

Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології - лікарського засобу інотузумабу озогаміцин за показанням: для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази

№ п/п	Зауваження до проекту висновку, що були надані заявником (Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.»)
1.	Стосовно рекомендацій для державного платника про відшкодування вартості/ або закупівлі ЛЗ з урахуванням до 6 циклів застосування препарату Беспонза. З рекомендації слідує, що результатами фармакоекономічного аналізу Уповноважений орган з оцінки медичних технологій Державного експертного центру МОЗ України (далі - Уповноважений орган з ОМТ) робить висновок про доцільність відшкодування ЛЗ Беспонза, базуючись на сценарії, який розглядає лікування із застосуванням Беспонзи до 6 циклів і підкріплює цю рекомендацію наступним твердженням «з огляду на те, що інструкцією передбачена можливість лікування від 3-х до 6 циклів». Зауваження Заявника полягає в наступному: • Дана рекомендація не враховує весь комплекс даних, які Заявник надав для проведення Державної ОМТ відповідно до вимог Постанови КМУ від 23.12.2020 № 1300 і рекомендацій настанови з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 «Про затвердження настанови з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів» (далі – Настанова з ОМТ) і концентрується виключно на результатах фармакоекономічного аналізу та Інструкції для медичного застосування; • Поєднання результатів фармакоекономічного аналізу, наданого заявником, і рекомендації в інструкції є суперечливими. Протиріччя полягають в тому, що фармакоекономічний аналіз, наданий заявником доводить недоцільність витрат на 6 циклів застосування Беспонзи в рамках зареєстрованих показань для пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, які є кандидатами на аlogenну трансплантацію стовбурових клітин (далі – алло-ТСК). А положення інструкції про використання 6-ти циклів застосування ЛЗ Беспонза стосуються пацієнтів, які не є кандидатами на алло-ТСК: - Для пацієнтів, які не досягли повної ремісії/повної ремісії з неповним гематологічним відновленням (далі - CR/CRi) впродовж 3-х циклів, бажано припинити лікування Беспонзою. - Для пацієнтів, які є кандидатами на проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, рекомендована тривалість лікування препаратом Беспонза становить 2 цикли. Для пацієнтів, які не досягли CR або CRi та негативного показника

мінімального резидуального захворювання після 2-х циклів, можна розглянути можливість застосування 3-го циклу. - Пацієнтам, які не є кандидатами на проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, можливо призначити додаткові цикли лікування, але щонайбільше 6 циклів. • В результаті проведеної ОМТ Популяція, яка пропонується Заявником для забезпечення за державний кошт – це пацієнти, які потребують алло-ТСК. <i>Відповідно до рекомендацій міжнародних настанов стратегія лікування пацієнтів з рецидивним або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобласним лейкозом полягає в проведенні їм алло-ТСК з метою досягнення стійкої ремісії. В будь-якому разі, трансплантації передують медикаментозна терапія (+/- додаткові методи) для досягнення клінічної відповіді, що створює можливість та умови для проведення безпосередньо алло-ТСК - яка є ключовою терапією в лікуванні даного захворювання. Саме ця стратегія лежала в основі проведення ОМТ заявником і проходить червоною ниткою через досвід, яке було подано для проведення державної ОМТ (наприклад, розділи: «Короткий опис пропозиції ЛЗ», «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» та інші).</i> <i>Звертаємо Вашу увагу, що Заявник не отримувал жодних коментарів та зауважень щодо обраної стратегії ОМТ – Беспонза.</i> Важливо!!! Дані стосовно кількості алло-ТСК для пацієнтів з рецидивним або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобласним лейкозом, які у Висновку наводить Уповноважений орган з ОМТ в контексті розрахунку популяції є більш доцільними в контексті актуалізації потреби в ЛЗ Беспонза (протягом 3-х циклів) з метою проведення алло-ТСК. Згідно наведеним даним той факт, що щорічно в країні реєструється близько 42 пацієнтів з цією патологією, а життєво важливе лікування з них за 3 роки отримав лише один хворий, наводить на думку про те, що причиною такого низького рівня алло-ТСК для цих пацієнтів є безальтернативне використання хіміотерапії, яка утримує пацієнта в ремісії лише біля 1 місяця, після її досягнення, пацієнти не встигають отримати алло-ТСК. Результати Дослідження INO-VATE (публікації Kantarjian et al., 2016 та Kantarjian et al., 2019), які будуть наведені нижче. <i>Міжнародні Настанови з лікування гострого лімфобласного лейкозу, які Уповноважений орган з ОМТ наводить у Проекті висновку, підтримують думку про те, що пацієнти з рецидивним або рефрактерним гострим лімфобласним лейкозом є кандидатами на алло-ТГСК, але мінімальна резидуальна хвороба має бути суттєво зменшена за допомогою мостової терапії, якою є Беспонза. А також, що пацієнтам з більш тяжким перебігом захворювання (>50% бластних клітин кістковому мозку), надається перевага інотузамабу озогаміцину, що ґрунтується на основі вищих показників відповіді в цій групі пацієнтів. Пацієнтам, яким планується подальша алло-ТГСК інотузамабу озогаміцин необхідно отримувати не більше двох циклів. Ще раз звертаємо увагу на той факт, що в основі цих рекомендацій лежать результати клінічного дослідження INO-VATE, яке розроблялося з метою з'ясування всіх вище зазначених питань.</i>
--

