

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
акалабрутиніб

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: 26.05.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 26.05.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

КАЛКВЕНС® – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг по 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 7 блістерів у картонній коробці; по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці;

РП UA/19138/02/01, термін дії необмежений з 23.12.2021 по 23.12.2026.

Виробник – АстраЗенека АБ (виробництво, контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії; контроль якості), Швеція.

Заявник – АСТРАЗЕНЕКА АБ, Швеція.

2) торговельна назва лікарського засобу:

КАЛКВЕНС

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Акалабрутиніб/acalabrutinib

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

діюча речовина: акалабрутинібу малеат (acalabrutinib maleate);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 129 мг акалабрутинібу малеату, що еквівалентно 100 мг акалабрутинібу;

допоміжні речовини: маніт, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію стеарилфумарат; покриття таблетки: гіпромелоза, коповідон, титану діоксид, макрогол 3350, тригліцериди середнього ланцюга, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

5) форма випуску:

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, по 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Цей лікарський засіб має призначатися і застосовуватися лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

Дозування

Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин.

Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйняттого токсичного ефекту.

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

КАЛКВЕНС - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, по 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою;

РП UA/19138/02/01, термін дії необмежений з 23.12.2021 по 23.12.2026.

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

Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Акалабрутиніб. Код АТХ L01EL02.

Механізм дії. Акалабрутиніб – це селективний низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази Брутона (ТКБ). ТКБ є сигнальною молекулою антигенних рецепторів В-клітин (ВКР) та рецептора цитокінів. У В-клітинах передача сигналів за допомогою ТКБ сприяє виживанню та проліферації В-клітин і необхідна для клітинної адгезії, міграції та хемотаксису.

Акалабрутиніб та його активний метаболіт АСР-5862 формують ковалентний зв'язок із цистеїновим залишком в активному центрі ТКБ, що призводить до необоротної інактивації ТКБ з мінімальними нецільовими взаємодіями.

Було виявлено, що таблетки Калквенс та капсули Калквенс є біоеквівалентними. Таблетки Калквенс містять акалабрутинібу малеат, сольову форму акалабрутинібу, яка демонструє вищу розчинність при високому рівні рН, ніж основа акалабрутинібу, що є діючою речовиною капсул Калквенс. Таким чином, таблетки Калквенс мають кращу абсорбцію в поєднанні з лікарськими засобами, що знижують кислотність шлункового соку.

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

Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (далі – ХЛЛ), які отримали принаймні один курс терапії.

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

Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ.

Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із ХЛЛ, які отримали принаймні один курс 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, уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зазначає, що відповідно до Стратегії розвитку системи охорони здоров'я на період до 2030 року, схваленої розпорядженням КМУ від 17 січня 2025 р. №34-р неінфекційні хвороби є основним викликом для здоров'я населення України – 9 із 10 основних причин передчасної смерті та 84 відсотки усіх річних смертей є наслідком тягаря неінфекційних хвороб. Найбільшою часткою смертності, спричиненої неінфекційними хворобами, є серцево-судинні захворювання та новоутворення³.

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”⁴ 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.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

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 Стратегія розвитку системи охорони здоров'я на період до 2030 року, схвалена розпорядженням КМУ від 17 січня 2025 р. № 34-р. <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhvalennia-strategii-rozvytku-systemy-okhorony-zdorovia-na-period-do-2030-roku-ta-zatverdzhennia-operatsiinoho-planu-zakhodiv-z-ii-realizatsii-u-20252027-rokakh-34r-170125>

⁴ 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>

ХЛЛ – злоякісне лімфопроліферативне захворювання, яке характеризується прогресуючим накопиченням фенотипів зрілих злоякісних В-лімфоцитів в кістковому мозку, периферичній крові і вторинних лімфоїдних органах. За клінічним перебігом ХЛЛ є гетерогенним захворюванням та найпоширенішим видом лейкозу в осіб старшої вікової групи (середній вік встановлення діагнозу 72 роки і лише 10% пацієнтів віком <55 років), захворюваність яких становить 4,2 на 100 тис. на рік⁵.

Діагноз ХЛЛ встановлюється на основі морфологічного дослідження лімфоцитів периферичної крові, наявності циркулюючих клональних В-клітин у кількості більше $5 \times 10^9/\text{л}$, що зберігається протягом більше 2 місяців, та імунофенотипування клітин периферичної крові в закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування. У випадках прогресування захворювання, коли відсутні показання для продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболення, а також симптоматичного лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги: «Хронічний лімфоїдний лейкоз», затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 року № 1635 (далі – Уніфікований клінічний протокол)⁶.

З метою залученості пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтами із ХЛЛ, уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Благодійного фонду «Пацієнти України» та отримано результати опитування від Благодійного фонду пацієнтів «Крапля крові». В результаті опитування, пацієнти відмічають, що ХЛЛ сильно впливає на фізичну активність, звичайну діяльність, біль та дискомфорт, тривогу та депресію, рівень витрат, оскільки, на думку пацієнтів, витрати на терапію є дуже високими. Також пацієнти зазначають, що існує незадоволена потреба у закупівлі дороговартісних лікарських засобів для лікування ХЛЛ або хоча б часткове покриття витрат, адже пацієнти змушені боротись не лише з хворобою, а й з такими чинниками, як пошук життєво необхідних лікарських засобів.

