та кістковому мозку у пацієнтів із повною відповіддю (усіх оцінювали через 3 місяці після завершення лікування) і OS. Інші вторинні кінцеві точки включали тривалість відповіді, виживаність без подій та час до нової протилейкозної терапії.

На момент зрізу даних, що представлений у публікації *Fischer et al., 2019* медіана спостереження становила **28,1 місяців** (діапазон 0 – 35,9). Усі пацієнти припинили лікування у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом в середньому через 17,1 місяців (діапазон 0–30,4) і у групі хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом – через 17,9 міс. (діапазон 0–30,2).

У групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом відзначали 30 первинних кінцевих подій (14 випадків прогресування захворювання та 16 смертей серед 216 пацієнтів) і 77 первинних кінцевих подій у групі хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом (69 випадків прогресування захворювання та 8 смертей серед 216 пацієнтів), (HR прогресування або смерті 0,35; 95 % CI 0,23–0,53; $p < 0,001$).

За оцінкою дослідника за методом Каплана – Мейєра частка пацієнтів із PFS на 24-му місяці була значно вищою в групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом, ніж у групі хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом: 88,2 % (95 % CI 83,7–92,6 %) проти 64,1 % (95 % CI 57,4–70,8 %). Цю перевагу також спостерігали у пацієнтів з делецією або мутацією гену TP53 або тим і іншим, у пацієнтів з немутованим IGHV та в інших підгрупах.

Медіана OS не була досягнута в жодній із груп. OS суттєво не відрізнялась між групою венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (20 смертей з будь-якої причини серед 216 пацієнтів; смертність з усіх причин – 9,3 %) і групою хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом (17 смертей з будь-якої причини серед 216 пацієнтів; смертність з усіх причин – 7,9 %).

За оцінкою частки пацієнтів, які залишались живими через 24 місяці за методом Каплана – Мейєра, отримано наступні результати для груп венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом відповідно: 91,8 % (95 % CI 88,1–95,5) і 93,3 % (95 % CI: 90–96,7); HR смерті 1,24; 95 % CI: 0,64–2,4; $p = 0,52$.

За результатами дослідження CLL14, що представлені у публікації *Al-Sawaf et al., 2023*, медіана спостереження становила **65,4 місяців**.

Пацієнти, які отримували венетоклакс у комбінації з обінутузумабом, мали значно довшу PFS, ніж пацієнти, які отримували хлорамбуцил у комбінації з обінутузумабом, HR 0,35; 95 % CI 0,26–0,46; $p < 0,0001$. Через 5 років після рандомізації розрахований рівень PFS у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом становив 62,6% проти 27% у групі хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом.

Через 5 років після рандомізації частота OS становила 81,9 % у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та 77 % у групі хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом (HR 0,72; 95 % CI: 0,48–1,09). Статистичної різниці між показниками OS в обох групах не було.

В обох групах статус MRD наприкінці терапії асоціюється з більш тривалою PFS. Час до наступного протилейкемічного лікування (TTNT) був значно довшим після застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно із хлорамбуцилом у комбінації з обінутузумабом (5-річний TTNT– 72,1 проти 42,8%; HR 0,42; 95 % CI 0,31–0,57). У якості другої лінії терапії найчастіше використовували інгібітори тирозинкінази Брутона.

Всього до даного дослідження було включено **49 пацієнтів з del(17p) та/або мутацією TP53**. З них **24 пацієнти у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом** та 25 – у групі хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом.

За оцінкою PFS у підгрупі пацієнтів з **del(17p) та/або TP53** при лікуванні венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом пацієнти мали довшу PFS порівняно з групою контролю (HR 0,48; 95 % CI 0,24–0,94):

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

- 5-річна PFS у групі венетоклакс у комбінації з обінутузумабом – **40,6 %**;
- 5-річна PFS у групі хлорамбуцил у комбінації з обінутузумабом – 15,6 %.

Однак пацієнти з del(17p) та/або мутацією TP53 мали коротшу PFS, ніж хворі **без del(17p) та/або мутації TP53** як в групі інтервенції (HR 2,37; 95 % CI 1,34-4,17) так і в групі контролю (HR 1,7; 95 % CI: 1,06-2,73):

- 5-річна PFS у групі венетоклакс у комбінації з обінутузумабом – **65,8 %**;
- 5-річна PFS у групі хлорамбуцил у комбінації з обінутузумабом – 29,3%.

У групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом із 15 випадків PFS серед пацієнтів із del(17p) та/або мутацією TP53 11 пацієнтів мали прогресування захворюванням і 4 смертельні випадками (всі непов'язані із прогресуючим захворюванням).

При проведенні фармакоеконічного аналізу було використано криву Каплана – Мейєра за результатами оцінки PFS у пацієнтів з del(17p) та/або TP53 при лікуванні венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом (40,6%). Щодо **результатів OS** в досьє зазначено, що показники відмінностей в групах у пацієнтів із del(17p) та/або мутацією TP53 не повідомлялося, тому для моделювання були використані криві Каплана – Мейєра, що наведені в додатку до публікації Al-Sawaf et al., 2023, при цьому заявником вказано, що частота OS у пацієнтів із del(17p) та/або мутацією TP53 складає **60%**.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження CCL14 (Fischer et al., 2019 та Al-Sawaf et al., 2023) за шкалою Jadad та встановлено середній рівень системних та випадкових похибок в результатах дослідження.

Уповноважений орган проаналізував відібране заявником дослідження CLL14 (NCT02242942; Fischer et al., 2019 та Al-Sawaf et al., 2023) та зазначає наступне.

Метою даного дослідження було оцінити, чи венетоклакс у комбінації з обінутузумабом є кращим за хлорамбуцил у комбінації з обінутузумабом при застосуванні загалом у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ та супутніми захворюваннями. Уповноважений орган зауважує, що дослідження CLL14 згідно з ресурсом ClinicalTrials.gov ще триває, очікувана дата завершення 31 серпня 2025 року.

Результати у дослідженні CLL14 представлені для венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з компаратором хлорамбуцил у комбінації з обінутузумабом, що не є релевантним для перспективи системи охорони здоров'я України, оскільки обінутузумаб не включено до регуляторних переліків лікарських засобів, що фінансуються державним платником.

Як вже було зазначено вище, дослідження CLL14 включало лише 49 пацієнтів з del(17p) та/або мутацією TP53, з яких 24 було включено до групи венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Також уповноваженим органом не було знайдено досліджень застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ виключно з del17p та/або мутацією TP53. А відповідно до інструкції для медичного застосування венетоклакс у комбінації з обінутузумабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ та за даними Уніфікованого клінічного протоколу дана схема рекомендована для лікування пацієнтів з ХЛЛ як за наявності del17p та/або мутації TP53, так і в разі її відсутності.

Ефективність визначеного компаратора у досьє представлена за даними публікації **Castro et al., 2009**. У даній публікації описано дослідження, метою якого було оцінити дозування і токсичність ВДМП+Р у пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не проходили лікування. Щоб оцінити, чи можуть вищі дози ритуксимабу підвищити частоту клінічної відповіді на комбінацію було оцінено дві різні дози ритуксимабу.

Критеріями включення пацієнтів були вік >18 років, діагноз ХЛЛ та показання до лікування відповідно до рекомендацій робочої групи Національного інституту раку (NCI-WG).

Жоден з пацієнтів до цього не отримував жодного лікування, мав статус продуктивності 2 і менше, з нормальною функцією печінки та нирок.

Загалом у дослідженні взяли участь 28 пацієнтів, які були розподілені у дві групи: 16 – у групу 1, 12 – у групу 2. Середній вік включених пацієнтів становив 65 років.

Лікарські засоби вводили у вигляді внутрішньовенних інфузій протягом 3 циклів кожні 4 тижні. Усі пацієнти отримували 1 г/м² метилпреднізолону внутрішньовенно протягом 90 хв на 1-3 дні кожного циклу з внутрішньовенним введенням циметидину для премедикації. Для зменшення початкових інфузійних реакцій першу дозу ритуксимабу було розділено протягом 2 перших днів циклу 1. Пацієнти 1 групи (n = 16) отримали 12 доз ритуксимабу 375 мг/м² щотижня протягом 3 циклів. Пацієнти 2 групи (n = 12) отримали 9 доз ритуксимабу 750 мг/м², що вводився за двома різними графіками: група 2A – 750 мг/м² перші 3 дні на початку кожного циклу, група 2B – 750 мг/м² щотижня перші 3 дні протягом циклу 1 і перші 3 дні для циклів 2 і 3.

Пацієнти отримували антибіотикопрофілактику триметопримсульфаметоксазолом, ацикловіром і флуконазолом або еквівалентними до них препаратами під час лікування та протягом 2 місяців після його завершення. Для профілактики лізису пухлини був призначений алопуринол в дозі 300 мг/добу за 3 дні до початку терапії і періодично під час терапії. Пацієнти з рівнем глюкози в крові 200 мг/кг в день лікування метилпреднізолоном отримували підшкірно інсулін.

Первинною ціллю дослідження було оцінити клінічну активність, безпеку і переносимість ВДМП + ритуксимаб.

Вторинні цілі дослідження включали оцінку PFS, виживаність без лікування (treatment free survival, TFS), OS, дослідження фармакокінетики ритуксимабу, частоту виникнення інфекцій, вплив терапії на гематологічні та імунні параметри.

У досє представлені наступні результати даного дослідження. При середньому періоді спостереження 3 роки (36,3 місяців) OS склала 96%. З усіх пацієнтів 46% (n = 13) прогресували, а 39% (n = 11) потребували додаткової терапії. Медіана PFS та TFS становила 30,5 і 33,3 місяці відповідно. У пацієнтів, які досягли повної ремісії за відповіддю на лікування медіана PFS склала 40,3 місяці, медіана TFS не була досягнута. У пацієнтів, які не досягли повної ремісії медіана PFS і TFS склала 23,9 і 31,5 місяць відповідно. Лише 19% (n = 3) пацієнтів в групі 1 досягли повної ремісії, в групі 2 показник ремісії склав 50% (6) пацієнтів.