Наводимо нижче резюме результатів, представлених в Досьє, як обґрунтування зазначеного вище.

Остаточний вибір заявника щодо вибору базового сценарію, а саме, **доцільності в забезпечення доступу до ЛЗ Беспонза протягом максимум 3-х циклів за державний кошг** заснований на комплексній ОМТ і враховує:

- дані основного дослідження INO-VATE (публікації Kantarjian et al., 2016 та Kantarjian et al., 2019).

Клінічно доведено, що більшість пацієнтів отримували ЛЗ Беспонза саме у період до 3-х циклів (Kantarjian et al., 2016; PLD data у моделі (див. малюнок 1). Дійсно, за даними дослідження CR/CRi наприкінці 1 циклу досягли 73% у групі інотузабу озогаміцину та 91 % у групі хіміотерапії, але звертаємо вашу увагу!, що серед пацієнтів із досягнутою CR/CRi рівень негативного мінімальної резидуальної хвороби був значно вищим у групі застосуванні інотузабу озогаміцину порівняно з хіміотерапією: 78,4% (95% CI 68-87) проти 28,1% ($p < 0,001$). Ця різниця є статистично значущою. Втім, не менш важливим є показник тривалості ремісії, як провісник додатково часу (місточку) на можливість підготовки пацієнта для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, яка була вищою у групі інотузабу озогаміцину.

Малюнок 1. PLD пацієнтів у моделі, які отримали лікарський засіб Беспонза у період до 3-х циклів.



- схвалені рекомендації відомих міжнародних спільнот, що займаються вивченням питання лікування рецидивуючого або рефрактерного CD22-позитивного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу (Національної загальної онкологічної мережі, NCCN; Європейського товариства медичної онкології, ESMO; Клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку; Європейської мережі боротьби з лейкозом).

- Інструкції для медичного застосування в Україні і світі.

- Результати фармакоеконмічного аналізу, наданого Заявником, в якому оцінюється вартість клінічного результату або додана цінність технології Беспонза (ICER) і фактичні витрати, якими буде супроводжуватись цей економічний результат (аналіз впливу на бюджет-BIA).

Представлені результати фармакоеконмічного аналізу показують недоцільність застосування 6 циклів ЛЗ Беспонза (збільшення ICER на ████████ в тому числі із-за розвитку тяжких побічних реакцій) та зростання фактичних витрат - BIA (від ████████ до ████████ при заявленій ціні).

