



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

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
брентуксимабу ведотин

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 20.12.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 20.12.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

АДЦЕТРИС® - порошок для концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній коробці;

РП UA/13286/01/01, термін дії необмежений з 14.11.2023.

Виробник - БСП Фармасьютікалз С.П.А. (виробництво нерозфасованої продукції, первинна упаковка, контроль якості серій готового продукту), Італія Фарева Пау 2 (виробництво нерозфасованої продукції, первинна упаковка),

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

Франція, Такеда Австрія ГмБХ (вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії), Австрія.

Заявник - Такеда Фарма А/С, Данія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

АДЦЕТРИС®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Брентуксимабу ведотин/Brentuximab vedotin

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

діюча речовина: брентуксимабу ведотин;

1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину;

1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину;

допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат, дигідрат; α,α -трегалози дигідрат; полісорбат 80.

5) форма випуску:

Порошок для концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній коробці.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Брентуксимабу ведотин слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

Раніше не лікована системна анапластична великоклітинна лімфома.

Рекомендована доза в комбінації з хіміотерапією (циклофосфамід (С), доксорубіцин (Н) та преднізолон (Р), СНР) становить 1,8 мг/кг, яку слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин кожні 3 тижні протягом 6–8 циклів.

Попередня профілактика із застосуванням гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору росту рекомендована усім дорослим пацієнтам з раніше не лікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою, які отримують комбіновану терапію, починаючи з першої дози.

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

АДЦЕТРИС® - порошок для концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній коробці;

РП UA/13286/01/01, термін дії необмежений з 14.11.2023.

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

Антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла та кон'югати антитіло-лікарський засіб. Код АТХ L01FX05.

Механізм дії. Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат–білок CD30 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний

відділ клітини. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил ауристатин Е (ММАЕ) – єдина активна сполука. Зв'язування ММАЕ з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричинює апоптоз (загибель) CD30-позитивної пухлинної клітини.

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

В комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізолоном (СНР) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (далі-САВЛ).

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

- лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30+ лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (далі - AVD);

- лікування дорослих пацієнтів з CD30+ лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після ауто-ТСК;

- лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30+ лімфоми Ходжкіна: після ауто-ТСК; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо ауто-ТСК або полі-ХТ не розглядається як лікувальна опція;

- в комбінації з СНР показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ;

- лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною САВЛ;

- лікування дорослих пацієнтів з CD30+ Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії.

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:

Наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки²”, пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: онкологічні захворювання.

Також в досьє зазначено, що пріоритетність досліджуваного захворювання підтверджується наступними чинними нормативно-правовими документами в Україні:

1) Постанова Кабінету Міністрів України (далі - КМУ) від 27.12.2022 №1464 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році»³, яка містить Главу 21 «Лікування та супровід дорослих і

² Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

³ Постанова КМУ від 27.12.2022 №1464 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році», <https://www.kmu.gov.ua/npas/deiaki-pytannia-realizatsii-prohamy-derzhavnykh-harantii-medychnoho-obsluhovuvannia-naselennia-u-2023-rotsi-i271222-1464>

дітей з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах», що гарантує забезпечення лікування таким хворим;

2) Постанова КМУ від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них»⁴ зі змінами та доповненнями, яка містить лікарські засоби, що забезпечують лікування пацієнтів, включно із САВЛ, це хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих; лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим.

Також уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зазначає, що відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”⁵ онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров’я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов’язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

З метою залученості пацієнтів та/або осіб, які доглядають за пацієнтами із САВЛ, уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Благодійного фонду “Пацієнти України” та отримано результати опитування десяти дорослих пацієнтів з САВЛ від Благодійного фонду пацієнтів “Крапля крові” (далі-БФП “Крапля крові”). Пацієнти зазначають, що пацієнти з САВЛ - це здебільшого пацієнти, які знаходяться в стані середньої тяжкості в залежності від стадії захворювання. 5-ти річна виживаність при САВЛ складає 10%, тому є потреба у постійному, системному лікуванні. Такі пацієнти мають страх через захворювання, його наслідки, а також значні витрати з бюджету сім’ї на закупівлю інноваційних лікарських засобів. Пацієнти вважають, що основною прогалиною в наданні медичної допомоги таким пацієнтам є відсутність закупівель інноваційних лікарських засобів за кошти державного бюджету, що унеможливорює повноцінне лікування САВЛ.

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

⁴ Постанова КМУ від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁵ Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”, <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhvalennia-natsionalnoi-strategii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvoren-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Неходжкінські лімфоми – це гетерогенна група лімфопроліферативних захворювань, що виникають у В-лімфоцитах, Т-лімфоцитах або природних клітинах-кілерах (NK)⁶.

Однією із найпоширеніших підтипів Т-клітинної лімфоми є: периферична Т-клітинна лімфома (далі - ПТКЛ), що являє собою гетерогенну групу лімфопроліферативних розладів, що виникає із зрілих Т-клітин та становить близько 10% неходжкінських лімфом.

Найбільш частими підтипами ПТКЛ є:

- периферична Т-клітинна лімфома, неуточнена (ПТКЛ- неуточнена) – біля 26%;

- ангіоімунобластична Т-клітинна лімфома – 19%;

- анапластична великоклітинна лімфома – 24%.

Анапластична великоклітинна лімфома є CD30-експресуючим підтипом, на який припадає менше 5% усіх випадків неходжкінських лімфом. Існує чотири підтипи анапластичної великоклітинної лімфоми:

- САВЛ, позитивна за геном кінази анапластичної лімфоми (ALK+);

- САВЛ, негативна за геном кінази анапластичної лімфоми (ALK-);

- анапластична великоклітинна лімфома, пов'язана з грудним імплантатом;

- первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома.

САВЛ, ALK+ найчастіше зустрічається у дітей і молодих людей, а САВЛ ALK- у дорослих. Більшість пацієнтів із САВЛ мають прогресуючу стадію захворювання III-IV (65% у ALK+ і 58% у ALK-). ALK+ має кращий прогноз, ніж ALK-, але з віком цей прогноз погіршується⁷. Відповідно до МКХ-10 САВЛ, що є частиною зрілих Т/НК-клітинних лімфом може бути ALK+ або ALK- з кодами С84.6 та С84.7, відповідно⁸.

В досьє зазначено, що цільовою популяцією є дорослі пацієнти з раніше нелікованою САВЛ (ALK+ або ALK-).

Для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, заявником зазначено, що в Національному канцер-реєстрі України (далі – Канцер-реєстр)⁹ та Центрі громадського здоров'я МОЗ України (далі – ЦГЗ)¹⁰ наявні дані щодо кількості пацієнтів з неходжкінськими лімфомами, проте статистика щодо кількості пацієнтів з САВЛ не ведеться, тому подальші розрахунки щодо кількості пацієнтів із САВЛ в Україні є орієнтовними з використанням літературних міжнародних даних щодо кількості пацієнтів із САВЛ у структурі неходжкінських лімфом, що за даними платформи UpToDate складає 2%.

Заявником зазначено, що проведений прогноз продемонстрував зменшення кількості пацієнтів до 2027 року, через обмежений набір статистичних даних, якого недостатньо для проведення довгострокового прогнозу. Тому запропоновано розглянути розраховану кількість пацієнтів із САВЛ, яка була зафіксована

⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf

⁷ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf

⁸ <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C84>

⁹ Національний канцер - реєстр України. <http://www.ncru.inf.ua/>

¹⁰ Центр громадського здоров'я МОЗ України. <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

реєстрами до моменту прогнозування та за даними Канцер-реєстру становить 44 пацієнти, а за даними ЦГЗ - 32 пацієнти.

Також, заявником зауважено, що в розрахунок аналізу впливу на бюджет включено кількість пацієнтів за даними Канцер-реєстру, а саме 44 пацієнти з метою уникнення у майбутньому недофінансування таких пацієнтів, оскільки дані ЦГЗ містять меншу кількість пацієнтів.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне.

*За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів Orphanet за кодом ORPHA:98841 анапластична великоклітинна лімфома (англ. *anaplastic large cell lymphoma*)¹¹ є причиною приблизно у 3% дорослих пацієнтів з неходжкінськими лімфомами, що відповідає інформації в публікації щодо біології та лікування САВЛ (публікація Hapgood, 2015¹²).*

З метою аналізу реальної клінічної практики щодо частки пацієнтів із САВЛ в структурі неходжкінських лімфом уповноваженим органом надіслано листи з запитом до закладів охорони здоров'я. Спеціалісти КНП "Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського" Житомирської обласної ради зазначили, що частка таких пацієнтів становить 1%, фахівці КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради" відмітили, що частка таких пацієнтів становить 1-1,5% від загальної кількості щорічно діагностованих лімфом, а за даними спеціалістів КНП "Чернігівський медичний центр сучасної онкології" Чернігівської обласної ради ця частка становить 3%. Отже, дані використані заявником щодо кількості пацієнтів із САВЛ у структурі неходжкінських лімфом відповідають даним реальної клінічної практики, а саме інформації, що надана спеціалістами закладів охорони здоров'я в Україні.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган погоджується із заявником, що розрахована кількість пацієнтів із САВЛ в Україні є орієнтовною, враховуючи відсутність збору статистичних даних в Україні щодо кількості таких пацієнтів.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчались:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з CD30+ САВЛ;

Втручання (I, intervention) - брентуксимабу ведотин 1,8 мг/кг в/в у комбінації з хіміотерапією (циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізолоном (СНР));

Компаратор (C, comparator) - стандартна хіміотерапія (схема СНОР: циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон);

¹¹<https://www.orpha.net/en/disease/detail/98841?name=systemic%20anaplastic%20large%20cell%20lymphoma&mode=name>

¹²Hapgood. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma, 2015

<https://ashpublications.org/blood/article/126/1/17/34344/The-biology-and-management-of-systemic-anaplastic>

Кінцеві точки (O, outcomes):

- виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS);
- загальна виживаність (overall survival, OS).