Загалом, пацієнти які отримували терапію ВДМП+ритуксимаб мали високий показник ORR (96%), повної ремісії (32%), PFS (54%), TFS (61%) та OS (96%) протягом середнього періоду спостереження 3 роки. Медіана PFS для пацієнтів, за винятком тих, хто пройшов курс консолідації алемтузумабом, складала 20,5 місяців, що було використано при проведенні фармакоеконічного аналізу.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження, що описане у публікації *Castro et al., 2009*, за шкалою Jadad та встановлено низьку методологічну якість.

Уповноважений орган зауважує, що дана шкала використовується для оцінки лише рандомізованих контрольованих досліджень, а тому не може бути використана для оцінки дослідження компаратора (Castro et al., 2009).

Таким чином, за результатами проведеного клінічного аналізу порівняльної ефективності застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та ВДМП+ритуксимаб у хворих на ХЛЛ із del17p/TP53, які раніше не отримували лікування заявником зроблено наступні висновки.

Згідно з існуючою клінічною практикою в Україні, аналіз ефективності новітньої технології застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом можливо провести лише застосовуючи непряме порівняння. Актуальність порівняння результатів оцінюваних клінічних досліджень застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та ВДМП +

ритуксимаб полягає в тому, що на цей час не існує окремих таргетних ЛЗ або їх комбінацій, які закуповуються за державні кошти для лікування пацієнтів з ХЛЛ із del17p/TP53, які попередньо не отримували терапії. Загальновідомо, що таким пацієнтам не можуть бути застосовані стандартні комбінації хіміотерапії. Обмеженням порівняння застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та ВДМП + ритуксимаб для лікування хворих на ХЛЛ із del17p/TP53 є те, що доказова база ефективності ВДМП+ритуксимаб дуже обмежена. У єдиному знайденому клінічному дослідженні застосування ВДМП+ритуксимаб у хворих на ХЛЛ у першій лінії терапії було лише 4% хворих із del17p/TP53, а в групі пацієнтів венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом таких хворих було 8%.

Відповідно до **висновків заявника** проведений клінічний аналіз порівняльної ефективності застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та ВДМП+ритуксимаб у хворих із попередньо нелікованим ХЛЛ із del(17p)/TP53 на основі публікацій результатів клінічних досліджень CLL14 (Fischer et al., 2019 та Al-Sawaf et al., 2023) і Castro et al., 2009 визначив вищу ефективність венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з ВДМП + ритуксимаб за показниками PFS та OS. 5-річний показник PFS у підгрупі хворих на ХЛЛ із del(17p)/TP53 при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом склав 40,6%, а медіана PFS у групі ВДМП + ритуксимаб (за виключенням пацієнтів, які отримували алектузумаб в консолідації) – 20,5 місяців. Загальний 3-річний показник PFS при використанні ВДМП+ритуксимаб склав 54%. За даними останнього зрізу даних, 5-річний показник OS при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом становить 60%, а 3-річний показник OS при використанні ВДМП + ритуксимаб склав 96%.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів порівняльної клінічної ефективності заявленої інтервенції венетоклакс у комбінації з обінутузумабом та визначеного компаратора комбінації ВДМП з ритуксимабом, та зазначає наступне.

Відповідно до рекомендацій Настанови за відсутності відповідних досліджень, які безпосередньо порівнюють лікарський засіб, що вивчається та компаратор (прямі дослідження), рекомендується непряме порівняння. Якщо неможливо здійснити непряме порівняння за допомогою загальної контрольної групи (неконтрольовані дослідження або дослідження без порівняння (англ. single arm study), наприклад, у випадку лікарських засобів, які застосовуються для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, можуть бути розглянуті інші методи, одним з яких є метод простого порівняння досліджень без коригування (англ. naive comparison).

Такий метод передбачає порівняння конкуруючих клінічних втручань за даними окремих груп різних досліджень на основі припущення, що групи лікування клінічно однорідні за складом. Основним недоліком методу наївного порівняння є упередженість через відмінності між дослідженнями. Упередженість непрямих порівнянь потенційно може виникнути через відмінність в дизайнах досліджень, розташуванні центрів, в роках проведення досліджень, демографічних характеристиках пацієнтів, у визначених дослідниками критеріях включення та виключення пацієнтів, в оцінці кінцевих результатів та інших аспектах³⁰.

При проведенні верифікаційного аналізу уповноваженим органом не було знайдено прямих порівняльних досліджень, опублікованих непрямих досліджень заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора. Також не було знайдено порівняльних досліджень ВДМП+ритуксимаб при застосуванні у пацієнтів із ХЛЛ та del17p та/або мутацією TP53 та порівняльних досліджень застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ виключно з del17p та/або мутацією TP53.

³⁰Workshop: ISPOR 20th Annual International Meeting, Philadelphia, PA, USA, May 18, 2015; https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/233.pdf?sfvrsn=750a5ee8_1

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

Уповноваженим органом були знайдені інші порівняльні дослідження венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом при застосуванні у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ, а саме дослідження MAJIC (NCT05057494)³¹, CLL17 (NCT04608318)³² та GAIA-CLL13 (NCT02950051)³³. Проте дослідження MAJIC та CLL17 включали пацієнтів з ХЛЛ незалежно від наявності del17p та/або мутації TP53 та не є завершеними; очікувана дата первинних результатів за даними ресурсу ClinicalTrials.gov – 15 липня 2027 року та березень 2027 року відповідно. А одним з критеріїв виключення пацієнтів у дослідженні GAIA-CLL13 є наявність del17p та/або мутації TP53. Таким чином, це свідчить про те, що дослідження заявленої інтервенції, які б включали виключно саме пацієнтів з del17p та/або мутацією TP53 наразі відсутні, а комбінація венетоклаксу та обінутузумабу досліджувалась для всіх пацієнтів з ХЛЛ, включно з та без del17p та/або мутацією TP53.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості представленого заявником у досьє наївного порівняння венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом за даними дослідження CLL14 (Fischer et al., 2019 та Al-Sawaf et al., 2023) та Castro et al., 2009 за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної ОМТ (Додаток 2 Настанови).

Отже, непряме наївне порівняння базувалось на даних двох груп з різних досліджень: в рамках аналізу клінічної ефективності заявленої інтервенції – дослідження CLL14 та дослідження визначеного компаратора, що описано в публікації Castro et al., 2009. Дослідження мали різний дизайн: дослідження венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (CLL14) – відкрите, рандомізоване багатоцентрове дослідження III фази, в той час як дослідження компаратора (Castro et al., 2009) – непорівняльне дослідження дозування і токсичності ритуксимабу в комбінації з ВДМП.

Групи пацієнтів не були порівнювані за наявністю del17p та/або мутації TP53 у включених дослідженнях, оскільки до групи венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом дослідження CLL14 було включено 216 пацієнтів, з них лише 24 пацієнти мали del17p та/або мутацію TP53, а в дослідження компаратора (Castro et al., 2009) з 28 лише 1 пацієнт з ХЛЛ мав del17p.

Оскільки у дослідженні CLL14 базові характеристики пацієнтів саме з del17p та/або мутацією TP53 окремо не представлено, так як дослідження включало загалом пацієнтів з ХЛЛ, важко сказати наскільки пацієнти у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (CLL14) відрізняються за іншими характеристиками від пацієнтів, що отримували ВДМП + ритуксимаб (Castro et al., 2009). Варто зауважити, що за даними Уніфікованого клінічного протоколу, Національної загальної онкологічної мережі (NCCN, Version 1/2024)³⁴, Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2021)³⁵ та Hampel, 2022³⁶ наявність del(17p) та/або мутації TP53 у пацієнтів з ХЛЛ є одним з найважливіших прогностичних факторів, що потенційно може вплинути на виживаність пацієнтів та ефективність лікування тими чи іншими лікарськими засобами.

Режим застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом у дослідженні CLL14 відповідає інструкції для медичного застосування та рекомендаціям Уніфікованого клінічного протоколу. У клінічному дослідженні, що представлено у публікації Castro et al., 2009 пацієнти отримували 375 мг/м² ритуксимабу внутрішньовенно щотижня протягом 4-тижневого циклу та 1 г/м² метилпреднізолону внутрішньовенно у 1-3 дні циклу або 750 мг/м² ритуксимабу внутрішньовенно за двома різними режимами (щоденно або щотижня) по 3

³¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05057494?tab=table>

³² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04608318?cond=NCT04608318&rank=1>

³³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02950051>

³⁴ <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>

³⁵ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)

³⁶ Paul J. Hampel & Sameer A. Parikh. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022. Blood Cancer Journal volume 12, Article number: 161 (2022), <https://www.nature.com/articles/s41408-022-00756-9>

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

призначення на цикл та 1 г/м^2 метилпреднізолону внутрішньовенно у 1-3 дні. Так як режими застосування компаратора не відповідають рекомендованому режиму в Уніфікованому клінічному протоколі: 375 мг/м^2 ритуксимабу внутрішньовенно в день 1 та 1 г/м^2 метилпреднізолону внутрішньовенно у 1-5 дні, проводиться кожні 3 тижні, уповноважений орган зазначає, що зміна схеми може мати вплив на показники клінічної ефективності ВДМП + ритуксимаб.

Подібними кінцевими точками у обраних дослідженнях є оцінка PFS (як первинна кінцева точка у дослідженні CLL14 та як вторинна – у дослідженні ВДМП+ритуксимаб), OS, оцінка відповіді на лікування, MRD та безпека. У дослідженні CLL14 також проводили оцінку часу до нової протилейкозної терапії, а в дослідженні компаратора (Castro et al., 2009) оцінено TFS, фармакокінетику ритуксимабу та вплив терапії на гематологічні та імунні показники. Медіани спостереження при яких повідомляються результати PFS та OS є різними у дослідженнях (CLL14 – 5 років; Castro et al., 2009 – 3 роки). У дослідженні ВДМП+ритуксимаб 95% довірчі інтервали (Castro et al., 2009) при оцінці OS та PFS авторами не наводяться.

