

Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології - лікарського засобу венетоклакс за показанням: 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

№ п/п	Зауваження до проекту висновку, що були надані заявником (Представництво “ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ” в Україні)
1.	Просимо змінити формулювання <i>«...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»</i> Оскільки в досьє був застосований принцип підрахунку всіх пацієнтів з <i>del17p та/або мутацією TP53</i>, тобто пацієнти, які не проходять молекулярно-генетичне обстеження, не виключались з розрахунку, пропонуємо змінити формулювання на: <i>«розрахована заявником потреба у заявленій інтервенції є орієнтовною та може бути іншою при наявності точних епідеміологічних даних щодо пацієнтів з ХЛЛ та del17p та/або мутацією TP53»</i>.
2.	Просимо вилучити фразу з проекту висновку <i>«Таким чином, пацієнти з del17p та/або мутацією TP53 могли бути включені до даного дослідження, проте це не було основним критерієм відбору»</i>, оскільки дослідження Fisher, 2019 було присвячене пацієнтам з ХЛЛ, які попередньо не лікувались та мали супутні стани (Coexisting Conditions), до яких відноситься наявність del17p та/або мутації TP53. Наявність del17p та мутації TP53 у пацієнта була одним з критеріїв включення. Кількість залучених пацієнтів з наявністю del17p та мутації TP53 не мала значення в контексті попередньо запланованого статистичного аналізу, оскільки для цієї групи були побудовані окремі криві ефективності Каплан-Майєра в межах попередньо спланованого підгрупового аналізу. При цьому оскільки дослідження Fisher, 2019 проводилося для популяції з наміром лікуватись (ITT), усі аналізи підгруп були лише дослідницькими без подання будь-яких Р-значень із процедур статистичного тестування.
3.	Просимо вилучити фразу з проекту висновку <i>«Як вже було зазначено вище, дослідження CLL14 включало лише 49 пацієнтів з del(17p) та/або мутацію TP53, з яких 24 було включено до групи венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом»</i>. Оскільки уповноважений орган провів додатковий аналіз публікацій і зробив висновок, що <i>«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.»</i>. Відповідно на основі дослідження Fisher, 2019 застосування комбінації венетоклакс+обінутузумаб включено до всіх міжнародних рекомендацій та галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я (Уніфікованого клінічного протоколу «Хронічний лімфоїдний лейкоз») в Україні щодо лікування пацієнтів з ХЛЛ та del17p та/або мутацією TP53. Кількість пацієнтів, на основі яких був зроблений висновок у дослідженні та прийняті відповідні рекомендації з лікування не має значення.

4.	Просимо виключити з проекту висновку твердження «Уповноваженим органом були знайдені інші порівняльні дослідження венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом при застосуванні у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ, а саме дослідження МАJIC (NCT05057494), CLL17 (NCT04608318) та GAIA-CLL13 (NCT02950051). Проте дослідження МАJIC 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» оскільки аналіз досліджень, які не відповідають меті дослідження, є зайвим.
5.	Просимо у проекті висновку після слів «неможливо підтвердити або спростувати ступінь заявлених заявником у досьє клінічних переваг венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом та ВДМП+ритуксимаб» додати речення: «При цьому враховуючи, що ефективність застосування ритуксимабу+ВДМП у пацієнтів з del17p та/або мутацією TP53 не буде вищою за ефективність у загальній групі пацієнтів з ХЛЛ, які не отримували попередню терапію, перенесення даних про ефективність із загальної когорти пацієнтів у дослідженні Castro et al., 2009 на когорту пацієнтів з del17p та/або мутацією TP53 є консервативним припущенням, яке не призводить до недооцінки компаратора, та відповідно, не переоцінює інтервенцію».
6.	Просимо вилучити з проекту висновку фразу «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» оскільки згідно з міжнародними рекомендаціями та уніфікованим клінічним протоколом в Україні для пацієнтів без del17p та/або мутацією TP53 для цілей ОМТ буде застосований один компаратор з переліку доступних та рекомендованих схем лікування, а для пацієнтів з наявністю del17p та/або мутацією TP53 – комбінація ритуксимабу та ВДМП, яка визнана уповноваженим органом прийнятним та обґрунтованим компаратором. Застосування єдиного спільного компаратора для пацієнтів з наявністю та відсутністю del17p та/або мутацією TP53 в контексті ОМТ є неможливим, оскільки суперечить міжнародним рекомендаціям та галузевому стандарту лікування в Україні. При цьому доказова база, висновки аналізу порівняльної клінічної і економічної ефективності та результати аналізу впливу на бюджет застосування комбінації венетоклакс + обінутузумаб у пацієнтів з ХЛЛ та наявністю del17p та/або мутації TP53 порівняно із ритуксимабом+ВДМП не зміняться.
7.	Просимо видалити фразу з проекту висновку «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», оскільки для аналізу безпеки в Досьє були використані дані з таблиці 5 з додатку до дослідження Al-Sawaf et al., 2023, в якій