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником зазначено наступне:

- згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна” затвердженого Наказом МОЗ України від 08 жовтня 2013 року № 866 (далі - протокол “Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна”)¹³ пацієнтам із вперше виявленим САВЛ (ALK+ та ALK-) рекомендовано використання багатокомпонентної хіміотерапії у якості I лінії лікування (СНОР, СНОЕР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, етопозид, преднізолон), HyperCVAD (циклофосфамід, вінкрисин, доксорубіцин, дексаметазон, метотрексат та цитарабін)) в комбінації із променевою терапією або без неї;

- відповідно до клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Т-клітинні лімфоми, Версія 4.2024 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) T-Cell Lymphomas)¹⁴ рекомендованими схемами хіміотерапії є схеми СНОР, СНОЕР та Dose-adjusted EPOCH (етопозид, преднізолон, вінкрисин, циклофосфамід, доксорубіцин) ;

- відповідно до настанови Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії “Неходжкінські лімфоми: діагностика та лікування”, 2016 (NICE Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management, 2016)¹⁵ пацієнтам з раніше нелікованим ПКТЛ (САВЛ є частиною ПКТЛ) у якості першої лінії терапії стандартом лікування є багатокомпонентна хіміотерапія СНОР;

- відповідно до настанови Британського товариства гематологів щодо лікування зрілих Т- та природних Т-клітинних лімфом-кілерів (за винятком шкірної Т-клітинної лімфоми). Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline, 2021¹⁶ зазначено, що режиму брентуксимабу ведотин + СНР необхідно надати перевагу як терапії I лінії у пацієнтів з раніше не лікованою анапластичною великоклітинною лімфомою. В той же час зазначається, що схема СНОР довгий час була стандартом лікування пацієнтів з САВЛ (ALK+ і ALK-). Деякі дослідження свідчили, що додавання етопозиду (Е) до СНОР демонструвало перевагу у результатах, особливо при ALK+ САВЛ. Втім, додавання етопозиду можливе лише за умови того, що пацієнти мають молодший вік та здатні перенести більш інтенсивну терапію і мають прийнятний функціональний статус;

- у клінічних практичних рекомендаціях ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження периферичних Т-клітинних лімфом (Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,

¹³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_866_ykpm_d_limfomy.pdf

¹⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) T-Cell Lymphomas. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf

¹⁵ NICE Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>

¹⁶ Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline, 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.17951>

2015)¹⁷ зазначено, що багатокомпонентна терапія СНОР є найбільш застосовною схемою І лінії у пацієнтів з ПТКЛ. Пацієнтам молодшим 60 років з ALK+ САВЛ може бути додано етопозид (СНОЕР), він може покращити показники PFS, але не OS у таких пацієнтів. Але СНОЕР не рекомендується розглядати у не молодих пацієнтів та пацієнтів із несприятливим функціональним станом, через токсичність етопозиду;

- при опитуванні клінічних фахівців, заявником встановлено, що в Україні для визначеної цільової популяції найбільш часто застосовується схема СНОР.

Отже, заявником зазначено, що результати аналізу вибору компаратора підтверджують, що схема СНОР є найбільш поширеною схемою хіміотерапії, що застосовується для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратора відповідно до настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова) та встановлено наступне:

- наразі до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 (далі - Національний перелік)¹⁸ включено циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон, вінкристин, етопозид, дексаметазон, метотрексат, цитарабін, ритуксимаб та філграстим, що входять до схем СНОР, СНОЕР, HyperCVAD, Dose-adjusted EPOCH;

- до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216¹⁹ включено циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, етопозид, метотрексат, цитарабін, ритуксимаб, філграстим що входять до схем СНОР, СНОЕР, HyperCVAD, Dose-adjusted EPOCH;

- з метою аналізу реальної клінічної практики в Україні, уповноваженим органом надіслано листи із запитами до закладів охорони здоров'я щодо схем хіміотерапії, що фінансуються за кошти державного бюджету, широко призначаються та використовуються при лікуванні пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ; дані надані спеціалістами закладів охорони здоров'я представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Дані від спеціалістів закладів охорони здоров'я щодо схем хіміотерапії, що широко призначаються при лікуванні пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ

Заклад охорони здоров'я	Схема хіміотерапії, що застосовується
ДНП “Національний інститут раку”	СНОР, СНОЕР

¹⁷ Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947172-X>

¹⁸ Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробі медичного призначення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹⁹ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

КНП “Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського” Житомирської обласної ради	R-CHOP
КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”	CHOP
КНП “Чернігівський медичний центр сучасної онкології”	CHOP

Отже, враховуючи вищезазначене, вибір компаратора, а саме стандартна хіміотерапія (схема CHOP) є прийнятним та обґрунтованим для визначеної цільової популяції, однак в реальній клінічній практиці, окрім визначеної заявником, можуть застосовуватись також інші схеми хіміотерапії (CHOP, R-CHOP).

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

Як зазначено в досьє, пошук відбору релевантних публікацій для оцінки клінічної ефективності лікарського засобу брентуксимабу ведотин для лікування дорослих пацієнтів з САВЛ проводився двома незалежними експертами за 2 електронними базами даних – PubMed та Cochrane. За даними двох баз даних було виявлено 46 публікацій в PubMed та 13 публікацій в Cochrane. За результатами повнотекстової вичитки було відібрано дослідження ECHELON-2 (NCT01777152), що описане в 2 публікаціях:

- Steven Horwitz. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. 2019. (далі-Horwitz *et al.*, 2019)²⁰;

- Steven Horwitz. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. 2022. (далі-Horwitz *et al.*, 2022)²¹.

Дослідження ECHELON-2 III фази було подвійним сліпим, з подвійною імітацією, плацебо-контрольованим, пацієнти були випадковим чином рандомізовані (1:1) до групи брентуксимабу ведотину+CHP або групи CHOP. Рандомізація була стратифікована за гістологічним підтипом та початковим балом міжнародного прогностичного ризику (International Prognostic Index, IPI), IPI (0-1 проти 2-3 проти 4-5).

Метою дослідження було порівняти ефективність і безпеку брентуксимабу ведотину в комбінації з CHP зі стандартною схемою CHOP для лікування пацієнтів із CD30+ ПТКЛ, які раніше не отримували лікування. За критеріями включення пацієнти повинні були мати нещодавно діагностовану CD30+ ПТКЛ згідно з переглянutoю класифікацією Європейсько-американської лімфоми ВООЗ, 2008 за місцевою оцінкою та відповідними гістологічними підтипами:

- САВЛ ALK+ з показником IPI ≥ 2 ;
- САВЛ ALK- ;
- ПТКЛ- не уточнена;
- ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома;

²⁰ Steven Horwitz. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. 2019. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32984-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32984-2/abstract)

²¹ Steven Horwitz. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. 2022. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04875-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04875-4/fulltext)

- Т-клітинна лейкемія/лімфома дорослих; лише гостра форма та типи лімфоми, має бути позитивний результат на вірус Т-клітинної лейкемії людини 1;
- Т-клітинна лімфома, асоційована з ентеропатією;
- печінково-селезінкова Т-клітинна лімфома.

Загалом 452 пацієнти з 17 країн були рандомізовані для отримання брентуксимабу ведотин+СНР (N=226) або СНОР (N=226) між 24 січня 2013 року та 7 листопада 2016 року. Середній вік пацієнтів становив 58 років (діапазон від 18 до 85). Більшість пацієнтів на момент встановлення діагнозу були з III та IV стадіями захворювання (124 (27%) та 240 (53%) відповідно); $PI \geq 2$ спостерігався у 351 пацієнта (78%) і 316 (70%) пацієнтів мали САВЛ, з них 218 пацієнтів (69%) ALK- та 98 пацієнтів (31%) ALK+.

Консолідаційна ТГСК або променева терапія після лікування була дозволена на розсуд дослідника (мета ТГСК була попередньо визначена до першого циклу хіміотерапії).

Первинною кінцевою точкою була PFS за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету (Blinded Independent Central Review, BICR), визначена як час від дати рандомізації до дати першої документації про рецидив або прогресуюче захворювання, смерть через будь-яку причину або отримання подальшої системної хіміотерапії для лікування залишкової або прогресуючої ПТКЛ, як визначено дослідником, залежно від того, що настане раніше. Кінцевою датою для первинного аналізу було 15 серпня 2018 року (публікація *Horwitz et al., 2019*).

Вторинними кінцевими точками були PFS за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету (BICR) для пацієнтів із централізовано підтвердженою САВЛ, частота повної відповіді (далі - CR) за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету після завершення прийому досліджуваного препарату, OS та частота об'єктивної відповіді (далі - ORR) за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету .

Оновлення через 5 років є дослідницьким, кінцевою датою для цього аналізу було 5 листопада 2020 р. (публікація *Horwitz et al., 2022*).

Усі рандомізовані пацієнти, в незалежності від отримання досліджуваного лікування складали ІТТ-популяцію. Для досягнення вторинної кінцевої точки, а саме PFS за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету для суб'єктів із централізовано підтвердженою САВЛ дослідження було сплановано таким чином, щоб залучити 75% ($\pm 5\%$) пацієнтів з САВЛ. Тому більшість пацієнтів ІТТ-популяції (70%) складали пацієнти з САВЛ. Безпека була проаналізована у тих, хто отримував будь-яку кількість брентуксимабу ведотину або будь-якого компонента СНОР (популяція безпеки).

За результатом **первинної кінцевої точки** (ІТТ-популяція) (публікація *Horwitz et al., 2019*) PFS була довшою при застосуванні брентуксимабу ведотину+СНР порівняно із хіміотерапією: HR=0,71 (95% CI 0,54-0,93), $p=0,0110$. Після медіани спостереження 36,2 місяці, медіана PFS в групі брентуксимабу ведотину+СНР була довшою порівняно з групою СНОР: 48,2 місяці проти 20,8

місяців. 3-річна PFS становила 57,1% для групи брентуксимабу ведотину+СНР порівняно з 44,4% для групи СНОР.