Результати клінічної ефективності венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом, а саме PFS та OS, при проведенні наївного порівняння заявником подані для пацієнтів з del17p та/або мутацією TP53 (n=24). В той час як результати щодо OS при застосуванні ВДМП+ритуксимаб були представлені для всіх 28 пацієнтів, включених до дослідження, що описане у публікації Castro et al., 2009, з яких лише 1 мав del17p. А результати щодо PFS використано для 22 пацієнтів, які не отримували алемтузумаб в консолідації; інформація щодо того чи включено пацієнта з del17p до даного аналізу відсутня.

Заявником наведено результати окремих клінічних досліджень, що включені до наївного непрямого порівняння, у формі таблиці. На думку уповноваженого органу статистичний аналіз представленого заявником порівняння не є можливим, у зв'язку з відмінностями популяцій у дослідженнях, різною тривалістю спостереження за пацієнтами та різницею у вимірюванні результатів досліджень.

Таким чином, у зв'язку з відмінностями популяції у дослідженнях венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (CLL14, NCT02242942, публікації Fischer et al., 2019 та Al-Sawaf et al., 2023), а саме за наявністю у пацієнтів del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, різним періодом спостереження, різним дизайном включених досліджень проведено заявником наївне непряме порівняння заявленої інтервенції та компаратора має низьку методологічну якість.

За результатами проведеного наївного порівняння заявником встановлено вищу ефективність венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з ВДМП + ритуксимаб за показниками PFS та OS. Однак сам метод наївного порівняння має суттєві недоліки, що впливає на достовірність результатів, а враховуючи високий ступінь невизначеності проведеного заявником наївного порівняння у зв'язку з вищезазначеними обмеженнями та відсутністю інших доказових даних, які б відповідали клінічному питанню та PICO, неможливо підтвердити або спростувати ступінь заявлених заявником у досьє клінічних переваг венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та ВДМП+ритуксимаб.

Дійсно лікарські засоби або їх комбінації, що рекомендовані Уніфікованим клінічним протоколом для лікування пацієнтів з ХЛЛ із del17p та/або мутацією TP53 наразі не закуповуються за державні кошти, що свідчить про незадоволену потребу у таких пацієнтів, про що також зазначив заявник. Проте, оскільки згідно з інструкцією для медичного застосування венетоклакс у комбінації з обінутузумабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ та за даними Уніфікованого клінічного протоколу дана схема рекомендована для лікування пацієнтів з ХЛЛ як за наявності del17p та/або мутації TP53, так і в разі її відсутності, з метою комплексної оцінки клінічної ефективності заявленої інтервенції уповноважений орган вважає доцільним представлення даних щодо

порівняльної клінічної ефективності заявленої інтервенції загалом для пацієнтів з ХЛЛ незалежно від наявності del17p та/або мутації TP53, що і було запропоновано заявнику на етапі фахової експертизи.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленої інтервенції та визначеного компаратора, що представлена в досьє.

За даними досьє порівняльний аналіз безпеки було проведене на підставі двох окремих досліджень: дослідження використання терапії венетоклакс у комбінації з обінутузумабом CLL14 і його довготривалим спостереженням, що представлено у публікації *Al-Sawaf et al., 2023* і дослідження ВДМП + ритуксимаб, що описане у публікації *Castro et al., 2009*.

У дослідженні **CLL14** популяція для аналізу безпеки була визначена як пацієнти, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, і складалась із 212 пацієнтів у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та 214 у групі хлорамбуцилу у комбінації з обінутузумабом. Загалом лікування тривало протягом 12 циклів тривалістю 28 днів. Медіана спостереження становла 66,7 місяців в групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Більшість пацієнтів завершили лікування за протоколом.

У дослідженні ВДМП + ритуксимаб, що описане у публікації *Castro et al., 2009*, що включало 28 пацієнтів з ХЛЛ лікування тривало впродовж 3 циклів по 4 тижні. Загалом пацієнти отримували терапію впродовж 12 тижнів.

У таблиці 3 наведені дані щодо ПР ступеня 3–4, які виникали у дослідженні CLL14 (результати 5-річного періоду спостереження, публікація *Al-Sawaf et al., 2023*) при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом у пацієнтів з ХЛЛ та ПР ступеня 3–4, які виникали у дослідженні, що описано у публікації *Castro et al., 2009* під час застосування ВДМП + ритуксимаб у пацієнтів із ХЛЛ відповідно до даних поданих у досьє.

Таблиця 3. ПР в дослідженні CLL14 (*Al-Sawaf et al., 2023*) і *Castro et al., 2009*

Реакція	Венетоклакс + Обінутузумаб, N = 212 (%)	ВДМП + Р N = 28 (%)
ПР ступеня 3–4	127 (59,9)	12 (43)
Загальна кількість ПР		59
Серйозні ПР, які виникали із частотою >1 %		
Пневмонія	15 (7,1)	2 (7,1)
Інфузійні реакції	10 (4,7)	-
Фебрильна нейтропенія	11 (5,2)	1 (3,5)
Пірексія	7 (3,3)	-
Сепсис	8 (3,8)	-
Рак передміхурової залози	4 (1,9)	-
ХОЗЛ	3 (1,4)	-
Інфекції	3 (1,4)	-
Серцева недостатність	4 (1,9)	-
Нейтропенія	4 (1,9)	1 (3,5)
Вертіго	3 (1,4)	-
Гострий інфаркт міокарда	3 (1,4)	-
Стеноз аорти	3 (1,4)	-
Целюліт	3 (1,4)	-
Транзиторна ішемічна атака	3 (1,4)	-
Гіперглікемія	-	2 (7,1)

Синусит	-	1 (3,5)
Анемія	-	1 (3,5)
Психоз	-	1 (3,5)
Кровотеча з верхніх відділів кишок	-	1 (3,5)
Діарея	-	1 (3,5)

Заявник зазначає, що такий підхід порівняння обмежує аналіз безпеки застосування визначеного компаратора ВДМП + ритуксимаб, оскільки проведений лише з використанням даних клінічного дослідження, в якому було залучено всього 28 пацієнтів.

Заявником було проведено аналіз періодично оновлюваного звіту з безпеки венетоклаксу (PSUR), сформованому у період з 05.12.20 по 04.12.21 рр. Не було виявлено жодної нової інформації щодо основних ризиків застосування венетоклаксу впродовж інтервалу звітності PSUR. Загалом профіль користі та ризику венетоклаксу залишається сприятливим.

За результатами аналізу безпеки застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з ВДМП + ритуксимаб у пацієнтів з ХЛЛ і del(17p)/TP53, які раніше не отримували терапію заявником зроблено наступні висновки.

За даними дослідження CLL14 серйозні ПР виникли у 127 (59,9 %) пацієнтів групи венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. В обох групах дослідження більшість ПР відзначали під час фази лікування, тоді як рівень токсичності був зниженим у фазі після лікування; частота ПР після лікування становила 48,8 % у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. У групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом 14 % ПР, що виникли після лікування дослідник вважав непов'язаними із застосуванням досліджуваної комбінації. За даними постмаркетингового використання венетоклаксу, що наведені в інструкції для медичного застосування, побічними реакціями, що найчастіше (≥ 20 %) виникали у пацієнтів, які отримували венетоклакс у комбінації з обінутузумабом або ритуксимабом, були: нейтропенія, діарея та інфекції ВДШ. До серйозних ПР, про які повідомляли найчастіше ($\geq 2\%$) пацієнти, які отримували венетоклакс у комбінації з обінутузумабом або ритуксимабом, належали пневмонія, сепсис, фебрильна нейтропенія і синдром лізису пухлин.

У дослідженні ВДМП + ритуксимаб, що описане у публікації *Castro et al., 2009* найбільш поширені ПР при застосуванні ВДМП + ритуксимаб включали втомлюваність, гіперглікемію, синусит і диспепсію. Гіперглікемія виникала тільки при введенні метилпреднізолону. Під час дослідження була виявлена лихоманка і нейтропенія. Синусит та інфекції верхніх дихальних шляхів були найбільш частими інфекційними подіями за перший рік лікування, серед яких було 2 випадки пневмонії 3 ступеня тяжкості. Був зафіксований 1 епізод шлунково-кишкової кровотечі 3 ступеня тяжкості на фоні виразки дванадцятипалої кишки.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів порівняльної безпеки заявленої інтервенції, венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та визначеного компаратора, комбінації ВДМП+ритуксимаб, та зазначає наступне.

За результатами аналізу профілю безпеки венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом за даними дослідження CLL14 з 5-річним періодом спостереження, що представлений у публікації *Al-Sawaf et al., 2023*, встановлено, що популяція аналізу безпеки включала пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування і становила 212 пацієнтів у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Серйозні ПР виникли у 127 (59,9%) пацієнтів у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Більшість ПР спостерігалася під час фази лікування, тоді як рівень токсичності був знижений у фазі після лікування. Найбільш поширеними серйозними ПР були пневмонія (5,1%), реакції, пов'язані з інфузією (4,7%), фебрильна нейтропенія (5,2%), пірексія (3,3%), сепсис (3,8%). Загальна кількість пацієнтів у яких виникла принаймні одна ПР 3-4 ступеня тяжкості становила 176 (83,0%) у групі

венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом були нейтропенія (52,8%), тромбоцитопенія (14,2%), реакції, пов'язані з інфузією (9%), анемія (8,5%), пневмонія (6,6%), фебрильна нейтропенія (5,2%), підвищення рівня нейтрофілів (4,2%), лейкопенія (2,4%), підвищення АСТ (2,4%) та АЛТ (1,9%), гіперглікемія (3,8%), синдром лізису пухлини (1,4%), діарея (3,8%), фібриляція передсердь (2,4%), гіпертензія (3,3%), астенія (2,8%), диспное (2,4%). Виникнення злоякісних новоутворень спостерігалось у 27 (12,7%) пацієнтів у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Найпоширенішими злоякісними новоутвореннями були солідні пухлини, включаючи меланому (3,8%) та інші солідні пухлини (7,1%). Три випадки вторинних гематологічних злоякісних новоутворень були зареєстровані в групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (один випадок Т-клітинної лімфоми, два випадки мієлодиспластичного синдрому). Чотири пацієнти померли через вторинні злоякісні новоутворення у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом.