Таблиця 2. Порівняння ICER під час розгляду двох сценаріїв



	<i>Важливо! При зниженні ціни заявником, ICER і фактичні витрати зменшаться, але загальна тенденція не зміниться – при застосуванні ЛЗ протягом 6 циклів держава все одно буде переплачувати (відповідно до актуальних клінічних даних) крім того, застосування 6 циклів НЕ рекомендовано інструкцією для медичного застосування для пацієнтів - кандидатів на трансплантацію.</i> • Роль лікаря і пацієнта в прийнятті рішення про лікування. Пацієнт, який на початку лікування підписує інформовану згоду, дізнається про можливі ризики подальшого лікування, пов'язані з профілем безпеки ЛЗ Беспонза, у разі відсутності відповіді на лікування протягом перших 3-х циклів. Мова йде про ризик розвитку вено-оклюзивної хвороби. Отже, пацієнт має право зробити самостійний вибір щодо продовження/відмови від проведення наступних циклів лікування. Або лікар відповідно до інструкції (для пацієнтів, які не досягли CR або CRi впродовж 3-х циклів, бажано припинити лікування Беспонзою) може прийняти рішення про недоцільність продовження лікування Беспонзою із застосуванням наступних циклів. З точки зору державних витрат, це означає НАСТУПНЕ. При закупівлі препарату на 6 циклів з урахуванням частки пацієнтів, яка не отримала відповіді протягом перших 3-х циклів, препарат залишиться не використаним, якщо пацієнт або лікар відмовляться від продовження лікування. Державні кошти будуть витрачені не раціонально навіть в разі надання Заявником [REDACTED]. Саме тому Заявник запропонував сценарій, який розглядає можливість застосування лікарського засобу протягом максимум 3-х циклів, а саме: 2 цикли + оцінка CR або CRi відповіді та негативного показника мінімальної резидуальної хвороби, з можливістю подальшого застосування ще одного циклу, за потреби. Висновок: дана рекомендація у формулюванні, представленому у Висновку Уповноваженого органу з ОМТ <u>створює ризики</u>: • невірною сприйняття державним платником або переговорною групою результатів ОМТ Беспонза, представлених заявником в досьє, • нераціонального використання державних коштів навіть при наданні [REDACTED] від Заявника.
2.	Стосовно зауваження ДЕЦ про «не представлення заявником результатів для підгруп, що отримували лікування лише до 3 циклів». У продовження тематики щодо застосування Беспонзи 3 цикли проти 6 Уповноваженим органом також зазначено, що «...результати щодо ефективності та безпеки перенесено в модель незалежно від кількості отриманих циклів інотузумабу озогаміцину пацієнтами (загалом, до 6 циклів, без представлення результатів для підгруп, що отримували лікування лише до 3 циклів)». Звертаємо увагу, що ця тема не обговорювалася із Заявником в процесі проведення Державної ОМТ, Уповноважений орган не надавав коментарі або запити Заявнику про надання результатів щодо ефективності та безпеки ЛЗ Беспонза для підгрупи пацієнтів, які отримували лікування лише до 3-х циклів в рамках первинної та фахової експертиз. Отже ми маємо вважати, що Уповноважений орган з ОМТ не мав зауважень до результатів ефективності та безпеки, представлених заявником, які базувалися

	на результатах максимальної тривалості лікування ЛЗ Беспонза. Але у зв'язку із тим, що це питання виникло, просимо звернути увагу на наступне. Виокремлення Заявником результатів для підгрупи, яка отримувала лікування тільки протягом 3-х циклів не є коректним і могло б розглядатися Уповноваженим органом з ОМТ, як намагання Заявника бездоказово покращити результат фармакоекономічної оцінки. Тому цей шлях навіть не розглядався Заявником при підготовці економічної моделі. В основу економічної оцінки покладено дослідження INO-VATE (публікації Kantarjian et al., 2016 та Kantarjian et al., 2019). Виокремлення результатів для когорти, яка отримала 3 цикли ЛЗ Беспонза, не було передбачено дизайном та планом дослідження, отже призвело б до порушень рандомізації, викривлення кінцевих результатів та втрату важливих даних про безпеку та ефективність. Важливим є той факт, що відповідного висновку дійшла Британська агенція NICE. Після процедури апеляції NICE визнав, що у фармакоекономічному аналізі доцільно враховувати витрати на перші 3 цикли лікування у досліджуваній когорті, але не видаляти результати на індивідуальних даних пацієнтів за останні 3 цикли. Таким чином, базовий сценарій - коли пацієнти отримують 2-3 цикли терапії Беспонзою за державний кошт і з наступною алло-ТСК при досягненні CR/CRi, а при відсутності клінічної відповіді після 3-х циклів – можуть за необхідності і за наявності показань продовжити лікування за власний рахунок, вважаємо найбільш раціональним не тільки для держави, але і для пацієнта. Висновок: просимо врахувати наведений коментар: - про неможливість виділення такої підгрупи, - причини в тому, що Заявник не міг надати дані про таку підгрупу, інакше б це призвело до порушення рандомізації і втрати об'єктивності результатів.
3.	Стосовно <u>«неможливості завчасного визначення, у кого з пацієнтів буде спостерігатись відповідь після 3 циклів лікування»</u>. Не зрозуміло, що мається на увазі, коли Уповноважений орган з ОМТ у Проекті висновку на стор. 26 зазначає наступне: <i>«з огляду на неможливість завчасного визначення, у кого з пацієнтів буде спостерігатись відповідь після 3 циклів лікування, а отже і неможливість відшкодування лікарського засобу тільки тим пацієнтам, у яких буде відповідь, уповноважений орган вбачає додатковий сценарій (відшкодування 6 циклів лікування інотузумабу озогаміцином) більш релевантним»</i>. Всі пацієнти, яким встановлено діагноз: В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом CD22 – позитивний, рецидив або рефрактерність мають показання для призначення ЛЗ беспонза, за виключенням індивідуальних протипоказань. Компанія не розуміє значення висловів «неможливість завчасного визначення» та «неможливість відшкодування лікарського засобу тільки тим пацієнтам, у яких буде відповідь». Ні інструкція, ні міжнародні настанови не передбачають і не потребують застосування невідомих нам методів по завчасному визначенню пацієнтів, у яких буде спостерігатися ремісія. Сучасна медицина зробила далеко крок вперед, але менше з тим, алгоритми лікування знаходяться в рамках інструкцій для медичного застосування ЛЗ,