Аналіз PFS за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету (вторинна кінцева точка) для підгрупи пацієнтів із централізовано підтвердженою САВЛ відповідав результатам первинного аналізу у загальній когорті ПТКЛ та показав, що при застосуванні брентуксимабу ведотину+СНР порівняно з групою СНОР спостерігалось зниження ризику виникнення подій на 41%: **HR=0,59 (95% CI 0,42-0,84), p=0,0031**.

Аналіз OS (ІТТ-популяція) показав, що застосування брентуксимабу ведотину+СНР порівняно з групою СНОР призвело до зниження ризику смерті на 34% у пацієнтів групи брентуксимабу ведотин+СНР: HR=0,66 (95% CI 0,46-0,95), p=0,0244. Загальна кількість становила 124 смертей, 51 смерть (23%) спостерігалась в групі брентуксимабу ведотин+СНР та 73 смерті (32%) в групі СНОР. Після медіани спостереження 42,1 місяці (95% CI 40,4-43,8) медіана OS не була досягнута в жодній групі.

Частота CR та ORR для пацієнтів ІТТ-популяції, які отримували брентуксимабу ведотин+СНР, були вищими, ніж у тих, хто отримував СНОР (p=0,0066 та p=0,0032 відповідно). Подібні результати були отримані, коли частоту CR та ORR оцінювали за оцінкою дослідника (p=0,0043 та p=0,0018 відповідно).

Станом на кінцеву дату аналізу (5 листопада 2020 року, публікація *Horwitz et al., 2022*) PFS у пацієнтів з САВЛ (вторинна кінцева точка) була довшою в групі брентуксимабу ведотину+СНР порівняно з СНОР: **HR=0,55 (95% CI 0,39-0,79), p=0,0009**, а передбачувана 5-річна PFS становила 60,6% для групи брентуксимабу ведотин+СНР і 48,4% для групи СНОР.

Медіана PFS (ІТТ-популяція) становила 62,3 місяці для групи брентуксимабу ведотин+СНР і 23,8 місяці для групи СНОР. Розрахункова 5-річна PFS становила 51,4% для групи брентуксимабу ведотин+СНР проти 43,0% для групи СНОР.

Станом на кінцеву дату аналізу у пацієнтів із САВЛ OS становила: **HR=0,66 (95% CI 0,43-1,01) p=0,0529** і 5-річна OS становила 75,8% для групи брентуксимабу ведотин+СНР проти 68,7% для групи СНОР.

Додатково на основі індивідуальних даних пацієнтів із САВЛ (PLD data – інформація відноситься до конфіденційної) заявником надано кількість пацієнтів, які отримали консолідаційну ТГСК після лікування брентуксимабу ведотином+СНР, що становила ■ проти ■ в групі СНОР, а також кількість пацієнтів, які отримали консолідаційну променеву терапію після лікування брентуксимабу ведотином+СНР, що становила ■ проти ■ пацієнтів з групи СНОР.

ТГСК як наступну лінію терапію отримали ■ пацієнтів, які мали прогресування захворювання після брентуксимабу ведотину+СНР проти ■ пацієнтів, які мали прогресування захворювання проти СНОР. Сальваж терапію (як наступну лінію терапії) отримали ■ пацієнтів з групи брентуксимабу ведотину+СНР проти ■ з групи СНОР.

Уповноваженим органом проаналізовано дослідження ECHELON-2 (публікації Horwitz et al., 2019 та Horwitz et al., 2022), що представлено в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

За результатом порівняльної ефективності брентуксимабу ведотину+СНР та СНОР у пацієнтів із САВЛ, які раніше не отримували лікування встановлено, що брентуксимабу ведотин+СНР продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею порівняно з схемою СНОР щодо PFS за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету: HR=0,59 (95% CI 0,42-0,84), $p=0,0031$ (публікація Horwitz et al., 2019).

Через 5 років дослідження (публікація Horwitz et al., 2022) також встановлено наявність клінічних переваг із статистично значущою різницею застосування брентуксимабу ведотин+СНР порівняно з схемою СНОР щодо PFS: HR=0,55 (95% CI 0,39-0,79), $p=0,0009$, а також наявність клінічної переваги щодо OS, а саме зменшення смертності на 35%, проте статистично не значима: HR=0,66 (95% CI 0,43-1,01) $p=0,0529$.

Загалом в досьє як цільова популяція розглядались пацієнти з раніше нелікованою САВЛ незалежно від гістологічного підтипу (ALK+ чи ALK-), проте в рамках дослідження ECHELON-2 було проведено субгруповий аналіз за PFS та OS в залежності від гістологічного підтипу САВЛ, результати якого представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Субгруповий аналіз за PFS та OS застосування брентуксимабу ведотин+СНР порівняно з схемою СНОР в залежності від гістологічного підтипу (САВЛ ALK+ та САВЛ ALK-)

Зріз даних	PFS, HR (95% CI)		OS, HR (95% CI)	
	ALK+ (n=98)	ALK- (n=218)	ALK+ (n=98)	ALK- (n=218)
Horwitz et al., 2019 (3-річний результат)	0,29 (0,11-0,79)	0,65 (0,44-0,95)	0,38 (0,12-1,22)	0,58 (0,35-0,98)
Horwitz et al., 2022 (5-річний результат)	0,40 (0,17-0,98)	0,58 (0,40-0,86)	0,48 (0,16-1,40)	0,71 (0,44-1,12)

За результатом субгрупового аналізу (публікації Horwitz et al., 2019 та Horwitz et al., 2022) встановлено наявність клінічної переваги із статистично значущою різницею брентуксимабу ведотин+СНР порівняно з СНОР за PFS як у пацієнтів з САВЛ ALK+ так і у пацієнтів з САВЛ ALK- через 3 роки спостереження, що зберігалась і через 5 років спостереження.

Щодо OS за результатом субгрупового аналізу також встановлено наявність клінічної переваги брентуксимабу ведотин+СНР порівняно з СНОР у пацієнтів із САВЛ ALK+ та ALK- за 3-річним та 5-річним зрізом даним, проте статистично значуща різниця виявлена лише у пацієнтів з САВЛ ALK- за 3-річним результатом,

але не виявлена за 5-річним зрізом даним. Варто зауважити, що результати субгрупового аналізу за PFS та OS у пацієнтів з САВЛ ALK+ варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи незначну кількість пацієнтів у вибірці (49 пацієнтів в групі брентуксимабу ведотин+СНР та 49 пацієнтів у групі СНОР) та широкі довірчі інтервали.

Відповідно до протоколу дослідження ECHELON-2 консолідаційна ТГСК або променева терапія не вважались наступним, новим протипухлинним лікуванням, оскільки вони не призначались для лікування прогресуючого захворювання, а після лікування були дозволені на розсуд дослідника. Враховуючи те, що кількість пацієнтів, які отримали консолідаційну ТГСК та консолідаційну променеву терапію врахована в моделі фармакоекономічного аналізу, уповноваженим органом проаналізовано результати PFS у пацієнтів з САВЛ, які отримали повну відповідь на лікування та яким було проведено консолідаційну ТГСК порівняно з тими пацієнтами, яким не проводилась консолідаційна ТГСК, що представлені в таблиці 3.

Звертаємо увагу, що в додатках до публікації Horwitz et al., 2022 наведені результати PFS лише для пацієнтів з САВЛ ALK-. На думку уповноваженого органу, це може бути пов'язано з тим, що пацієнти з САВЛ ALK+ мають кращий прогноз, ALK+ частіше зустрічається у дітей та осіб молодого віку та відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна" затвердженого Наказом МОЗ України від 08 жовтня 2013 року № 866²² при наявності повної відповіді у пацієнтів з САВЛ ALK+ в подальшому рекомендовано лише спостереження.

Таблиця 3. PFS у пацієнтів з САВЛ ALK-, які отримали повну відповідь на лікування та яким проведено консолідаційну ТГСК/не проведено консолідаційну ТГСК

	Брентуксимабу ведотин+СНР		СНОР	
	ТГСК (n=27)	Без ТГСК (n=49)	ТГСК (n=13)	Без ТГСК (n=40)
Розрахована 3-річна PFS, % (95% CI)	85,0 (64,9-94,1)	62,4 (46,4-74,8)	58,6 (26,7-80,6)	62,7 (46,2-76,0)
Розрахована 5-річна PFS, % (95% CI)	75,6 (46,6-90,2)	51,5 (31,6-68,3)	58,6 (26,7-80,6)	55,7 (35,2-72,6)

Отже, за результатом аналізу PFS у пацієнтів з САВЛ ALK-, які отримали повну відповідь на лікування встановлено, що консолідаційна ТГСК покращувала 3-річну та 5-річну PFS у пацієнтів групи брентуксимабу ведотин+СНР та покращувала 5-річну PFS в групі СНОР, проте результат 3-річної PFS в групі СНОР продемонстрував незначну перевагу у пацієнтів без консолідаційної ТГСК. В той же час, такі результати варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи незначну кількість пацієнтів у вибірці та дисбаланс між групами порівняння.