Результати оцінки профілю безпеки комбінації ВДМП+ритуксимаб, що представлені у публікації Castro J.E. et al., 2009 є обмеженими, про що і зазначає заявник, оскільки базуються на даних невеликої кількості пацієнтів (n=28). Також варто зазначити, що аналіз профілю безпеки як для венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом так і для ВДМП + ритуксимабу представлено заявником загалом для пацієнтів з ХЛЛ.

Оскільки профіль безпеки компаратору є обмеженим у зв'язку з малою вибіркою пацієнтів у дослідженні Castro J.E. et al., 2009, уповноваженим органом були надіслані листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо профілю безпеки схеми ВДМП+ритуксимаб. Фахівці КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради" та КНП "Тернопільська обласна клінічна лікарня" Тернопільської обласної ради зазначили про поглиблення імуносупресії при застосуванні ВДМП + ритуксимаб, головним ускладненням при лікуванні даною комбінацією є інфекції; пацієнти потребують антивірусної, протигрибкової профілактики та контролю імуноглобулінів. За даними фахівців ДНП "Національний інститут раку" також є ризик розвитку вторинного цукрового діабету, гіпертензії, що обумовлено дією метилпреднізолону, а фахівці КНП "Київська міська клінічна лікарня №9" зазначили, що ВДМП можуть викликати розвиток «стероїдних» виразок, порушення електролітного обміну.

В результаті аналізу профілю безпеки венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом за даними подовженого спостереження дослідження CLL14 (Al-Sawaf et al., 2023) заявником було зазначено, що в аналіз включено дані щодо частоти виникнення ПР 3-4 (таблиця 3), проте це не відповідає дійсності, оскільки відповідно до публікації Al-Sawaf et al., 2023 127 пацієнтів (59,9 %) мали серйозні ПР, що згідно з протоколом дослідження є ПР 4-5 ступеня. У публікації Al-Sawaf et al., 2023 наявні дані щодо кількості пацієнтів з ПР 3-4 ступеня, що становить 163 пацієнта (76,2%) проте заявник їх не рапортує. При цьому в аналізі безпеки компаратора були враховані ПР 3-4 ступеня. Такий підхід до порівняння ПР з різним ступенем тяжкості в умовах доступних даних не є коректним.

Враховуючи вищезазначене, оцінка профілю безпеки компаратора, а саме ВДМП+ритуксимаб є обмеженою у зв'язку із малою кількістю пацієнтів у дослідженні та відсутністю інших даних щодо профілю безпеки саме комбінації ВДМП та ритуксимабу, що також впливає на оцінку порівняльної безпеки з венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом.

Венетоклакс не включено до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)³⁷.

³⁷ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України венетоклакс включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418³⁸).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги³⁹ наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затверджений наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635⁴⁰**. Відповідно до даного протоколу для лікування пацієнтів з вперше виявленою хронічною лімфоїдною лейкемією та наявністю del(17p)/мутації TP53 рекомендовано застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом, ібрутиніб або акалабрутиніб та, як альтернативний режим високі дози метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом. Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом загалом рекомендований для пацієнтів з хронічною лімфоїдною лейкемією незалежно від соматичного статусу та наявності del(17p)/мутації TP53.

У досє представлені наступні міжнародні клінічні рекомендації, настанови щодо ведення пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом, в яких згадується венетоклакс у комбінації з обінутузумабом.

1. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Хронічна лімфоцитарна лейкемія/Лімфома з малих лімфоцитів (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2024 - Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma)⁴¹.

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом рекомендовано:

- пацієнтам віком ≥ 65 років з ХЛЛ із суттєвою патологією (категорія 1);
- пацієнтам з ХЛЛ віком < 65 років без суттєвої супутньої патології (категорія 2A);
- пацієнтам з ХЛЛ із del(17p)/TP53.

Загалом для пацієнтів з наявністю del(17p)/TP53 в якості першої лінії перевага надається наступним режимам:

- акалабрутиніб +/- обінутузумаб;
- венетоклакс + обінутузумаб;
- занубрутиніб.

Інші рекомендовані режими включають ібрутиніб або ібрутиніб у комбінації з венетоклаксом (категорія 2B).

Режими, що можуть бути використані у випадку, якщо інгібітори тирозинкінази Брутона та венетоклакс недоступні чи протипоказані або у випадку, коли необхідне швидке лікування:

- ВДМП + anti-CD20 моноклональне антитіло (ритуксимаб або обінутузумаб);
- обінутузумаб.

2. Клінічні практичні рекомендації: Хронічний лімфоїдний лейкоз, Канада, 2023 (Chronic Lymphocytic Leukemia, Alberta Health Services, Clinical practical guideline LYHE-007, Version 10)⁴².

Пацієнти з ХЛЛ, які мають del(17p) та/або мутацію TP53, погано реагують на стандартну хіміотерапію, тому таргетна терапія з перевагою інгібіторів тирозинкінази Брутона є кращим вибором лікування для цих пацієнтів.

Пацієнти з немутованим статусом IgHV мають гірші результати порівняно з пацієнтами з мутованим статусом IgHV при лікуванні хіміоімунотерапією, що робить таргетну терапію кращим методом лікування першої лінії для цих пацієнтів. У пацієнтів з немутованим статусом IgHV, які отримують обмежену в часі таргетну терапію, все ще спостерігаються

³⁸ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

³⁹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁴⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpm�_hll.pdf

⁴¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

⁴² <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

коротші ремісії; однак, враховуючи відсутність прямих порівнянь інгібіторів тирозинкінази Брутона з комбінацією венетоклаксу та обінутузумабу в цій популяції, перевага надається терапії комбінацією венетоклаксу та обінутузумабу з міркувань вартості. Пацієнтам, яким не можна безпечно призначити терапію комбінацією венетоклаксу та обінутузумабу (наприклад, тим, хто проживає на великій відстані від регіонального або третинного онкологічного центру, де можна проводити моніторинг синдрому лізису пухлин), можна розглянути можливість терапії інгібіторами тирозинкінази Брутона.

Пацієнти з мутованим IgHV можуть відчувати тривалі ремісії при застосуванні різних методів лікування. У пацієнтів з мутованим IgHV, які добре переносять агресивне лікування (CIRS \leq 6), комбінація флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб (FCR) може призвести до дуже тривалих (можливо, безстрокових) ремісій і, таким чином, є рекомендованою. Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом є кращим режимом для пацієнтів, яким не підходить FCR. Інші схеми хіміоімунотерапії продемонстрували ефективність у літніх або пацієнтів з супутніми захворюваннями, включаючи бендамустин + ритуксимаб, флударабін + ритуксимаб або хлорамбуцил + обінутузумаб, і залишаються варіантами для пацієнтів з ХЛЛ високого ризику, яким не підходить застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом.

3. Консенсусні рекомендації Канади щодо лікування першої лінії хронічного лімфоцитарного лейкозу, оновлення 2022 року (Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update)⁴³.

Рекомендації для пацієнтів із del(17p)/TP53:

- застосування інгібіторів тирозинкінази Брутона є високоефективним безперервним лікуванням і кращим методом терапії ХЛЛ з абераціями TP53 (категорія 2A);
- комбінація венетоклаксу та обінутузумабу продемонструвала ефективність у хворих на ХЛЛ з абераціями TP53 і є кращою терапією для пацієнтів з фіксованим періодом лікування (категорія 2B).

4. Хронічна лімфоцитарна лейкемія: настанови з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження (Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021)⁴⁴.

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом рекомендується пацієнтам з ХЛЛ із мутацією TP53 або del17p (рівень доказів III, ступінь рекомендації A).

Загалом на першій лінії лікування пацієнтів з мутацією TP53 або del(17p) рекомендовано застосовувати: ібрутиніб або акалабрутиніб, венетоклакс+обінутузумаб, венетоклакс, іделалізиб+ритуксимаб (рівень доказів III, ступінь рекомендації A).

5. Пан-Лондонські гематоонкологічні клінічні рекомендації щодо лімфоїдних злоякісних пухлин, Частина 4: Хронічна лімфоцитарна лейкемія та В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз (Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines Lymphoid Malignancies, Part 4: Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and B-prolymphocytic Leukaemia (B-PLL), 2020)⁴⁵.

Виявлення порушень TP53 у пацієнтів без клінічних показань до терапії не є показанням до лікування; однак пацієнти завжди повинні проходити скринінг на наявність порушень TP53 (як делеції 17p, так і мутацій TP53) як перед початковим, так і перед подальшим лікуванням.

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом є терапією вибору для першої лінії лікування пацієнтів з ХЛЛ без порушення TP53, які непридатні до хіміоімунотерапії, особливо з немуваним статусом IGHV.

6. Рекомендації щодо лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії Британського

⁴³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212623000012?via%3Dihub>

⁴⁴ [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)

⁴⁵ <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-CLL-Guidelines-Jan-2020.pdf>

товариства гематології (Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, British Society for Haematology Guideline, 2018)⁴⁶.

Вибір лікування та його цілі слід обговорювати з пацієнтом та фахівцем з ХЛЛ (ступінь рекомендації III) і ґрунтуватися на побажаннях пацієнта, супутніх захворюваннях і можливих побічних ефектах лікарських засобів (ступінь рекомендації IV).