настанов, протоколів з лікування. Тому «завчасного визначення у передбаченні» - хто ж з пацієнтів отримає відповідь не має сенсу, всі пацієнти, яким встановлено діагноз (на даний час їх 42, але когорта буде підлягати обговоренню) будуть потребувати лікування Беспозою на початку терапії, а через 2-3 цикли лікуючий лікар має провести оцінку CR або CRi, відповіді пацієнта та оцінку на негативність показника мінімальної резидуальної хвороби (і прийняти рішення, чи буде пацієнт підлягати проведенню трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, чи, на жаль, не буде продовжувати терапію). Процес оцінки/підготовки пацієнта на релевантність щодо проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин має розпочатись вже на момент першої дози Беспозу, а не після 3-х циклів, оскільки трансплантація передбачає період підготовки пацієнта і кожен цикл Беспозу без такого аналізу, це – згаяний час. Прогнозований у моделі ефект досягнення/ не досягнення CR/CRi відповіді можна побачити у листі “BIA Population distributions”, що попередньо надавалась Уповноваженому органу з ОМТ. Як бачимо, на третій рік кількість пацієнтів, які досягнуть CR або CRi відповіді буде 12 у групі інотузумабу озогаміцину і 4 – у групі хіміотерапії із початкових 42 пацієнтів у перший рік. Але важливо розуміти, що почати лікування мають всі 42 пацієнти.

Малюнок 2. Прогнозований у моделі ефект досягнення/ не досягнення CR/CRi відповіді у пацієнтів, модель, лист “BIA Population distributions”



	Висновок. Просимо додати пояснення або рекомендації щодо методології <u>«завчасного визначення, у кого з пацієнтів буде спостерігатись відповідь після 3 циклів лікування»</u>, щоб Заявник врахував цей підхід під час переговорів.
4.	Стосовно розрахунку потреби. Щодо розрахунку потреби, маємо зазначити, що Компанія погоджується, що Центр громадського здоров'я МОЗ України (на момент формування досьє - Центр статистики МОЗ України) повідомляє про дані пацієнтів старше 20 років і таким чином випадають пацієнти у віковій категорії старше 18 років. Але по-перше, це були єдині дані, які надавали пошукову популяцію у розбивці по віковим категоріям. По-друге, питання щодо зміни звітної форми в результаті даної експертизи має бути донесено до збирача даних – державного органу Центру громадського здоров'я МОЗ України або безпосередньо МОЗ України, а не Компанії - користувача даних, потенційного розробника заяви/досьє. Просимо у Проекті висновку наголосити на тому, що розрахунок виконано таким чином через об'єктивні обмеження. Існує нагальна потреба, в оптимізації звітних форм, через які ускладнюється процес підрахунку когорти. Зважаючи на зазначене (про це також зазначалося в Досьє), Компанія також зважає на цей недолік, який може мати вплив на визначення кількісного складу когорти. Але результат аналізу має бути представлений як невизначеність, за яку відповідає державний платник, а не Заявник. З урахуванням даної ситуації питання має бути предметом обговорення під час процедури договорів керованого доступу (далі – ДКД).
5.	Стосовно граничних показників коефіцієнта економічної доцільності, який розраховується відповідно до рівня валового внутрішнього продукту на душу населення (далі – ВВП). Компанія не розуміє логіку розрахунку 5 ВВП на душу населення, чому для розрахунку обрані дані 2021 та 2022 років, в той час як витрати на порівнювані технології та всі медичні витрати Компанія перераховувала за актуальними цінами 2024 року за базою даних SMD? Просимо звернути увагу на актуальні дані стосовно ВВП України та відповідно ВВП на душу населення. На сайті Міністерства фінансів представлено інформацію про те, що ВВП на душу населення у 2023 році складав 5 181, 4 доларів США, за даними міжнародних джерел у 2024 році ВВП на душу населення складе – 5 662,95. За курсом Національного банку 1 USD до 1 грн. станом на 08/07/2024 становив 40,45 грн. за 1 USD. 1. Якщо орієнтуватися на ВВП 2023 року то 3 ВВП на душу населення – це UAH 630 192,96, а 5 ВВП на душу населення - UAH 1 050 321,59. 2. Якщо орієнтуватися на ВВП 2024 року то 3 ВВП на душу населення – це UAH 688 761,96, а 5 ВВП на душу населення - UAH 1 147 936,59.
6.	Стосовно [REDACTED]. Дана рекомендація не враховує цілісну картину застосування досліджуваної технології, та ті зведені результати, які на

вимогу чинних нормативних документів надав Заявник, зокрема мова йде про таблицю 25 (згідно нумерації у Настанові з ОМТ).