²² https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_866_ykpmd_limfomy.pdf

Також, варто звернути увагу на фактор, що міг вплинути на результати OS у дослідженні, а саме те, що більша кількість пацієнтів з групи СНОР (40%) порівняно з групою брентуксимабу ведотин+СНР (25%) отримала наступну системну протипухлинну терапію, з них брентуксимабу ведотин-вмісні схеми отримали 22% пацієнтів групи СНОР та 10% пацієнтів з групи брентуксимабу ведотин+СНР.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження ECHELON-2 (публікації Horwitz et al., 2019 та Horwitz et al., 2022) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження чітко вивчає визначене клінічне питання, рандомізація у співвідношенні 1:1 була проведена за допомогою інтерактивної системи голосової відповіді, дослідження було подвійне сліпе, з подвійною імітацією, плацебо-контрольоване, демографічні характеристики пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження, результати представлені за всіма зазначеними кінцевими точками. Хоча для пацієнтів досліджуваної популяції, а саме пацієнтів САВЛ оцінка PFS була визначена як вторинна кінцева точка у дослідженні, протоколом дослідження було заплановано, що для досягнення PFS за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету для суб'єктів із централізовано підтвердженою САВЛ потрібно було залучити 75% ($\pm 5\%$) пацієнтів з САВЛ, що забезпечило достатню потужність дослідження і вірогідність статистичних оцінок. Враховуючи вище зазначене, уповноваженим органом встановлено високу методологічну якість дослідження.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу брентуксимабу ведотин представлено за даними дослідження ECHELON-2 (публікації Horwitz et al., 2019 та Horwitz et al., 2022) та додатково було оцінено співвідношення користь/ризик за даними періодично оновлюваного звіту з безпеки (Periodic benefit-risk evaluation report, PBRER) інформація з якого є конфіденційною.

Заявником зазначено, що частота та тяжкість побічних реакцій, що виникали під час лікування були порівнюваними між групами та представлені в таблиці 4 (публікація Horwitz et al., 2019).

Таблиця 4. Побічні реакції, що виникали під час лікування

	Брентуксимабу ведотин+СНР (N=223)		СНОР (N=226)	
	Будь - яка ступінь	Ступінь ≥ 3	Будь - яка ступінь	Ступінь ≥ 3
Будь - які побічні явища	221 (99%)		221 (98%)	
Побічні явища ≥ 3	147 (66%)		146 (65%)	
Нудота	103 (46%)	5 (2%)	87 (38%)	4 (2%)
Периферична сенсорна нейтропатія	100 (45%)	8 (4%)	92 (41%)	6 (3%)
Нейтропенія	85 (38%)	77 (35%)	85 (38%)	76 (34%)
Діарея	85 (38%)	13 (6%)	46 (20%)	2 (1%)
Лихоманка	58 (26%)	4 (2%)	42 (19%)	0
Блювання	57 (26%)	2 (1%)	39 (17%)	4 (2%)
Втома	54 (24%)	2 (1%)	46 (20%)	4 (2%)
Анемія	46 (21%)	30 (13%)	36 (16%)	23 (10%)

Частота та тяжкість нейтропенії були подібними між групами та нижчими в підгрупі пацієнтів, які отримували первинну профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF), що описано в таблиці 5. Про фебрильну нейтропенію повідомлялося у 41 пацієнта (18%) у групі брентуксимабу ведотин+СНР та в 33 пацієнтів (15%) у групі СНОР, включаючи одну подію 5 ступеня в групі СНОР. Інфекції 3 ступеня або вище виникли у 42 суб'єктів (19%) у групі брентуксимабу ведотин+СНР та у 31 суб'єкта (14%) у групі СНОР.

Таблиця 5. Аналіз частоти нейтропенії при первинній профілактиці гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF)

	Брентуксимабу ведотин +СНР (N=223)		СНОР (N=226)	
	Без первинної профілактики за допомогою G-CSF (N=148)	Первинна профілактика за допомогою G-CSF* (N=75)	Без первинної профілактики за допомогою G-CSF (N=165)	Первинна профілактика за допомогою G-CSF (N=61)
Фебрильна нейтропенія в циклі 1	17 (11%)	9 (12%)	16 (10%)	4 (7%)
Фебрильна нейтропенія в дослідженні	29 (20%)	12 (16%)	26 (16%)	7 (11%)
Частота нейтропенії 3 ступеня або вище†	67 (45%)	10 (13%)	69 (42%)	8 (13%)
Частота нейтропенії 4 ступеня або вище†	39 (26%)	7 (9%)	43 (26%)	6 (10%)
Захворюваність інфекціями та інвазіями 3 ступеня або вище	30 (20%)	12 (16%)	23 (14%)	8 (13%)
Частота серйозних побічних ефектів фебрильної нейтропенії, нейтропенії, сепсису, нейтропенічного сепсису, гарячки або інфекцій та інвазій	41 (28%)	23 (31%)	37 (22%)	15 (25%)

*Отримання первинної профілактики за допомогою G-CSF визначається як використання до 8 дня 1 циклу лікування.

†Нейтропенія включає терміни "нейтропенія" та "зниження кількості нейтрофілів"

Результат довготривалого спостереження (публікація *Horwitz et al., 2022*) продемонстрував, що у 47 (21%) пацієнтів у групі брентуксимабу ведотин+СНР була довготривала периферична нейропатія (33, 13 та 1 пацієнт із ступенем 1, 2 та 3 відповідно). У групі СНОР у 42 (19%) пацієнтів була довготривала периферична нейропатія (30, 11 і 1 пацієнт із ступенем 1, 2 і 3 відповідно). Більшість подій периферичної нейропатії зменшилися або зникли в обох групах, включаючи 72% пацієнтів (84 із 117) з периферичною нейропатією у групі брентуксимабу ведотин+СНР та 78% пацієнтів (97 із 124) у групі СНОР. Оцінка результату периферичної нейропатії щодо подій 2 або 3 ступеня була ускладнена смертю

(N=12), виходом із дослідження (N=6), і втратою для подальшого спостереження (N=1).

Заявником зазначено, що результати аналізу безпеки представлено для усієї когорти пацієнтів в дослідженні ECHELON-2, в той же час до фармакоекономічного аналізу включені побічні реакції відповідно до індивідуальних даних пацієнтів (PLD) у когорті пацієнтів із САВЛ, які мали побічні реакції 3 ступеня, що зустрічались більш, ніж у 5% пацієнтів, а саме діарея, мієлосупресія (включаючи нейтропенію, фебрильну нейтропенію, тромбоцитопенію, анемію, лейкопенію), а також легеневі інфільтрати (пневмонію).

Отже, за результатом аналізу безпеки (популяція безпеки) встановлено, що у пацієнтів групи брентуксимабу ведотин+СНР порівняно із пацієнтами групи СНОР частіше спостерігались такі побічні реакції ≥ 3 ступеня як нудота, периферична сенсорна нейропатія, діарея, лихоманка, блювання, втома та анемія. Нейтропенія зустрічалась з однаковою частотою в обох групах, проте залежала від первинної профілактики G-CSF та частіше зустрічалась у пацієнтів без первинної профілактики за допомогою G-CSF.

Також в результаті опитування десяти дорослих пацієнтів з САВЛ від БФП “Крапля крові” пацієнти відмічають: “Відповідно до рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі дорослим пацієнтам, яким діагностували анапластичну великоклітинну лімфому необхідно призначити схему лікування: брентуксимабу ведотин, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон. Ця схема дозволяє контролювати перебіг хвороби через досягнення зменшення проявів хвороби та можливої ремісії. Тому при цій схемі лікування визначаються найвищі показники відповіді на лікування, виживаності без прогресії та загальної виживаності. Циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон – це лікарські засоби, які закупаються за державні кошти і пацієнти можуть отримати їх безкоштовно. Проте лікування хіміотерапією має багато побічних ефектів. Якщо включити в схему лікування інноваційні препарати то шанси на покращення стану пацієнта значно вищі. Брентуксимабу ведотин – не входить в жодні державні закупівлі, що потребує величезних витрат пацієнтів на закупівлю цього препарату. У деяких пацієнтів може розглядатись аутотрансплантація кісткового мозку, як метод лікування. Але для проведення аутотрансплантації кісткового мозку необхідна певна підготовка пацієнта в плані досягнення клінічної ремісії, що теж потребує більш ефективної схеми лікування. На жаль, не всі пацієнти можуть знайти кошти на інноваційне лікування, яке дає значно більше шансів повної відповіді на терапію, або на ремісію”.

Брентуксимабу ведотин не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)**²³.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України брентуксимабу ведотин не включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)**²⁴.

²³ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

²⁴ <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadcatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁵ наявний уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна” затвердженого Наказом МОЗ України від 08 жовтня 2013 року № 866²⁶, проте як зазначено в досьє, протоколом не передбачено застосування брентуксимабу ведотину+СНР пацієнтам із вперше виявленим САВЛ (ALK+ та ALK-).

У досьє представлені наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн в яких згадується брентуксимабу ведотин як лікарський засіб для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою САВЛ:

1. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Т-клітинні лімфоми, Версія 4. 2024 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) T-Cell Lymphomas)²⁷.

У пацієнтів із САВЛ (ALK+/ALK-, I-IV стадій) в якості першої лінії терапії рекомендовано застосовувати наступні режими:

Режим, якому варто надавати перевагу:

- брентуксимабу ведотин + СНР (циклофосфамід, доксорубіцин і преднізолон).

Інші рекомендовані режими:

- СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин і преднізолон);

- СНОЕР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, етопозид і преднізолон);

- ЕРОСН (етопозид, преднізолон, вінкрестин, циклофосфамід і доксорубіцин).

Також в рекомендаціях зазначено, що у пацієнтів із ALK+/ALK- при наявності повної відповіді на лікування з негативним результатом позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), додатковою/консолідаційною терапією є проведення ауто-ТГСК (пацієнти з високим ризиком міжнародного прогностичного ризику (International Prognostic Index, IPI)). Подальше клінічне спостереження включає фізикальний огляд кожні 3-6 місяців протягом 2 років, а потім за клінічними показаннями та проведення ПЕТ (не частіше ніж кожні 6 міс протягом 2 років, а потім щорічно протягом 5 років або за клінічними показаннями).