Усім пацієнтам має бути запропонована можливість взяти участь у клінічних випробуваннях, якщо це можливо.

Тестування на виявлення порушень TP53 слід проводити всім пацієнтам перед кожною лінією терапії, вони повинні включати як виявлення мутацій, так і делецій (ступінь рекомендації IV).

Слід також розглянути аналіз мутаційного статусу IGHV (ступінь рекомендації III).

Лікування пацієнтів із порушеннями TP53 (делеції та/або мутації):

- Ібрутиніб є засобом вибору першої лінії для лікування пацієнтів з ХЛЛ із порушенням TP53 (ступінь рекомендації IV).

- Комбінована терапія іделалізімом і ритуксимабом є прийнятною альтернативою для пацієнтів, для яких застосування ібрутинібу вважається недоцільним (наприклад пацієнти із серйозними серцевими захворюваннями або пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К), а також схвалена NICE (ступінь рекомендації IV).

Отже, за результатами аналізу міжнародних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з ХЛЛ встановлено, що венетоклакс у комбінації з обінутузумабом рекомендований для лікування пацієнтів з del(17p) та/або мутацією TP53 за даними NCCN Version 3.2024, канадських рекомендаціях заснованих на доказах та ESMO 2021. Згідно з клінічними рекомендаціями Alberta Health Services, 2023 перевага надається інгібіторам тирозинкінази Брутона. А відповідно Пан-Лондонських рекомендацій 2020 року венетоклакс у комбінації з обінутузумабом є терапією вибору для першої лінії лікування пацієнтів з ХЛЛ без порушення TP53, які непридатні до хіміоімунотерапії, особливо з немутованим статусом IGHV. У рекомендаціях Британського товариства гематології 2018 року венетоклакс у комбінації з обінутузумабом відсутній.

Уповноважений орган також зауважує, що комбінація ВДМП+ритуксимаб включена до рекомендацій NCCN, Version 3.2024 як корисний режим за певних обставин, (коли інгібітори ВТК та венетоклакс недоступні або протипоказані, або коли необхідне швидке лікування) та відсутня в міжнародних рекомендаціях від Alberta Health Service 2023, ESMO 2021, в канадських рекомендаціях заснованих на доказах 2022, Пан-Лондонських рекомендацій 2020 року та рекомендаціях Британського товариства гематології 2018 року.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Ефективність витрат венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом в досє була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-користь (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу витрати-ефективність обґрунтовується визначеною на етапі клінічного аналізу різницею в показниках OS у дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ із del(17p)/TP53, яка досягається при застосуванні комбінації венетоклакс + обінутузумаб порівняно з ВДМП + ритуксимаб (на час зрізу даних з медіаною спостереження тривалістю 66,7 місяців показник OS при застосуванні комбінації венетоклакс + обінутузумаб становив 60,0% (Al-Sawaf et al., 2023), а показник 3-річної виживаності при застосуванні схеми ВДМП + ритуксимаб – 96% (Castro et al., 2009)). Метод

⁴⁶ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15460?sid=nlm%3Apubmed>

фармакоеконічного аналізу витрати-користь як окремий вид аналізу витрати-ефективність обґрунтований визначеною різницею в показниках якості життя в станах здоров'я “без прогресування” та “прогресування”. Оскільки на етапі клінічного аналізу була визначена різниця в показниках OS, а також PFS при застосуванні комбінації венетоклакс + обінутузумаб та схеми ВДМП + ритуксимаб у хворих на ХЛЛ із del(17p)/TP53 (5-річний показник PFS при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом становить 40,6% (Al-Sawaf et al., 2023), а показник PFS (для всіх пацієнтів, за винятком тих, хто отримав алектузумаб як консолідаційну терапію) при застосуванні ВДМП + ритуксимаб становить 20,5 місяці (Castro et al., 2009)), застосування методу фармакоеконічного аналізу витрати-користь є обґрунтованим.

Варто враховувати неможливість підтвердження або спростування заявленої заявником у досє клінічної переваги застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з ВДМП у комбінації з ритуксимабом у зв'язку з високим ступенем невизначеності результатів проведеного заявником наївного порівняння, про що було зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку.

Фармакоеконічні розрахунки методом витрати-ефективність та витрати-користь базуються на моделі розділеної виживаності (англ. partitioned survival model) з тижневими циклами та часовим горизонтом тривалістю 30 років (пожиттєвий часовий горизонт). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, корекція напівциклу не проводилась.

Розроблена модель розділеної виживаності дозволяє прогнозувати розвиток хвороби у трьох взаємовиключних станах: “без прогресування”, “прогресування” і “смерть”. Стан “без прогресування” в моделі розділеної виживаності визначався як час від початку руху в моделі до прогресування захворювання (рецидив ХЛЛ/рефрактерність до лікування) або смерті. Після того як пацієнт перейшов до стану “прогресування” він не може повернутись до стану “без прогресування”. Стан “прогресування” був визначений як час від прогресування захворювання до настання смерті. Після прогресування захворювання пацієнт може залишитись у тому ж стані здоров'я або перейти у стан “смерть”. Перебування пацієнта в стані “прогресування” передбачало терапію леналідомідом та паліативну медичну допомогу. Після того, як пацієнт перейшов у стан “смерть”, він залишається у ньому до кінця моделювання.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі розділеної виживаності за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконічного аналізу венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом із застосуванням моделі розділеної виживаності за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: венетоклакс + обінутузумаб. Компаратор: ВДМП + ритуксимаб. Модель розділеної виживаності було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти (віком ≥ 18 років) з попередньо нелікованим ХЛЛ із делецією в хромосомі 17p або мутацією в гені TP53. Заявником була звужена цільова популяція дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ до пацієнтів з ХЛЛ із del(17p)/TP53 з огляду на можливості поточних видатків державного бюджету на лікарські засоби в Україні та згідно з чіткими рекомендаціями щодо лікування таких пацієнтів венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом в Уніфікованому клінічному протоколі.

		<p>Фармакоеконімічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 30 років (пожиттєвий). Початковий середній вік пацієнта становить 65 років відповідно до вікового розподілу пацієнтів із ХЛЛ за даними форми № 7 “Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення” ЦГЗ МОЗ України у 2022 році.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: венетоклак + обінутузумаб – дослідження CLL14 (NCT02242942; публікація <i>Al-Sawaf et al., 2023</i>), ВДМП + ритуксимаб – публікація <i>Castro et al., 2009</i>. Дані щодо корисності: <i>Kosmas et al., 2015</i>⁴⁷. Дані щодо зменшення корисності: звіт Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE)⁴⁸, <i>Wehler et al., 2018</i>⁴⁹, <i>Beusterien et al., 2010</i>⁵⁰, <i>Tanna et al., 2020</i>⁵¹, <i>Hall et al., 2019</i>⁵².</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 30-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 3,50 LYG для ВДМП + ритуксимаб та 8,04 LYG для венетоклак + обінутузумаб; ● 2,36 QALY для ВДМП + ритуксимаб та 5,42 QALY для венетоклак + обінутузумаб. <p>Венетоклак у комбінації з обінутузумабом забезпечує для дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ з del(17p)/TP53 з дисконтуванням додаткові 4,54 LYG та 3,05 QALY порівняно з ВДМП + ритуксимаб.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на лікарські засоби; ● витрати на медичні вироби та розчинники; ● витрати на премедикацію; ● витрати на стаціонарне лікування та медичні процедури; ● витрати на лабораторні дослідження, які супроводжують встановлення діагнозу; призначення і моніторинг терапії; ● витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; ● витрати на лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення; ● витрати на диспансерний нагляд після закінчення курсу лікування інтервенцією та компаратором; ● витрати на леналідомід та подальшу паліативну терапію у разі прогресування захворювання.

⁴⁷ Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PA, Becker U, Lloyd AJ. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1320-6. doi: 10.3109/10428194.2014.961012. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25213185.

⁴⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta663/documents/committee-papers>

⁴⁹ <https://investor.agios.com/static-files/25de7161-9a10-4d8c-8a03-8bd5e7d0a5d3>

⁵⁰ Beusterien, K.M., Davies, J., Leach, M. *et al.* Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 8, 50 (2010). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-50>

⁵¹ Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennison C, Brazier J, Globe G. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2021 Feb;39(2):211-229. doi: 10.1007/s40273-020-00984-6. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33251572; PMCID: PMC7867520.

⁵² Hall F, de Freitas HM, Kerr C, Ito T, Nafees B, Lloyd AJ, Penton J, Hadi M, Lanar S, Pham TP. Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events. *Qual Life Res*. 2019 May;28(5):1191-1199. doi: 10.1007/s11136-019-02117-9. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30767088; PMCID: PMC6470112.