	описано саме серйозні ПР. За основною класифікацією «Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)» ПР поділяються на 1-4 ступеня, саме 3 та 4 ступень – серйозні ПР, а 5 ступень відповідає смерті пацієнта. Таким чином аналіз ПР був проведений на основі серйозних ПР, що відповідає вимогам Настанови з ОМТ.
8.	Пропонуємо видалити з Висновку згадки щодо фактичного неповного охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p та мутації TP53 у пацієнтів з ХЛЛ, зроблений на основі опитування клінічних фахівців лікувальних закладів, оскільки такі дані свідчать про недотримання умов укладених договорів між НСЗУ та такими лікувальними закладами, що може призвести до зупинки оплати послуг з боку НСЗУ.
9.	Просимо доповнити пункт Висновку «Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендацій щодо укладення або продовження дії (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я» наступним висновком: За результатами експертизи встановлено, що за даними клінічного дослідження 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): 2225–2236 та подальшого 5 річного спостереження за пацієнтами (Al-Sawaf et al., 2023), застосування комбінації венетоклакс + обінутузумаб має клінічно та статистично значуще поліпшення показників ВБП (виживаність без подій) та ЗВ (загальної виживаності) порівняно із хіміоімунотерапією із застосуванням комбінації хлорамбуцил + обінутузумаб. Результати дослідження Fischer K et al., 2019 та подальше спостереження за пацієнтами в публікації Al-Sawaf et al., 2023 доводять, що поліпшення показників ВБП та ЗВ стосувалось як загальної популяції пацієнтів з ХЛЛ так і пацієнтів з ХЛЛ та наявністю del(17p)/мутації TP53 (найбільш вразлива та важка група пацієнтів з ХЛЛ). Таким чином результатом клінічного аналізу є доведена ефективність застосування комбінації венетоклакс + обінутузумаб у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ за наявності del(17p)/мутації TP53 так і для пацієнтів з ХЛЛ без наявності del(17p)/мутації TP53. Згідно з клінічною настановою «Хронічний лімфоцитарний лейкоз» 2022 р., в Україні венетоклакс + обінутузумаб рекомендується як препарат вибору у пацієнтів з наявністю мутації TP53 або del(17p): [рівень доказовості III, клас рекомендації A]. Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом «Хронічний лімфоїдний лейкоз. 2022 р.» комбінація венетоклакс + обінутузумаб рекомендована як одна з основних схем терапії у пацієнтів з ХЛЛ за наявності del(17p)/мутації TP53. Застосування комбінації венетоклакс + обінутузумаб рекомендовано міжнародними керівництвами з лікування пацієнтів з ХЛЛ та наявності del(17p)/мутації TP53. Для проведення порівняльного аналізу ефективності та фармакоекономічного аналізу у якості конкурентної терапії було обрано