2. Рекомендації Британського товариства гематологів щодо лікування зрілих Т- та природних Т-клітинних лімфом-кілерів (за винятком шкірної Т-клітинної лімфоми). Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline, 2021²⁸.

Для лікування пацієнтів з анапластичною великоклітинною лімфомою (ALK+/ALK-) рекомендовано:

- у пацієнтів із анапластичною великоклітинною лімфомою (ALK+/ALK-) в якості першої лінії терапії рекомендовано застосовувати 6 циклів брентуксимабу ведотину + СНР (клас рекомендацій IA);

²⁵ <https://www.dec.gov.ua/mtd/nehodzhkinski-limfomy-ta-limfoma-hodzhkina/>

²⁶ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_866_ykpm_d_limfomy.pdf

²⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) T-Cell Lymphomas, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf

²⁸ Guidelines for the management of mature T- and naturalkiller-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline, 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.17951>

- розглянути можливість проведення ауто-ТГСК з високими дозами хіміотерапії при першій повній ремісії для ALK- або ALK+ із ознаками високого ризику (наприклад, IPI ≥ 2 та/або >40 років) (клас рекомендації ІВ);
- розглянути променеви терапію залучених ділянок (involved-site radiation therapy, ISRT) як консолідацію після шести циклів брентуксимабу ведотину + СНР для пацієнтів із ранньою стадією анапластичної великоклітинної лімфоми при першій відповіді (клас рекомендації ІВ).

3. Настанова Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії “Неходжкінські лімфоми: діагностика та лікування”, 2016. NICE Non-Hodgkin’s lymphoma: diagnosis and management, 2016²⁹.

В настанові немає окремо виділених рекомендацій для лікування пацієнтів з САВЛ, проте є рекомендації для більш широкого поняття, а саме лікування периферичних Т-клітинних лімфом (ПТКЛ). У якості першої лінії терапії пацієнтам з вперше виявленими ПТКЛ рекомендується розглянути багатокомпонентну хіміотерапію - СНОР. У пацієнтів з хіміочутливою периферичною Т-клітинною лімфомою (тобто, була принаймні часткова відповідь на хіміотерапію першої лінії) можна провести консолідаційну ауто-ТГСК.

4. Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження периферичних Т-клітинних лімфом. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015³⁰.

У рекомендаціях зазначено, що при призначенні лікування для пацієнтів із ПТКЛ (включно ALK+ та ALK-), рекомендовано брати до уваги такі фактори як: вік, ризик IPI, супутні захворювання у пацієнта, що визначають його прийнятність до дозоінтенсивних режимів лікування. Також залучати таких пацієнтів до участі у клінічних дослідженнях. Визначається, що багатокомпонентна терапія СНОР є найбільш застосовною схемою І лінії у пацієнтів з ПТКЛ. Зазначається, що пацієнтам молодшим 60 років з САВЛ ALK+ може бути додано етопозид (СНОЕР), він може покращити показники PFS, але не показник OS у такої когорти. Але СНОЕР не рекомендується розглядати у літніх пацієнтів через токсичність етопозиду. Режим брентуксимабу ведотин + СНР рекомендований пацієнтам із рецидивним САВЛ.

Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні рекомендації.

Лімфома: клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2024. (Lymphoma: Alberta Health Services Cancer Guidelines)³¹.

Для лікування пацієнтів з анапластичною великоклітинною лімфомою рекомендовано:

- ALK+: 6 циклів брентуксимабу ведотину + СНР;

²⁹ NICE Non-Hodgkin’s lymphoma: diagnosis and management, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>

³⁰ Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947172-X>

³¹ Lymphoma: Alberta Health Services Cancer Guidelines, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>

- ALK-: якщо ризик IPI 0-2 балів: 6 циклів брентуксимабу ведотину + СНР, якщо ризик IPI 3-5 балів: 6 циклів брентуксимабу ведотину + СНР + високодозова хіміотерапія/ауто-ТГСК.

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що окремі рекомендації для лікування пацієнтів з САВЛ відсутні, проте брентуксимабу ведотин рекомендований як терапія першої лінії у пацієнтів з ПТКЛ, анапластичною великоклітинною лімфомою, що включають пацієнтів з САВЛ (ALK+/ALK-), відповідно до клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2024; рекомендацій Британського товариства гематологів, 2021; настанови Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії, 2016; клінічних практичних рекомендацій ESMO, 2015; клінічних практичних рекомендацій служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2024.

Враховуючи те, що протокол “Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна”³² є застарілим з метою аналізу реальної клінічної практики уповноваженим органом надіслано листи із запитом до спеціалістів закладів охорони здоров'я щодо клінічних настанов та/або протоколів, якими керуються лікарі при наданні медичної допомоги дорослим пацієнтам із САВЛ. Спеціалісти КНП “Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського” Житомирської обласної ради відмітили, що керуються клінічними практичними рекомендаціями ESMO, ДНП “Національний інститут раку” та КНП “Чергінівський медичний центр сучасної онкології” зазначили, що керуються протоколом “Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна”, спеціалісти КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” та вищезазначених закладів охорони здоров'я відмітили, що керуються клінічними практичними рекомендаціями Національної загальної онкологічної мережі (NCCN).

Отже, в реальній клінічній практиці, при наданні медичної допомоги дорослим пацієнтам із САВЛ, спеціалісти закладів охорони здоров'я в Україні керуються клінічними настановами та/або протоколами, що були проаналізовані заявником.

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

Для оцінки ефективності витрат застосування брентуксимабу ведотину у комбінації з хіміотерапією СНР порівняно з хіміотерапією СНОР у дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ, було використано метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту брентуксимабу ведотин + СНР.

Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу “витрати-користь” обґрунтовується підтвердженими клінічними даними з дослідження ECHOLON-2

³² https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_866_ykpm_d_limfomy.pdf

щодо подовження як виживаності без прогресування, так і загальної виживаності і покращенням якості життя у довгостроковій перспективі при застосуванні брентуксимабу ведотину + СНР.

Модель виживаності побудована на кривих PFS та OS за індивідуальними даними пацієнтів (англ. patients level data (PLD)) з діагнозом САВЛ, з тривалістю циклу, що становить 21 день, та часовим горизонтом - 45 років (пожиттєвий часовий горизонт).

Структура фармакоеконімічної моделі представлена трьома станами: “без прогресування”, “прогресування” і “смерть”. Частка пацієнтів у стані без прогресування у часі (визначена на основі первинної кінцевої точки ECHELON-2) оцінена з кривої PFS, що продемонстрована в загальному дослідженні. Частка пацієнтів у стані прогресування захворювання оцінюється як різниця між OS та PFS.

Спільні параметричні моделі (англ. joint parametric models) були підігнані до результатів PFS та OS за допомогою статистичного пакету STATA для екстраполяції результатів, спостережуваних у дослідженні ECHELON-2 та оцінки віддалених результатів. Довгострокові оцінки OS також обмежені загальною смертністю населення, яка базується на основі таблиць життя України опублікованих на сайті ВООЗ³³ за останній обліковий період на момент розробки досьє. Модель містить функціональну можливість застосовувати коефіцієнт смертності 2,1 (стандартизований показник, український стандарт для пацієнтів з неходжкінськими лімфомами)³⁴ до таблиць життя, який відображає те, що можна очікувати, що у тих, хто перебуває у тривалій ремісії після САВЛ, буде підвищена смертність порівняно із загальною популяцією.

Результати фармакоеконімічного аналізу за базовим сценарієм заявника наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоеконімічного аналізу застосування брентуксимабу ведотину + СНР порівняно зі стандартною хіміотерапією СНОР за базовим сценарієм заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> брентуксимабу ведотин в комбінації з хіміотерапією (схема СНР (циклофосфамід, доксорубіцин та преднізолон)). <i>Компаратор:</i> хіміотерапія (схема СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізолон)). Модель Маркова було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).

³³<https://apps.who.int/gho/data/view.searo.61740?lang=en>

³⁴ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/84-nhl.pdf

2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з раніше нелікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (САВЛ) позитивною або негативною за геном кінази анапластичної лімфоми.</p> <p>Фармакоєкономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 45 років. Початковий середній вік пацієнта становить █████ років відповідно до медіани віку пацієнтів з САВЛ в обох групах дослідження ECHELON-2.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження ECHELON-2 (індивідуальні дані пацієнтів (patient-level data, PLD), публікації <i>Horwitz S. et al., 2019</i>³⁵ та <i>Horwitz S. et al., 2022</i>³⁶. Дані щодо корисності та якості життя пов'язаної зі здоров'ям (далі - HRQoL) використані у моделі. Під час проведення дослідження ECHELON-2 збиралися дані щодо корисності за шкалою EQ-5D-3L в перший та останній день кожного циклу лікування, через 9, 12, 15, 18, 21 і 24 місяці (+/-1 тиждень) після першої дози досліджуваного лікування та кожні 6 місяців (+/-1 тиждень) після цього та до смерті пацієнта або завершення дослідження, залежно від того, що наставало раніше. Для того, щоб надати оцінки, що використовуються в економічній моделі, для прогнозування HRQoL використовувалися повторні вимірювання моделі змішаних ефектів. Зміни оцінки станів здоров'я в залежності від приближення пацієнта до стану смерті (time to death) моделювались за даними зібраними та оціненими у пацієнтів (Patient-level utility data) під час дослідження ECHELON-2. Метод передбачав зниження якості життя у пацієнта у залежності від його приближення до смерті у циклах, наприклад, чим менше циклів до смерті, тим нижча якість життя. До детермінант, що впливали на HRQoL у даному підході відносили також: вік пацієнтів та отримання консолідаційної трансплантації – базовий сценарій.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 45-річного часового горизонту було отримано наступний результат: █████ QALY для брентуксимабу ведотину + СНР та █████ QALY для СНОР.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на досліджуване лікування (BV+СНР та СНОР); ● витрати на профілактичну терапію небажаних подій на фоні досліджуваного лікування; ● витрати на моніторинг; ● витрати на трансплантацію, променеву терапію та терапію другої лінії; ● витрати на побічні реакції під час лікування; ● витрати на паліативну допомогу. <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Ціна брентуксимабу ведотину, що використовується у фармакоєкономічному аналізі - конфіденційна цінова пропозиція заявника, що становить █████ грн за упаковку (порошок для концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній коробці), що на █████% нижче за зареєстровану оптово-</p>

³⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522922/>

³⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921960/>

		<p>відпускну ціну, яка становить 63 271,74 грн за флакон (наказ МОЗ України від 07.05.2024 №795).</p> <p>Витрати на лікування заявленою медичною технологією і медичною технологією порівняння у базовому сценарії моделі розраховувались у флаконах базуючись на їх фактичному споживанні до 8 циклів в дослідженні ECHELON-2 у кожному циклі за індивідуальними даними пацієнтів (patient-level data, PLD).</p> <p>Ціни на лікарські засоби циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон та вінкристин було отримано з бази даних Support in Market Development (SMD) за 2023 рік (повний рік), обиралися найбільш споживані за бюджетний кошт торговельні назви з найнижчою ціною за 1 мг для оцінюваної міжнародної непатентованої назви.</p> <p>Загальні витрати на застосування заявленої медичної технології на перший цикл (21 день) становлять ██████ грн, а на застосування хіміотерапії на цикл (21 день) становлять ██████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (брентуксимабу ведотин + СНР) на горизонт моделювання 45 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (хіміотерапія СНОР) на горизонт моделювання 45 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER): ██████ грн/QALY.</p> <p><i>Показник представлено відповідно до опису базового сценарію заявника, проте у останній наданій заявником моделі були допущені технічні помилки у виборі сценаріїв, які були скориговані уповноваженим органом. Зокрема, внесено такі правки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - обрано логарифмічно нормальний розподіл як для загальної виживаності, так і для виживаності без прогресування (базовий сценарій заявника); - не враховується зниження корисності, пов'язане з побічними реакціями; - враховується коефіцієнт, який відображає підвищений ризик смертності у пацієнтів в довготривалій ремісії. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів моделі на $\pm 10\%$, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Показник ICER був найбільш чутливим до зміни таких параметрів: кількості ліній послідууючої протипухлинної терапії, яку отримав пацієнт після лікування брентуксимабу ведотином + СНР та СНОР; відсотку ТГСК як II лінії у пацієнтів, які прогресували після лікування брентуксимабу ведотином + СНР та СНОР та ціни на брентуксимабу ведотин. ICER/QALY коливався від ██████ грн до ██████ грн.</p> <p>За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі, які є контрольованими або такими, які можна контролювати, а також те, що інші параметри моделі мають незначний вплив на зміну ICER.</p>

5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● кількість пацієнтів у стані “прогресування” в кожному із циклів моделі визначається шляхом віднімання кількості живих пацієнтів від кількості пацієнтів в стані “без прогресування”; ● під час проведення розрахунків заявником було зроблено припущення, що під час лікування буде застосовуватись консолідаційно тільки ауто-ТГСК; ● під час проведення розрахунків використано припущення, що у випадку проведення ало-ТГСК біля 50% пацієнтів отримають її від родинного донора, інші 50% - з донорським етапом та виведена їх середня вартість; ● усі пацієнти в обох групах протягом лікування будуть потребувати профілактичну терапію небажаних подій; ● пацієнти які знаходяться в стані вільному від прогресії більш, ніж 2-5 років прирівнюються до “вилікованих” і не потребують моніторингу. Тому довготривалий моніторинг завершується після 5 років у пре-прогресивних пацієнтів в обох групах лікування. ● передбачалося, що всі пацієнти перед смертю отримають паліативну допомогу; ● на даний час не доведений зв'язок впливу препарату на виживаність пацієнтів, яким була проведена трансплантація, і на даний час це питання містить невизначеність. <p>Обмеження проведеного аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> - модель виконано у більшій мірі, відштовхуючись від базових характеристик пацієнтів дослідження, результатів дослідження, що може відрізнитися при практичній реалізації технології. Але, тим не менш, всі припущення у моделі було узгоджено із локальними спеціалістами. - значення корисності взято із основного клінічного дослідження та міжнародних джерел. Ймовірно, у реальній практиці ці значення будуть мати відхилення; <p>Зважаючи на зазначені припущення та обмеження, виявлені проведеним аналізом та зважаючи та чинну нормативно-правову базу (пункт 4 Порядку укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу Постанови від 27.01.2021 № 61), заявник виявив готовність до перемовин з державним платником щодо закупівлі лікарського засобу брентуксимабу ведотин за умовами процедури договорів керованого доступу.</p>
---	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування брентуксимабу ведотину + СНР для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ, забезпечує додаткові █████ QALY порівняно із хіміотерапією СНОР враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (█████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (хіміотерапію СНОР) (█████ грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні брентуксимабу ведотину + СНР для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ, порівняно із застосуванням хіміотерапії СНОР становить █████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Оскільки наразі на сайті Державної служби статистики України відсутні актуальні дані щодо ВВП на душу населення за 2023 рік, при розрахунку порогу ефективності витрат заявником було використано значення ВВП на душу населення в Україні станом на 2023 рік за даними Світового банку³⁷ (5181,4 доларів США, що дорівнює 213 784,56 грн).

За умови використання даних щодо ВВП на душу населення станом на 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁸, такі витрати є ефективними, оскільки значення ICER знаходиться в межах від 1 до 3 ВВП/душу населення (від 131 944 грн до 395 832 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Додатково заявником було представлено можливість вибору альтернативних сценаріїв у фармакоеконічній моделі, а саме:

- вибір показників корисності для оцінки станів здоров'я без прогресування та після прогресування у досліджуваній популяції за існуючими опублікованими даними (Denise Zou, 2022);

- врахування припущення, що всі 100% пацієнтів протягом 6 циклів отримували лікарські засоби заявленої медичної технології або компаратора із розрахунку, що середня кількість циклів лікування, яку отримали пацієнти в дослідженні ECHELON-2 складала 6 циклів (на відміну від базового сценарію, де кількість циклів визначалась на основі фактичного споживання з 1 по 8 цикл за індивідуальними даними пацієнтів);

- можливість врахування зниження показників корисності, пов'язаного з побічними реакціями;

- пацієнти, які перебувають в довготривалій ремісії мають ризик смертності загальної популяції, без врахування коефіцієнту, який відображає підвищений ризик смертності.

Проте, уповноважений орган погоджується із заявником стосовно вибору базового сценарію, що описаний у таблиці б, окрім питання розподілу, що детально описано нижче, тому альтернативні результати зі зміною вищезазначених параметрів не представляються у висновку.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоеконічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. Частка пацієнтів у станах вільних від прогресії, з прогресією захворювання та смертю у кожному циклі визначалися за кривими OS та PFS. Оскільки період спостереження у дослідженні ECHELON-2 був коротшим за часовий горизонт моделі заявником було виконано екстраполяцію результатів. Було вивчено ряд стандартних параметричних розподілів для екстраполяції в структурі моделі: експоненціальний розподіл (англ. exponential), узагальнений гамма (англ. generalised gamma), Вейбулла (англ. Weibull), логарифмічно нормальний розподіл (англ. log-normal), логарифмічно логістичний (англ. log-logistic) і розподіл Гомпертца (англ. Gompertz). Відповідність базувалася на

³⁷ <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=UA>

³⁸ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

візуальному порівнянні з оцінками Каплана-Майєра та інформаційному критерії Акаїке (далі- AIC) і байєсовському інформаційному критерії (далі - BIC).

Для OS узагальнена гамма і логарифмічно нормальний графіки були пов'язані з найнижчими показниками AIC та BIC, відповідно. Для PFS узагальнений гамма-розподіл був пов'язаний з найнижчими оцінками AIC та BIC.

Заявником вибір логарифмічно нормального розподілу крім низьких показників AIC та BIC було обґрунтовано тим, що згідно технічного звіту NICE (TA641)³⁹ питання вибору розподілу було дискусійним, проте клінічні експерти погодились, що пацієнти будуть мати результати ближчі до логарифмічно нормальній екстраполяції, втім, оскільки саме гамма-розподіл був пов'язаний з найнижчими оцінками AIC та BIC, результати впливу гамма-розподілу на ICER було також альтернативно наведено заявником.

Вибір кривої екстраполяції має значний вплив на результати ефективності витрат. З огляду на більшу візуальну подібність до кривих Каплана-Майєра, а також нижчі показники BIC та AIC, на думку уповноваженого органу, використання в базовому сценарії гама-розподілу замість логарифмічно нормального є більш прийнятним та призводить до значного збільшення ICER (██████ грн замість ██████ грн) і, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати стануть малоефективними (у межах від 3 до 5 ВВП/душу населення).

2. Щодо використання в фармакоеконічній моделі показників смертності:

2.1. З метою врахування показників смертності населення, що релевантні для умов України, заявником було використано таблиці життя за 2019 рік, опубліковані ВООЗ, що представлені для України з кроком у 4 роки, проте заявником використано показник швидкості смерті від року x до року $x+1$ замість показника ймовірності настання смерті у певному віці. Крім того, варто зазначити, що на сайті Державної служби статистики України наявні більш актуальні дані станом на 2021 рік, які представлені для кожного віку окремо.

Також заявником було допущено методологічні помилки у частині врахування смертності, що залежить від віку, до фармакоеконічній моделі, у результаті чого сума пацієнтів у станах “без прогресування”, “прогресування” та “смерть” становила більше 100% починаючи з 438 циклу (80,2 років) для СНОР і з 345 циклу (74,9 років) для брентуксимабу ведотину + СНР відповідно до моделі заявника.