Відповідно до всіх наданих матеріалів і згідно із усім, що було зазначено вище, звертаємо ще раз увагу, на те що очікуваний ефект досліджуваних технологій, досягається завдяки проведенню трансплантації, а Беспонза та хіміотерапія забезпечують пацієнту можливість досягти ремісії і закріпити її для проведення алло-ТСК. Відповідно, вартість лікування - це витрати не тільки на Беспонзу, але і на алло-ТСК (плюс додаткові медичні витрати). За рахунок того, що в групі Беспонзи кількість пацієнтів, кандидатів на алло-ТСК, значно більша, ніж у групі хіміотерапії, зростають витрати, пов'язані із трансплантацією (у порівнянні з хіміотерапією).

З таблиці нижче № 3 (що називається таблицею 25 у Настанові з ОМТ) чітко видно, що витрати на алло-ТСК (з розрахунку на всю популяцію за 5 років) в середньому складають 72% від витрат на Беспонзу (3 цикли). В групі хіміотерапії витрати на трансплантацію значно перевищують витрати на ХТ, але за рахунок того, що після ХТ значно менша кількість пацієнтів досягає етапу алло-ТСК, загальні витрати, в тому числі і витрати на алло-ТСК, в групі ХТ виявляються значно меншими.

Таблиця 3 (що називається таблицею 25 у Настанові з ОМТ)



	комплексного результату технологій, не прийняття до уваги результатів впливу на бюджет (фактичних додаткових фінансових витрат) - досліджувана технологія демонструє [REDACTED] вплив на бюджет протягом 5 років!, обмежує не тільки можливості сторін в досягненні обґрунтованих прозорих взаємовигідні домовленостей в процесі перемовин, але і підтримує обмежені можливості проведення алло-ТСК пацієнтам з рецидивом/ рефрактерністю гострого лімфобластного лейкозу.
	Просимо в рекомендації для проведення переговорної процедури врахувати наступне: 1. Витрати на досліджувані технології значною мірою залежать і пов'язані з витратами на алло-ТСК, що також визначає рівень показника економічної доцільності. 2. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин на даний час нормативно врегульована та гарантована державним платником послуг, тому при розрахунку економічної доцільності варто розглянути додатковий сценарій – «не враховувати витрати на трансплантацію для обох технологій, оскільки ці витрати вже заплановані в бюджеті і не мають розглядатися як додаткові витрати, які вимагаються від держави». 3. Вплив на бюджет при заявленій ціні досліджуваної технології «[REDACTED]», що робить її [REDACTED]. 4. Рекомендації Міжнародних настанов про те, що пацієнтам, яким планується подальша трансплантація необхідно отримувати інотузабу озогаміцин не більше двох циклів. 5. Для досягнення ефекту хіміотерапії не приймалася до уваги вартість послідуочого дорого вартісного лікування. Маємо зауважити, що у кінцевому висновку не акцентується увага, щодо припущення у моделі, яке має вплив на процес лікування. У модель включено витрати на наступну сальваж хіміотерапію для 34,1% пацієнтів групи інотузабу озогаміцину, проте для хіміотерапії витрати на наступну сальваж терапію не додавались, оскільки інноваційне лікування поки що не закуповується для цього стану в Україні. У дослідженні деякі пацієнти мали право отримувати сальваж лікування на додаток до основної терапії, у групі інотузабу озогаміцину таке лікування отримали 34,1% пацієнтів, у групі хіміотерапії – 56,8%. Так сталося, що у реальній практиці, додавання терапії можливо було відобразити у моделі лише у групі інотузабу озогаміцину, бо лише хіміотерапія наразі відшкодовується державою, інноваційна ж терапія, яку отримували пацієнти у групі хіміотерапії у дослідженні – не забезпечується. Треба зазначити, що Компанія могла б зробити коефіцієнт припущення, який би враховував таку різницю. Тому у рекомендаціях просимо врахувати й цей аргумент, який Компанія пропонує винести на процес перемовин за умовами процедури договорів керованого доступу. 6. Тільки після врахування перерахованих вище факторів обговорювати [REDACTED] на лікарський засіб Беспонза. !!!! Вся інформація представлена на малюнках і в таблицях є конфіденційною