		<p>Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби ціна венетоклаксу становить 2 780,04 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 10 мг № 14, 15 986,64 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 100 мг № 7, 31 973,28 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 100 мг № 14 та 255 786,21 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 100 мг № 112 (наказ МОЗ України від 03.06.2024 № 954). Витрати на венетоклакс розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції (██████████ грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 10 мг № 14 та ██████████ грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 100 мг № 112) з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10%, що становить ██████████ грн та ██████████ грн відповідно (заявником зазначено, що форми випуску венетоклаксу 100 мг №7 та 100 мг №14 наразі не плануються до постачання в рамках централізованих закупівель в Україні).</p> <p>Витрати на обінутузумаб розраховано на основі ціни з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби (79 150,00 грн відповідно до наказу МОЗ України від 17.09.2020 № 2118) з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10%, що становить 87 065,00 грн за флакон концентрату для розчину для інфузій 1000 мг/40 мл.</p> <p><i>Звертаємо увагу, що заявником було надано лист від компанії, яка є заявником лікарського засобу обінутузумаб в Україні (ТОВ "Рош Україна"), відповідно до якого компанія висловлює готовність забезпечити доступ до обінутузумабу у випадку позитивної рекомендації за результатами державної ОМТ щодо застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом за ціною, що доступна у чинній редакції реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби.</i></p> <p>Отже, витрати на курс лікування (дванадцять 28-денних циклів) одного пацієнта венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом становлять ██████████ грн, з яких ██████████ грн – витрати на венетоклакс та 696 520,00 грн – витрати на обінутузумаб.</p> <p>Витрати на ВДМП + ритуксимаб розраховано заявником на основі цін з електронної системи публічних закупівель "Prozorro", що становлять:</p> <ul style="list-style-type: none">• 208,75 грн, 427,16 грн та 867,60 грн за метилпреднізолон, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій у флаконі по 125 мг, 500 мг та 1000 мг відповідно (середньозважена ціна із закупівель);• 796,53 грн та 3 425,09 грн за ритуксимаб, концентрат для розчину для інфузій, 10 мг/мл по 10 мл (100 мг) та 50 мл (500 мг) у флаконі відповідно⁵³. <p>Отже, витрати на курс лікування (шість 3-тижневих циклів) одного пацієнта ВДМП у комбінації з ритуксимабом становлять 81 476,39 грн, з яких 51 367,49 грн – витрати на ВДМП та 30 108,90 грн – витрати на ритуксимаб.</p> <p><i>Звертаємо увагу, що розрахунки проведено на основі схеми застосування, зазначеної в Уніфікованому клінічному протоколі, що не відповідає режиму лікування пацієнтів у дослідженні, описаному в публікації Castro et al., 2009, клінічні дані якого лягли в основу моделі фармакоекономічного аналізу заявника та про що було зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку.</i></p>
--	--	--

⁵³ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі "ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Ритуксимаб 100 мг, Ритуксимаб 500 мг)", замовник – ДП "Медичні закупівлі України", договір про закупівлю від 31.08.2022 №09/275-08/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-08-05-004795-a>

		<p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG, • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, в рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни на +/- 20% таких вхідних параметрів як ціна венетоклаксу, обінутузумабу, метилпреднізолону, ритуксимабу, площа поверхні тіла, витрати на медичні вироби, премедикацію, діагностику, медичні послуги, диспансеризацію, частота виникнення ПР, вплив зміни часового горизонту моделі на +/- 5 років, вплив зміни показників корисності у межах довірчих інтервалів та показників зменшення корисності у межах стандартної похибки, а також вплив на результати фармакоекономічного аналізу пожиттєвого лікування леналідомідом при рецидиві ХЛЛ/рефрактерності до лікування. Заявником встановлено, що показник ICER змінюється на +/- ██████ грн/QALY, тобто коливається від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY. Найбільший вплив на ICER має ціна венетоклаксу, пожиттєве лікування леналідомідом в стані “прогресування”, ціна обінутузумабу, показник корисності у стані “без прогресування” після лікування та площа поверхні тіла пацієнта.</p> <p><i>Зауважуємо, що відповідно до отриманих заявником результатів однофакторного аналізу чутливості витрати на венетоклакс у комбінації з обінутузумабом залишаються неефективними відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні, оскільки як нижня (██████ грн/QALY), так і верхня (██████ грн/QALY) межа значень ICER перевищує 5 ВВП на душу населення.</i></p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <p>- на етапі математичного моделювання при оцінюванні кривої Каплана-Мейєра для OS для схеми ВДМП + ритуксимаб було встановлено, що показники OS не є надійними. Оскільки крива OS представлена ступінчастою прямою, з точки зору математичного моделювання вона не може бути застосована. Тому для побудови математичної моделі було зроблене припущення, що оскільки розглядається одне і те саме захворювання, то відношення значень функцій OS та PFS у гіршому випадку (PFS у групі ВДМП + ритуксимаб) не може бути більшим за це ж відношення у кращому випадку (PFS у групі венетоклакс + обінутузумаб). Тобто математично необхідно було розрахувати площу функцій PFS, площу відомої функції OS та побудувати невідому функцію OS таким чином, щоб відношення функцій OS до PFS були однаковими. У цьому випадку можна стверджувати, що побудована функція не може бути кращою ніж розраховані граничні значення, а порівняння двох функцій OS є коректним;</p> <p>- кількість пацієнтів у стані “прогресування” в кожному із циклів моделі визначається шляхом віднімання кількості пацієнтів в стані “без прогресування” від кількості живих пацієнтів;</p>

	<p>- згідно з даними дослідження <i>Bühler et al., 2016</i>⁵⁴, тривалість лікування прогресування захворювання при застосуванні леналідоміду становить 4,9 місяці. При подальшому прогресуванні пацієнт отримує паліативну медичну допомогу до переходу в абсорбуючий стан. При цьому в аналізі чутливості був досліджений вплив позитивного лікування леналідомідом при рецидиві ХЛЛ/рефрактерності до лікування;</p> <p>- корисність в стані “без прогресування” під час перорального застосування лікарського засобу в схемі венетоклакс + обінутузумаб була прирівняна до корисності внутрішньовенного введення лікарського засобу;</p> <p>- для проведення розрахунків було зроблене припущення, що у пацієнта впродовж одного циклу лікування виникне принаймні одна ПР із визначеною ймовірністю;</p> <p>- джерелом вартості лікування в стаціонарі лікувального закладу є тариф приватної клініки.</p> <p><i>Обмеження дослідження:</i></p> <p>- офіційні дані щодо вікового розподілу та кількості хворих на ХЛЛ із del(17p)/TP53 в Україні відсутні. Середній вік пацієнтів для моделювання був визначений на основі даних вікового розподілу пацієнтів з ХЛЛ;</p> <p>- вибірка пацієнтів у клінічних дослідженнях застосування схем венетоклакс + обінутузумаб та ВДМП + ритуксимаб у пацієнтів із попередньо нелікованим ХЛЛ із del(17p)/TP53 була невеликою, а методологічна якість самих клінічних досліджень помірною. Крім того, в дослідженні <i>Castro et al., 2009</i>, на основі якого була визначена клінічна ефективність застосування ВДМП + ритуксимаб у пацієнтів із попередньо нелікованим ХЛЛ, лише 4% пацієнтів мали del(17p);</p> <p><i>Звертаємо увагу, що заявником було проведено оцінку методологічної якості включених досліджень за шкалою Jadad (яка використовується виключно для оцінки рандомізованих клінічних досліджень) та встановлено, що дослідження CLL14 має середній рівень системних та випадкових помилок, а дослідження, що описане у публікації <i>Castro et al., 2009</i> (непорівняльне), має низьку методологічну якість. Також необхідно зауважити, що 4% пацієнтів з del(17p) у дослідженні, описаному у <i>Castro et al., 2009</i>, про що зазначає заявник, відповідає одному пацієнту.</i></p> <p>- проведення прямого та непрямого порівняльного аналізів ефективності застосування схем венетоклакс + обінутузумаб та ВДМП + ритуксимаб у визначеної популяції пацієнтів в умовах відсутності порівняльних досліджень неможливе, тому клінічний аналіз, результати якого лягли в основу моделі фармакоекономічного аналізу, був проведений із використанням методу наївного порівняння.</p>
--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом забезпечує додаткові 4,54 LYG та 3,05 QALY порівняно із застосуванням ВДМП у комбінації з ритуксимабом, а додаткові витрати становлять █████ грн протягом 30-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53 становить █████ грн

⁵⁴ Bühler A, Wendtner CM, Kipps TJ, Rassenti L, Fraser GA, Michallet AS, Hillmen P, Dürig J, Gregory SA, Kalaycio M, Aurran-Schleinitz T, Trentin L, Gribben JG, Chanan-Khan A, Purse B, Zhang J, De Bedout S, Mei J, Hallek M, Stilgenbauer S. Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial. *Blood Cancer J.* 2016 Mar 11;6(3):e404. doi: 10.1038/bcj.2016.9. PMID: 26967821; PMCID: PMC4817104.

на один додатково набутий LYG та ██████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Значення показника ефективності витрат ICER/QALY у ██████ рази перевищує значення 1 ВВП на душу населення.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁵⁵.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоеконічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу ефективності витрат:

Для моделювання PFS у групі ВДМП + ритуксимаб заявником була використана крива Каплана-Мейєра з 3-річними результатами PFS пацієнтів з нелікованим ХЛЛ, які не отримували алектузумаб як консолідаційну терапію (Castro et al., 2009). Загалом у дослідженні, описаному у Castro et al., 2009, брали участь 28 пацієнтів, 22 з яких не отримували алектузумаб як консолідаційну терапію. Звертаємо увагу, що у досьє було зазначено, що 4% пацієнтів у дослідженні, описаному у Castro et al., 2009, мали del(17p). Але важливо зауважити, що 4% відповідає одному пацієнту. Більше того, у публікації Castro et al., 2009 інформація щодо того, чи отримав пацієнт з del(17p) консолідаційну терапію алектузумабом відсутня.

Також необхідно зауважити, що використання заявником припущення, що відношення функції OS до PFS є однаковим для ВДМП + ритуксимаб та венетоклакс + обінутузумаб, для моделювання кривої OS у групі ВДМП + ритуксимаб створює значну невизначеність щодо достовірності даних загальної виживаності для компаратора та, відповідно, результатів фармакоеконічного аналізу.

Уповноваженим органом було встановлено, що основним обмеженням аналізу, проведеного заявником є те, що непряме найвнє порівняння базувалось на даних рандомізованого контрольованого дослідження CLL14, у якому пацієнти отримували венетоклакс у комбінації з обінутузумабом (Al-Sawaf et al., 2023), та даних непорівняльного дослідження, у якому пацієнти отримували ВДМП у комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009), що має низьку методологічну якість.

Як вже було зазначено уповноваженим органом, популяція у дослідженнях венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (Al-Sawaf et al., 2023) та ВДМП у комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009) мала відмінності за наявністю del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, у дослідженнях була мала вибірка пацієнтів, різний період спостереження за пацієнтами (5 років у дослідженні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (Al-Sawaf et al., 2023) та 3 роки у дослідженні ВДМП у комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009)) та різний дизайн досліджень.