Таким чином, уповноваженим органом було встановлено наявність більш релевантного джерела показників вікової смертності пацієнтів в Україні та методологічні неточності врахування смертності заявником, проте з огляду на використання заявником при моделюванні індивідуальних даних пацієнтів, наразі неможливо перевірити вплив даного фактору на значення ICER.

2.2. Додатково при розрахунку смертності заявником було використано коефіцієнт, який відображає підвищений ризик смертності у пацієнтів в довготривалій ремісії, що становить 2,1. Джерелом даного показника заявник

³⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta641>

зазначив показник смертності пацієнтів з неходжкінськими лімфомами (стандартизований показник, український стандарт) за даними Національного канцер реєстру України. Варто зазначити, що даний показник, відповідно до даних Національного канцер реєстру України, відображає кількість смертей на 100 тисяч населення та не відображає підвищену смертність від САВЛ для пацієнтів у довготривалій ремісії, як це позиціонує заявник, а також те, що даний параметр не був оцінений при проведенні заявником аналізу чутливості.

Отже, вплив всіх факторів щодо вибору та врахування показників смертності на результат аналізу ефективності витрат створює невизначеність щодо ступеня економічних переваг брентуксимабу ведотину.

3. Фактором, що може вплинути на результат OS є те, що у дослідженні ECHELON-2 більша кількість пацієнтів з групи СНОР (40%) порівняно з групою брентуксимабу ведотин+СНР (25%) отримала наступну системну протипухлинну терапію, з них брентуксимабу ведотин отримали 22% пацієнтів групи СНОР та 10% пацієнтів з групи брентуксимабу ведотин+СНР.

З огляду на те, що фармакоеконімічну модель побудовано на індивідуальних даних пацієнтів з дослідження ECHELON-2, а також з огляду на відсутність відшкодування брентуксимабу ведотину в реальній клінічній практиці України, уповноважений орган надав запит заявнику на проведення статистичного коригування для усунення наслідків повторного і наступного лікування. Заявник зазначив, що провів відповідне коригування виключно для групи брентуксимабу ведотину + СНР, проте відповідно до фармакоеконімічної моделі скориговані значення не використовуються у подальших розрахунках.

Таким чином, відсутність статистичного коригування для виключення ефектів застосування брентуксимабу ведотину у наступній лінії терапії може вплинути на значення ICER, проте з огляду на те, що таке лікування отримала більша частка пацієнтів групи СНОР порівняно із групою брентуксимабу ведотин+СНР, а також те, що в модель включені лише результати клінічної ефективності і не включені витрати на застосування брентуксимабу ведотину у наступній лінії терапії, заявлена медична технологія, ймовірно, залишиться витрато-ефективною.

4. Заявником витрати на хіміотерапію II лінії були розраховані відповідно до Постанови КМУ від 27.12.2022 №1464 (глава 19), але відповідно до роз'яснень НСЗУ⁴⁰ розрахунок має відбуватись відповідно до Глави 21. Використання релевантної капітаційної ставки призводить до зменшення показника ICER.

Таким чином, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено, що застосування брентуксимабу ведотину + СНР є більш ефективним та більш витратним, ніж застосування хіміотерапії СНОР для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ. Відповідно до базової моделі заявника, витрати на заявлену медичну технологію є ефективними, проте вибір параметричного розподілу має значний вплив на результати

⁴⁰ <https://nszu.gov.ua/storage/editor/files/list-zoz-khimiya.PDF>

фармакоеконімічного аналізу та може призвести до того, що витрати стануть малоефективними. Крім того, вплив всіх факторів щодо методологічно некоректного врахування заявником показників смертності на результат аналізу ефективності витрат створює невизначеність щодо ступеня економічних переваг брентуксимабу ведотину. Варто також зазначити, що всі фактори щодо яких існує невизначеність стосовно їх впливу на результат OS, також впливатимуть на результати фармакоеконімічного аналізу.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі та з урахуванням гама-розподілу у фармакоеконімічному аналізі брентуксимабу ведотину + СНР порівняно із застосуванням хіміотерапії СНОР можливе, якщо ціна на лікарський засіб брентуксимабу ведотин буде знижена не менше ніж на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – ██████ грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування брентуксимабу ведотину + СНР порівняно із застосуванням хіміотерапії СНОР на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ, за умови відшкодування до 8 циклів лікування (базовий сценарій заявника за індивідуальними даними пацієнтів із дослідження ECHELON-2).

Заявником було побудовано сценарій повного переходу цільової когорти пацієнтів до застосування брентуксимабу ведотину + СНР. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до проведеного регресійного аналізу прогнозу кількості дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ, в Україні орієнтовна кількість нових пацієнтів, яким може бути показане застосування брентуксимабу ведотину + СНР за розрахунками заявника буде становити 44 пацієнти у кожен із п'яти років аналізу.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу. Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічне число живих і померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції не враховувались показники смертності.

Заявником використано припущення, що нові пацієнти, які потребуватимуть лікування, будуть звертатися до лікаря впродовж кожного року поступово - рівномірно протягом чотирьох кварталів (1/4 всіх пацієнтів лікуватиметься увесь рік. 1/4 протягом трьох кварталів поточного року і один квартал наступного, 1/4 протягом двох кварталів поточного року і два квартали наступного і 1/4 лише один квартал поточного року і 4 квартали наступного року).

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування щорічно (нові)	44	44	44	44	44
Кількість пацієнтів, які будуть потребувати лікування протягом 5 років при обох сценаріях (діючий та новий) на досліджуваних технологіях (нові пацієнти+попередні)	44	88	132	176	220
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть живими на кінець року протягом 5 років при використанні СНОР	39	75	105	136	166
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати брентуксимабу ведотину+СНР	0	0	0	0	0
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати СНОР	0	0	0	0	0
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть живими на кінець року протягом 5 років при використанні брентуксимабу ведотину+СНР	41	80	116	152	186
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій - разом витрати на СНОР, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій - разом витрати на брентуксимабу ведотин + СНР, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Витрати на брентуксимабу ведотин + СНР, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм повного переходу на брентуксимабу ведотин+СНР встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні брентуксимабу ведотину + СНР, що коливається від ██████ грн до ██████ грн залежно від року 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 сценарії повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування брентуксимабу ведотину+СНР (“новий сценарій”) вплив на бюджет брентуксимабу ведотину буде помірним у всі роки аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоеконічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. *З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, мають вплив на результати аналізу впливу на бюджет. Основним фактором впливу є вибір розподілу, проте за умови вибору гама-розподілу вплив на бюджет брентуксимабу ведотину збільшиться, але все одно буде помірним у всі роки аналізу.*

2. *Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахована потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є орієнтовною.*

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування брентуксимабу ведотину + СНР є більш витратним, ніж хіміотерапія СНОР, а вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб є помірним у всі роки аналізу, проте використання заявником у аналізі впливу на бюджет витрат з моделі Маркова, створює невизначеність щодо ступеня додаткових витрат на заявлену медичну технологію.

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

Для визначеної у досьє цільової популяції обраний компаратор є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

*Інформація щодо наявності переваг ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу в порівнянні із стандартною хіміотерапією (схема СНОР) у пацієнтів з раніше не лікованою САВЛ надана коректно та представлена у досьє за даними рандомізованого, подвійного сліпого, з подвійною імітацією, плацебо-контрольованого дослідження 3 фази ECHOLON-2 (публікації *Horwitz et al., 2019* та *Horwitz et al., 2022*). Уповноважений орган погоджується із заявником, що за результатами, представленими в публікації *Horwitz et al., 2019*, у пацієнтів з САВЛ брентуксимабу ведотин+СНР продемонстрував перевагу із зниженням ризику*

подій на 41% порівняно з схемою CHOP щодо PFS за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету: HR=0,59 (95% CI 0,42-0,84), p=0,0031. За даними публікації *Horwitz et al., 2022* також встановлено наявність переваг брентуксимабу ведотин+СНР порівняно з схемою CHOP щодо PFS: HR=0,55 (95% CI 0,39-0,79), p=0,0009 та наявність клінічної переваги щодо OS, проте статистично не значима: HR=0,66 (95% CI 0,43-1,01) p=0,0529.

Щодо порівняльної безпеки, заявником зазначено, що побічними реакціями, які мали ступінь 3 та зустрічались більш, ніж у 5% пацієнтів були мієлосупресія (включаючи нейтропенію, фебрильну нейтропенію, тромбоцитопенію та анемію), інфекції та діарея, що відповідає результатам аналізу профілю безпеки уповноваженого органу.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету та є орієнтовним, оскільки статистичні дані в Україні щодо кількості пацієнтів з САВЛ відсутні.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування брентуксимабу ведотину + СНР має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно з хіміотерапією CHOP, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить ██████████ грн, а тому витрати брентуксимабу ведотину + СНР є ефективними порівняно з хіміотерапією CHOP за висновками заявника. З огляду на те, що гамарозподіл візуально більш чіткіше описує криві Каплана-Майєра, а також пов'язаний з нижчими показниками Байєсівського інформаційного критерію (BIC) та Інформаційного критерію Акаїке (AIC) застосування в базовому сценарії гамарозподілу розглядається уповноваженим органом більш релевантним, а витрати, у такому разі, стають малоефективними (██████████ грн/QALY). Крім того, вплив всіх факторів щодо методологічно некоректного врахування заявником показників смертності на результат аналізу ефективності витрат створює невизначеність щодо ступеня економічних переваг брентуксимабу ведотину.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування брентуксимабу ведотину + СНР є більш витратним, ніж хіміотерапія CHOP, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет може коливатись від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року аналізу при повному переході на брентуксимабу ведотин + СНР. 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 переході на брентуксимабу ведотину + СНР вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде помірним у всі роки, проте використання заявником у аналізі впливу на бюджет витрат з моделі Маркова, створює невизначеність щодо ступеня додаткових витрат на заявлену медичну технологію.