	застосування комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу. Вибір конкурентної терапії ґрунтувався на рекомендаціях Уніфікованого клінічного протоколу «Хронічний лімфоїдний лейкоз. 2022 р.» та рекомендаціях NCCN 1, 2024 03.11.23 р, що було визнано уповноваженим органом як такий, що відповідає рекомендаціям Настанови та є прийнятним, обґрунтованим в умовах охорони здоров'я України для визначеної цільової популяції. Заявником було проведено непряме порівняння застосування комбінації венетоклакс + обінутузумаб та комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу. Золотим стандартом порівняння 2 технологій є РКД. Однак прямі порівняння не завжди відображені в клінічних дослідженнях, особливо новітніх технологій. В дослідженні оцінки проведених ОМТ у 22 % випадків було проведено непряме порівняння технологій. Імітаційне порівняння (STC) та підібране скориговане непряме порівняння (MAIC) також будуть корисними в ситуаціях, коли мережа доказів неповна або від'єднана, тобто, порівняння способів лікування не може бути пов'язано через загальні компаратори. Тому за відсутності прямих клінічних досліджень застосування венетоклакс + обінутузумаб та високих доз метилпреднізолону + ритуксимаб заявником було обрано непряме порівняння методом наївного порівняння, що уповноваженим органом вважається прийнятним. За результатами проведеного заявником непрямого порівняння за даними дослідження Fischer K et al, 2019 та подальшого спостереження за пацієнтами в публікації Al-Sawaf et al., 2023 комбінації венетоклакс + обінутузумаб та даними дослідження дозування та токсичності комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу (Castro et al, 2009), встановлено, що при застосуванні комбінації венетоклакс + обінутузумаб у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ та наявності del(17p)/мутації TP53 при медіані спостереження 5 років ЗВ становить 60,0%, а показник 3-річної виживаності при застосуванні схеми високих доз метилпреднізолону + ритуксимаб становить 96 %. Показник ВБП у пацієнтів з del(17p)/мутації TP53 при застосуванні комбінації венетоклакс + обінутузумаб становив 40,6 %. Однак результати дослідження Castro, 2009 містять істотний ступінь невизначеності у зв'язку з відмінностями у групі пацієнтів (2 % пацієнтів мали del(17p)/мутації TP53) та відсутність кривих Каплан-Майєра для показників ЗВ та ВБП для цієї групи пацієнтів. Для побудови математичної моделі заявником було зроблене припущення, що оскільки розглядається одне і теж саме захворювання, то відношення значень функцій ЗВ та ВБП у гіршому випадку (ВБП у групі високі дози метилпреднізолону + ритуксимаб) не може бути більшим за це ж відношення у кращому випадку (ВБП у групі венетоклакс + обінутузумаб). На цьому припущенні було побудовано математичне моделювання застосування венетоклаксу + обінутузумабу та високих дози метилпреднізолону + ритуксимабу. Подібне припущення при відсутності інших даних рандомізованих клінічних досліджень уповноваженим органом визначено, як умовно прийнятне. За даними заявника застосування венетоклаксу + обінутузумабу для пацієнтів з ХЛЛ та del(17p)/мутації TP53 забезпечує додатково набутий QALY 3,05. Витрати на досягнення 1 QALY становлять 880 440,42 грн, що перевищує поріг готовності платити в Україні. Аналіз впливу на бюджет показав, застосування венетоклаксу для хворих з попередньо нелікованим ХЛЛ із del(17p)/TP53
--	--

	матиме незначний вплив на бюджет 1-го року та помірний — з 2-го по 5-й роки. Отже, застосування венетоклаксу + обінутузумабу для пацієнтів з ХЛЛ та del(17p)/мутації TP53 має додану клінічну користь, проте витрати за заявленою ціною на венетоклакс + обінутузумаб є неефективними у порівнянні із застосуванням комбінації високих дози метилпреднізолону + ритуксимабу. Рекомендовано розглянути можливість включення венетоклаксу + обінутузумабу у пацієнтів з ХЛЛ та del(17p)/мутації TP53 до закупівель за кошти державного бюджету. Венетоклакс запропоновано включити в Перелік 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».
--	---