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) на основі досліджень з різною популяцією щодо del(17p)/мутації TP53 мають значний вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та створюють високий ступінь невизначеності щодо результатів проведеного заявником фармакоеконічного аналізу, тому наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та інтерпретувати їх за результатами проведеного аналізу ефективності витрат венетоклаксу у комбінації з

⁵⁵ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

обінутузумабом порівняно зі схемою ВДМП + ритуксимаб для дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделі розділеної виживаності з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів, що потребують венетоклакс у комбінації з обінутузумабом становить у 2024 році – 31 особа, у 2025 році – 28 осіб, у 2026 році – 23 особи, у 2027 році – 19 осіб, у 2028 році – 15 осіб. Аналіз впливу на показники бюджету був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховує когортний розподіл пацієнтів за станами моделі. Для врахування результатів змодельованого економічного аналізу в аналізі впливу на бюджет щорічна кількість пацієнтів враховувала показники захворюваності (нові пацієнти зі встановленим діагнозом щороку) та показники поширеності (пацієнти, що розпочали лікування оцінюваними медичними технологіями в попередніх роках в межах 5-річного часового горизонту, перебувають у визначеному стані моделі та потребують відповідного лікування за умовами моделі в кожному із циклів моделі розділеної виживаності у межах оцінюваного 5-річного часового горизонту). Оскільки аналіз впливу на бюджет був проведений на основі результатів змодельованого аналізу, що дає уявлення про кількість живих і померлих пацієнтів щороку, то на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують ВДМП у комбінації з ритуксимабом, та “новий сценарій”, який передбачає поступовий щорічний 20% перехід на терапію венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ з del(17p) та/або мутацією в гені TP53 наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ з del(17p) та/або мутацією в гені TP53

	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів (нові випадки), які потребують лікування заявленим ЛЗ	31	28	23	19	15
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують стандартну терапію	31	28	23	19	15

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують стандартну терапію	25	17	9	4	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	6	11	14	15	15
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на ВДМП + ритуксимаб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на венетоклакс + обінутузумаб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на венетоклакс	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на обінутузумаб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на ВДМП + ритуксимаб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений

лікарський засіб буде незначним (менше 20 млн грн) у першому році аналізу та помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн) у другому – п'ятому році аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Оскільки заявлений лікарський засіб венетоклакс застосовується у комбінації з обінутузумабом, додатково зауважуємо, що відповідно до розрахунків заявника при 20% переході пацієнтів на терапію венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом вплив на бюджет щодо витрат на обінутузумаб буде незначним протягом кожного з п'яти років аналізу.

Також додатково звертаємо увагу, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником було використано поступовий 20% перехід пацієнтів на лікування інтервенцією, що може створити нерівний доступ до лікування та занижує можливий вплив на бюджет. При 100% покритті розрахованої заявником загальної кількості дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ із del(17p) та/або мутацією в гені TP53 вплив на бюджет щодо витрат на венетоклакс буде середнім у першому – третьому році та помірним у четвертому – п'ятому році аналізу, щодо витрат на обінутузумаб – помірним у першому році та незначним у другому – п'ятому році аналізу.

Водночас використання заявником у аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі розділеної виживаності, яку було побудовано з використанням клінічних даних, отриманих методом простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження, про що було зазначено у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливає на результати аналізу впливу на показники бюджету. Отже, наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу впливу на бюджет щодо ступеня додаткових витрат при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з ВДМП у комбінації з ритуксимабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим ХЛЛ із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

У досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленої інтервенції венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих хворих із хронічним лімфоцитарним лейкозом із del17p та/або мутацією TP53, які раніше не отримували лікування, компаратором було визначено ВДМП у комбінації з ритуксимабом. Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та коректним для локальних умов в Україні.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленої інтервенції венетоклакс у комбінації з обінутузумабом та компаратора ВДМП+ритуксимаб при застосуванні для лікування пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом із del17p та/або мутацією TP53 представлено заявником за результатами наївного порівняння за даними рандомізованого контрольованого дослідження III фази CLL14 (NCT02242942) з медіаною спостереження 5 років (Al-Sawaf et al., 2023), в якому порівнювали клінічну ефективність венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та хлорамбуцилом у комбінації з обінутузумабом, та за даними дослідження дозування і токсичності комбінації ВДМП+ритуксимаб (Castro et al., 2009) з медіаною спостереження 3 роки. Дослідження CLL14 загалом включало 432 пацієнти з ХЛЛ, які попередньо не отримували лікування та мали супутні захворювання, серед них лише 49 мали del17p та/або мутацією TP53 (з них в групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом

24 мали del(17p) та/або мутацію TP53). В дослідженні ВДМП+ритуксимаб (*Castro et al., 2009*) серед 28 пацієнтів з ХЛЛ лише в 1 пацієнта було визначено del(17p). Заявником було вилучено результати щодо клінічної ефективності венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом для пацієнтів з del(17p) та/або мутацією TP53, оскільки такі дані були наявні у публікації *Al-Sawaf et al., 2023*. Результати щодо клінічної ефективності компаратора представлені у досьє загалом для пацієнтів з ХЛЛ, оскільки пацієнти з ХЛЛ та del(17p) та/або мутацію TP53 у дослідженні (*Castro et al., 2009*) не вивчались. На думку уповноваженого органу, статистичний аналіз представленого заявником порівняння не є можливим, у зв'язку з відмінностями популяцій у дослідженнях, різною тривалістю спостереження за пацієнтами та різницею у вимірюванні результатів досліджень.

Результати представленого заявником наївного порівняння порівняння містять високий ступінь невизначеності у зв'язку з різним періодом спостереження за пацієнтами, різним дизайном досліджень та відмінностями цільової популяції у дослідженнях венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (CLL14) та ВДМП+ритуксимаб (*Castro et al., 2009*), а саме за наявністю del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, оскільки del(17p) або мутація гена TP53 вказують на гірший прогноз і скорочення виживаності пацієнтів з ХЛЛ. У даному випадку неможливо зробити висновок на основі наївного порівняння, поданого заявником, а саме підтвердити наявність клінічних переваг та їх ступінь при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з ВДМП+ритуксимаб у пацієнтів із ХЛЛ та наявністю del(17p) та/або мутації TP53, які раніше не отримували лікування.

Інформація щодо порівняльного профілю безпеки заявленої інтервенції венетоклакс у комбінації з обінутузумабом та компаратора ВДМП+ритуксимаб представлена заявником загалом для пацієнтів з ХЛЛ за даними дослідження венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом CLL14 (NCT02242942) з медіаною спостереження 5 років (*Al-Sawaf et al., 2023*), та дослідження дозування і токсичності комбінації ВДМП+ритуксимаб з медіаною спостереження 3 роки (*Castro et al., 2009*). В результаті аналізу профілю безпеки венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом за даними подовженого спостереження дослідження CLL14 (*Al-Sawaf et al., 2023*) заявником було зазначено, що в аналіз включено дані щодо частоти виникнення побічних реакцій 3-4 ступеня, проте це не відповідає дійсності, оскільки враховано частоту серйозних побічних реакцій, що згідно з протоколом дослідження є побічними реакціями 4-5 ступеня. У публікації *Al-Sawaf et al., 2023* наявні дані щодо кількості пацієнтів з побічними реакціями 3-4 ступеня, проте заявник їх не рапортує. При цьому в аналізі безпеки компаратора були враховані побічні реакції 3-4 ступеня. Такий підхід до порівняння побічних реакцій з різним ступенем тяжкості в умовах доступних даних не є коректним. Оцінка профілю безпеки компаратора, а саме ВДМП+ритуксимаб за даними дослідження, що описане у публікації *Castro et al., 2009*, є обмеженою у зв'язку із малою кількістю пацієнтів та відсутністю інших даних щодо профілю безпеки саме комбінації ВДМП та ритуксимабу, що впливає на оцінку порівняльної безпеки з венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом.

Представлений заявником розрахунок потреби для системи охорони здоров'я в заявленій інтервенції венетоклакс у комбінації з обінутузумабом є прийнятним. Однак, зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності ХЛЛ з del17p та/або мутацією TP53 в Україні, неповне охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p та мутації TP53 у пацієнтів з ХЛЛ, розрахована заявником потреба у заявленій інтервенції є орієнтовною, а при повному охопленні пацієнтів з ХЛЛ молекулярно-генетичним тестуванням на визначення del17p та мутації TP53 прогнозована потреба може бути більшою.

Використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та

різними періодами спостереження не дають можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та його інтерпретації відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за результатами проведеного аналізу ефективності витрат, а також з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі розділеної виживаності – щодо ступеня додаткових витрат на венетоклакс у комбінації з обінутузумабом порівняно з ВДМП у комбінації з ритуксимабом за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, 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, зі змінами, було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу венетоклакс для застосування у комбінації з обінутузумабом, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, по 50 мг, по 100 мг щодо можливості включення до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» за показанням лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53.

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 проведеного наївного порівняння за даними рандомізованого контрольованого дослідження венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом III фази CLL14 (NCT02242942) та за даними дослідження дозування і токсичності комбінації високих доз метилпреднізолону з ритуксимабом (*Castro et al., 2009*) заявником було зроблено висновок про вищу ефективність венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з комбінацією високих доз метилпреднізолону з ритуксимабом: при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом у попередньо нелікованих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю del(17p) та/або мутацією TP53 (n=24) при медіані спостереження 5 років PFS становить 40,6%, а показник OS становить 60%; при застосуванні комбінації високих доз метилпреднізолону з ритуксимабом у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ (n=28, 1 пацієнт з del17p) при медіані спостереження 3 роки PFS становить 54%, медіана PFS для пацієнтів, за винятком тих, хто пройшов курс консолідації алектузумабом (n=22), складала 20,5 місяців, OS – 96%. Однак уповноважений орган зауважує, що дані результати містять високий ступінь невизначеності у зв'язку з відмінностями цільової популяції у дослідженнях венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (CLL14) та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (*Castro et al., 2009*), а саме за наявністю del(17p) та/або мутації

TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, різним періодом спостереження (різниця яких складає 2 роки), різним дизайном дослідження, що не дає змогу підтвердити або спростувати заявлену у досьє клінічну перевагу венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом, а також її ступінь.