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 (далі КМУ) від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу Адцетрис (брентуксимабу ведотин) (станом на 13.11.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді порошка для приготування розчину для інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком у картонній коробці) для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (САВЛ), позитивною або негативною за геном кінази анапластичної лімфому (далі - ALK+ або ALK-) у комбінації з хіміотерапією (циклофосфамід (С), доксорубіцин (Н) та преднізолон (Р), далі СНР) щодо можливості включення препарату до Національного переліку основних лікарських засобів та/або до переліків ЛЗ, визначених постановою КМУ від 07.03.2022 №216.

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 розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності брентуксимабу ведотину в комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізолоном для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України" (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

У ході проведення державної оцінки медичних технологій для досліджуваного лікарського засобу брентуксимабу ведотин проаналізовано профільні міжнародні настанови та встановлено, що препарат рекомендується у вигляді заявленої комбінації для лікування дорослих пацієнтів з периферичною Т-клітинною лімфомою (ПТКЛ) та анапластичною великоклітинною лімфомою, що включають пацієнтів з САВЛ (ALK+/ALK-):

- у настанові Британського товариства гематологів щодо лікування зрілих та природних Т-клітинних лімфом-кілерів (за винятком шкірної Т-клітинної лімфому) Guidelines for the management of mature T- and natural killer- cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline, 2021 для пацієнтів з раніше не лікованою анапластичною великоклітинною

лімфомою режим лікування брентуксимабу ведотин + СНР рекомендується як терапії I лінії;

- у рекомендаціях NCCN, версія 4. 2024 року, при вперше виявленій САВЛ ALK+/ ALK-, I-IV стадій, рекомендований режим першої лінії терапії також брентуксимабу ведотин + циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон;

- у настанові “Лімфома: клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2024” для лікування пацієнтів з анапластичною великоклітинною лімфомою ALK+ та ALK- рекомендовані цикли терапії брентуксимабу ведотину + СНР;

- у практичних рекомендаціях ESMO, 2015, режим брентуксимабу ведотин + СНР рекомендований пацієнтам із рецидивним САВЛ.

У національному уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна”, який затверджений Наказом МОЗ України від 08 жовтня 2013 року N 866, застосування брентуксимабу ведотину+СНР пацієнтам із вперше виявленим САВЛ (ALK+ та ALK-) не передбачено, проте, варто зазначити, що протокол є застарілим.

Порівняльна оцінка клінічної ефективності втручання брентуксимабу ведотин у комбінації з хіміотерапією СНР проводилася за результатами дослідження ECHELON-2, (NCT01777152, представлене у публікаціях Horwitz et al., 2019 та Horwitz et al., 2022). У ході вказаного дослідження рекомендоване втручання порівнювали з адекватним компаратором - стандартною хіміотерапією за схемою СНОР: циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон, (найбільш поширена схема хіміотерапії, що застосовується для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ у реальній клінічній практиці та за діючими міжнародними клінічними настановами). Дослідження ECHELON-2 III фази було подвійним сліпим, з подвійною імітацією, плацебо-контрольованим, з випадковою рандомізацією пацієнтів, залучалися хворі з нещодавно діагностованою ПТЛК, у тому числі, 70% пацієнтів мали САВЛ ALK+або-. Отже, дослідження є актуальним, відповідає заявленій меті, оцінка клінічної ефективності технології відбувалася шляхом прямого порівняння, що відповідає вимогам.

За результатами ECHELON-2, втручання брентуксимабу ведотин у комбінації з хіміотерапією СНР показало клінічні переваги над компаратором, оскільки медіана PFS в групі брентуксимабу ведотину+СНР була вдвічі довшою порівняно з групою СНОР (48,2 місяці проти 20,8 місяців відповідно), а 3-річна виживаність без прогресування становила 57,1% для групи брентуксимабу ведотину+СНР порівняно з 44,4% для групи СНОР, спостерігалось зниження ризику виникнення подій на 41% із статистичною достовірністю (HR=0,59 (95% CI 0,42-0,84), p=0,0031). Оцінка на 5-ому році дослідження також встановила наявність клінічних переваг із статистично значущою різницею у разі застосування брентуксимабу ведотин+СНР порівняно з схемою СНОР за показником PFS: медіана PFS становила 62,3 місяці для групи втручання та 23,8 місяці для групи компаратора, розрахункова 5-річна PFS становила 51,4% проти 43,0% відповідно (HR=0,55 (95%CI 0,39-0,79), p=0,0009). За результатами 5 річного спостереження у пацієнтів

із САВЛ визначено клінічну перевагу втручання за показником 5-річної OS (75,8% для групи брентуксимабу ведотин+СНР проти 68,7% для групи СНОР), показано істотне зменшення смертності на 35% у групі втручання, проте без статистичної значущості: HR=0,66 (95% CI 0,43-1,01) p=0,0529. Результати ECHELON-2 були послідовно використані у аналізі безпечності та при проведенні фармакоеконічного аналізу.

Безпечність:

Оцінка профілю безпеки для заявленої інтервенції у порівнянні з компаратором проводилася також за даними дослідження ECHELON-2 (публікації Horwitz et al., 2019 та Horwitz et al., 2022), що є послідовним та методологічно доцільним. За результатом аналізу безпеки встановлено, що у пацієнтів групи брентуксимабу ведотин+СНР порівняно із пацієнтами групи СНОР частіше спостерігались побічні реакції без урахування ступеня тяжкості. Разом з тим, побічні реакції ≥ 3 ступеня визначалися майже з однаковою частотою в обох групах, крім діареї (6% проти 1%), лихоманки (2% проти 0) та анемії (13% проти 10%).

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

Для оцінки ефективності витрат застосування брентуксимабу ведотину у комбінації з хіміотерапією СНР порівняно з хіміотерапією СНОР у дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ, заявником було використано метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту втручання брентуксимабу ведотин + СНР.

За розрахунками заявника застосування брентуксимабу ведотин + СНР забезпечує (у межах 45-річного часового горизонту) додаткові ■■■ QALY (■■■ QALY для брентуксимабу ведотин + СНР порівняно з ■■■ QALY для СНОР).

Згідно фармакоеконічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні брентуксимабу ведотин + СНР для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ становить ■■■ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є ефективними — значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах від 1 до 3 ВВП/душу населення (від 131 944 грн до 395 832 грн). За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування брентуксимабу ведотин + СНР є більш витратним, ніж хіміотерапія СНОР, і додатковий вплив на бюджет може коливатись від ■■■ грн до ■■■ грн, але при цьому показано, що при сценарії повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування брентуксимабу ведотин+СНР цей вплив буде помірним. Разом з тим, уповноважений орган у ході ОМТ визначив низку методологічних некоректностей, що могли вплинути на оцінку ефективності витрат та зробити їх малоефективними, а також, призвести до більшого впливу на бюджет. Таким чином, існує невизначеність щодо економічних переваг заявленої інтервенції -

брентуксимабу ведотину у комбінації з хіміотерапією СНР для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою САВЛ.

Якість доказових даних:

Дослідження ECHELON-2 (за публікаціями Horwitz et al., 2019 та Horwitz et al., 2022) має високу методологічну якість, оскільки чітко вивчає поставлене клінічне питання, є подвійним сліпим, з подвійною імітацією, плацебо-контрольованим, демографічні характеристики пацієнтів груп порівняння співставні, результати представлені за всіма зазначеними кінцевими точками; пацієнтів із централізовано підтвердженою САВЛ достатня кількість у групах, що забезпечило необхідну потужність дослідження. Таким чином, якість доказових даних щодо ефективності та безпеки аналізованої медичної технології слід визнати високою.

Організаційні критерії:

Пріоритетність досліджуваного захворювання актуальна у зв'язку з тим, що однією із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року є зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, третина з яких є онкозахворюваннями. Боротьба з онкологічними захворюваннями належить до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я і в Україні, що підтверджується чинними нормативно-правовими документами :

- наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що профілактика, діагностика і лікування онкологічних захворювань належить до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я України;

- постановою Кабінету Міністрів України (далі - КМУ) від 27.12.2022 №1464 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році», зокрема, змістом глави 21 «Лікування та супровід дорослих і дітей з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах», що гарантує забезпечення лікування таким хворим;

- розпорядженням КМУ від 02 серпня 2024 р. №730-р «Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року».

На ринку України генеричні лікарські засоби брентуксимабу ведотин відсутні.

Брентуксимабу ведотин не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines).

Епідеміологічні показники щодо поширеності, захворюваності та смертності від системної анапластичної великоклітинної лімфони в Україні

Зазначимо, що окремої статистики щодо пацієнтів з САВЛ не ведеться, тому усі розрахунки щодо кількості пацієнтів із САВЛ в Україні є орієнтовними. Разом з тим, розрахунки заявника базуються на літературних міжнародних даних щодо кількості пацієнтів із САВЛ у структурі неходжкінських лімфом, дані щодо кількості пацієнтів з неходжкінськими лімфомами є у Національному канцер-реєстрі України та Центрі громадського здоров'я МОЗ України. Тому розраховану заявником на підставі вищезазначених даних кількість у 44 пацієнти можна брати

до уваги.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Боротьба з онкологічними захворюваннями належить до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 28.11.2024, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних міжнародних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних високої якості, а також, беручи до уваги популяцію пацієнтів з САВЛ в Україні та невизначеність щодо економічної ефективності заявленої інтервенції, рекомендовано включити лікарський засіб Адцетрис (брентуксимабу ведотин) за показанням лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (САВЛ), позитивною або негативною за геном кінази анапластичної лімфоми (ALK+ або ALK-) у комбінації з хіміотерапією (циклофосфамід (С), доксорубіцин (Н) та преднізолон (Р), СНР) до переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) регіональних цільових програм з охорони здоров'я на умовах укладення договорів керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії звіту з рекомендаціями.

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