Важливо зазначити, що дослідження застосування високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявною del17p та/або мутацією TP53 відсутні. При цьому, дослідження застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ виключно з del17p та/або мутацією TP53 відсутні, а дослідження CLL14 загалом включало пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом, які попередньо не отримували лікування та мали супутні захворювання незалежно від наявності del(17p) та/або мутації TP53. Крім того, згідно з інструкцією для медичного застосування венетоклакс у комбінації з обінутузумабом показаний для лікування дорослих пацієнтів з попередньо не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом без уточнення щодо мутаційного статусу, а за даними Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635 (далі – Уніфікований клінічний протокол) дана схема рекомендована для лікування пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом як за наявності del17p та/або мутації TP53 так і в разі її відсутності.

Варто зазначити, що високі дози метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом рекомендовані Уніфікованим клінічним протоколом до застосування у пацієнтів з ХЛЛ із del(17p) та/або мутацією TP53 як альтернативний режим, а відповідно до міжнародних рекомендацій Alberta Health Service 2023, Європейського товариства медичної онкології 2021, канадських рекомендацій заснованих на доказах 2022, Пан-Лондонських рекомендацій 2020 року та рекомендацій Британського товариства гематології 2018 року дана схема є відсутньою.

За результатами аналізу профілю безпеки венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом за даними дослідження CLL14 з 5-річним періодом спостереження, що представлений у публікації Al-Sawaf et al., 2023, встановлено, що серйозні побічні реакції виникли у 127 (59,9%) пацієнтів, а у 176 (83,0%) пацієнтів виникла принаймні одна побічна реакція 3-4 ступеня тяжкості у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Більшість побічних реакцій спостерігалася під час фази лікування, тоді як рівень токсичності був знижений у фазі після лікування. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями були пневмонія (5,1%), реакції, пов'язані з інфузією (4,7%), фебрильна нейтропенія (5,2%), пірексія (3,3%), сепсис (3,8%). Виникнення злоякісних новоутворень спостерігалось у 27 (12,7%) пацієнтів у групі венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом. Найпоширенішими злоякісними новоутвореннями були солідні пухлини, включаючи меланому (3,8%) та інші солідні пухлини (7,1%). За результатами аналізу періодично оновлюваного звіту з безпеки венетоклаксу (PSUR) у період з 05.12.20 по 04.12.21 рр. профіль користі та ризику венетоклаксу залишається сприятливим.

За оцінкою профілю безпеки високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом за даними дослідження з 3-річним спостереженням за пацієнтами з хронічним лімфоцитарним лейкозом (Castro et al., 2009) найбільш поширеними побічними реакціями були втомлюваність, гіперглікемія (виникала тільки при введенні метилпреднізолону), синусит і диспепсія; найбільш частими інфекційними подіями за перший рік лікування були синусит та інфекції верхніх дихальних шляхів, було 2 випадки пневмонії 3 ступеня тяжкості. Не було жодного смертельного випадку. Однак дані результати є обмеженими у зв'язку із малою кількістю пацієнтів та відсутністю інших даних щодо профілю безпеки саме комбінації

високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу, що впливає на оцінку порівняльної безпеки з венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом забезпечує додаткові 4,54 додані роки життя (LYG) та 3,05 додані роки життя, скориговані на якість (QALY) порівняно із застосуванням високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 30-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом з del(17p) та/або мутацією в гені TP53 становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) і становить ██████████ ВВП на душу населення.

Відповідно до розрахунків заявника застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом пов'язане з вищими витратами порівняно із застосуванням високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде незначним (менше 20 млн грн) у першому році аналізу та помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн) у другому – п'ятому році аналізу.

Уповноваженим органом було встановлено, що використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження не дають можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та його інтерпретації відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за результатами проведеного аналізу ефективності витрат, а також з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі розділеної виживаності – щодо ступеня додаткових витрат при лікуванні венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом порівняно з високими дозами метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом при лікуванні дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом, які раніше не отримували лікування незалежно від наявності del17p та/або мутацією TP53, (NCCN 2024, Canadian evidence-based guideline, 2022, ESMO 2021);

- результати порівняльної клінічної ефективності (наївне порівняння) містять високий ступінь невизначеності у зв'язку з відмінностями цільової популяції у дослідженнях

венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом (CLL14) та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009), а саме за наявністю del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, різним періодом спостереження, різним дизайном дослідження та відсутністю інших доказових даних, які б відповідали клінічному питанню та схемі PICO, що не дає змогу підтвердити або спростувати заявлену у досє клінічну перевагу венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом та її ступінь;

- результати оцінки профілю безпеки венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом за даними дослідження CLL14 демонструють ризик розвитку серйозних побічних реакцій (пневмонія, реакції, пов'язані з інфузією, фебрильна нейтропенія, пірексія, сепсис) та побічних реакцій 3-4 ступеня (нейтропенія, тромбоцитопенія, синдром лізису пухлини, анемія, пневмонія); за результатами аналізу періодичного звіту з безпеки венетоклаксу у період з 05.12.20 по 04.12.21 рр. профіль користі та ризику венетоклаксу залишається сприятливим; результати щодо профілю безпеки комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу є обмеженими у зв'язку із малою кількістю пацієнтів у дослідженні (Castro et al., 2009) та відсутністю інших даних щодо профілю безпеки саме комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу, що впливає на оцінку порівняльної безпеки з венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом;

- якість доказових даних (низька методологічна якість наївного порівняння);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно із застосуванням високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом свідчать про те, що витрати на венетоклакс у комбінації з обінутузумабом є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження створює невизначеність щодо значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та його інтерпретації відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за результатами проведеного заявником фармакоеконічного аналізу, тому наразі неможливо підтвердити чи спростувати результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому щорічному 20% переході пацієнтів на терапію венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом протягом 5 років. Проте використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження не дають можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо ступеня додаткових витрат на венетоклакс у комбінації з обінутузумабом порівняно з високими дозами метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі розділеної виживаності;

- за розрахунками заявника кількість пацієнтів із вперше виявленим хронічним лімфоцитарним лейкозом з del(17p)/TP53, які потребуватимуть лікування, становить 31 особа у 2024 році, 28 осіб у 2025 році, 23 особи у 2026 році, 19 осіб у 2027 році, 15 осіб у 2028 році; однак зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на хронічний лімфоцитарний лейкоз з del17p та/або мутацією TP53 в Україні, неповне охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p та мутації TP53 у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом, розрахована заявником потреба у заявленій інтервенції є орієнтовною, а при повному охопленні пацієнтів з ХЛЛ молекулярно-

генетичним тестуванням на визначення del17p та мутації TP53 прогнозована потреба може бути більшою;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я);
- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарських засобів венетоклакс та обінутузумаб відсутні.

Таким чином, відсутність надійних доказових даних, які б демонстрували клінічні переваги венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом в порівнянні з високими дозами метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (компаратором) у дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які раніше не отримували лікування, пов'язаних з недоліками методу наївного порівняння, а також відмінності цільової популяції у дослідженнях венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом, а саме за наявності del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, оскільки пацієнти з del(17p) та/або мутацією TP53 мають гірший прогноз та резистентні до стандартних схем хіміотерапії, призводять до високого ступеня невизначеності як результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки, так і результатів економічної доцільності.

Враховуючи вищезазначене, у даному випадку неможливо зробити висновок на основі заявлених даних щодо застосування для цілей охорони здоров'я венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які раніше не отримували лікування, порівняно з високими дозами метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом.

Уповноважений орган звертає увагу, що необхідним є забезпечення належної діагностики та виявлення у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом як делеції в хромосомі 17p (del(17p)), так і мутації в гені TP53 та визначення потреби для системи охорони здоров'я в заявленій інтервенції, зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності хронічного лімфоцитарного лейкозу з наявністю del17p та/або мутацією TP53 в Україні та неповне охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p і мутації TP53 за кошти державного бюджету у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом.

Зважаючи на недостатні доказові дані для цільової популяції, обраної заявником, доцільним є збір реальних даних з подальшим аналізом показників клінічної ефективності (виживаності без прогресування та загальної виживаності) та безпеки застосування високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу в локальних умовах клінічної практики в Україні у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які раніше не отримували лікування, що в подальшому може надати змогу підтвердити або спростувати наявність клінічних та економічних переваг венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом порівняно з компаратором у зазначеній популяції при проведенні державної оцінки медичних технологій.

Зважаючи на рекомендації Уніфікованого клінічного протоколу, відповідно до якого застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом передбачається для всіх пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом незалежно від наявності del17p та/або мутації TP53, показання венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом відповідно до інструкції для медичного застосування, а саме для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом, пацієнти з хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним)

Венетоклакс у комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, 11.07.2024

лейкозом повинні мати рівний доступ до сучасного лікування. Враховуючи зазначене, уповноважений орган також вважає за доцільне представлення даних щодо клінічної ефективності, безпеки, фармакоеконічного аналізу та аналізу впливу на показники бюджету заявленої інтервенції (венетоклакс у комбінації з обінутузумабом) порівняно з релевантним компаратором в умовах системи охорони здоров'я України для лікування дорослих пацієнтів з попередньо нелікованим хронічним лімфоцитарним (лімфоїдним) лейкозом незалежно від наявності del17p та/або мутації TP53 для повторного проведення державної оцінки медичних технологій.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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