В Уніфікованому клінічному протоколі зазначено, що захворюваність на ХЛЛ за різними оцінками складає від 2,5 до 4,5 на 100 тис. населення на рік у осіб віком до 60 років. Після 60 років – до 20 на 100 тис. населення на рік. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України у 2020 році в Україні зареєстровано 1045 нових підтверджених випадків ХЛЛ (582 у чоловіків, 463 у жінок). Показник захворюваності на ХЛЛ склав 2,71 випадків на 100 тис. населення. На початок 2020 року з діагнозом ХЛЛ на онкологічному обліку перебувало 10169 пацієнтів⁷.

Для оцінки популяції, що буде потребувати лікування заявленим лікарським засобом, а саме дорослих пацієнтів із ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії, заявником проведено аналіз кількості пацієнтів з ХЛЛ за даними

⁵ <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-205685-hronichnij-limfolejkkoz-klinichni-rekomendatsiyi-esmo-2020-r>

⁶ Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз»

⁷ Національний канцер-реєстр України, <http://www.ncru.inf.ua/>

показників діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних Державних установ Національної академії медичних наук України (ДУ НАМН України) в 2019, 2020 та 2022 роках (далі – Показники гематологічної служби) та даними Благодійного фонду пацієнтів “Крапля крові” (далі – БФ “Крапля крові”). Оскільки, відповідно до даних БФ “Крапля крові” кількість пацієнтів рефрактерних/резистентних до першої лінії терапії – 183 особи, а під наглядом перебуває 7347 хворих з ХЛЛ, заявником було зроблено припущення, що частка пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ буде 2,5% (183/7347). Для прогнозування кількості пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ заявником було застосовано частку 2,5% до кількості пацієнтів з ХЛЛ за даними Показників гематологічної служби у 2019, 2020 та 2022 роках та проведено регресійний аналіз отриманих даних.

Заявником зазначено, що дані 2022 року мають суттєві обмеження, оскільки значне переміщення населення об’єктивно погіршило облік пацієнтів. Крім того, відсутні дані за 2022 рік із Запорізької та Київської областей, на додаток до тимчасово окупованих територій.

Отже, за результатом розрахунку потреби встановлено, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб становить від [REDACTED] до [REDACTED] пацієнтів (в середньому [REDACTED] пацієнтів на рік) на 2024 – 2028 роки.

Заявником також зазначено, що дані щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб є конфіденційними, оскільки є результатом пошукової та експертної роботи співробітників компанії, що базується на аналізі багатьох джерел інформації, проведенні опитування фахівців закладів охорони здоров’я та узагальнення результатів.

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

Регресійний аналіз для прогнозування загальної кількості пацієнтів з ХЛЛ проведений заявником за допомогою лінійної регресії з урахуванням Показників гематологічної служби за 2019 рік (кількість пацієнтів з ХЛЛ становила 10018 пацієнтів), 2020 рік (кількість пацієнтів з ХЛЛ становила 10169 пацієнтів) та 2022 рік (кількість пацієнтів з ХЛЛ становила 8936 пацієнтів). При зверненні уповноваженого органу до профільних закладів охорони здоров’я спеціалісти ДНП “Національний інститут раку” зазначили, що в 2023 році в Україні на обліку перебувало 10169, а в рік виявляється більше 1000 нових випадків. Спеціалісти КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради” відмітили, що поширеність складає близько 10200 пацієнтів з ХЛЛ на обліку в Україні, що є послідовним з загальною кількістю пацієнтів з ХЛЛ за 2019 та 2020 роки.

Таким чином, уповноважений орган погоджується з заявником, що дані за 2022 рік мають суттєві обмеження, проте зазначає, що при видаленні значень за 2022 рік, тобто усунення статистичного викиду, крива лінійної регресії буде

відрізнятися від кривої побудованої заявником та з більшою вірогідністю відображатиме реальну кількість пацієнтів.

Отже, враховуючи вищезазначене кількість пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб ймовірно не буде зменшуватись як розраховано заявником, а буде сталою протягом наступних років у випадку не врахування даних 2022 року, що створюють обмеження при проведенні регресійного аналізу.

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 вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти із ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії;

Втручання (I, intervention) - монотерапія акалабрутинібом перорально у дозі 100 мг двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг);

Компаратор (C, comparator) - бендамустин+ритуксимаб;

Кінцеві точки (O, outcomes):

- виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS);
- загальна виживаність (overall survival, OS);
- побічні реакції (adverse event, AE).

При обґрунтуванні вибору компаратора, а саме схеми бендамустин+ритуксимаб заявником зазначено наступне:

- наявність рекомендацій відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу⁸;
- відповідно до опитування заявником лікарів-гематологів щодо орієнтовної частоти застосування схем хіміотерапії у пацієнтів з ХЛЛ в КНП “Київська міська клінічна лікарня №9”, ДП “Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України”, КНП “Міська клінічна лікарня №4” Дніпровської міської ради, КНП “Запорізька обласна клінічна лікарня”, КП “Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського”, КНП “Харківський обласний центр онкології” встановлено, що середній вік пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ становить 68 років, а найбільшу частоту застосування у пацієнтів з ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії займає схема бендамустин+ритуксимаб [REDACTED] (конфіденційно);

- наявність лікарських засобів бендамустину та ритуксимабу в централізованих закупівлях ДП «Медичні закупівлі України».

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:

- лікарські засоби бендамустин та ритуксимаб включені до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету

⁸ Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз»

Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі - Національний перелік)⁹ за показанням для лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії;

- лікарські засоби бендамустин та ритуксимаб включені 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. № 216¹⁰ за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих»;

- з метою аналізу реальної клінічної практики в Україні, уповноваженим органом надіслано листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо схем терапій, які найбільш часто призначаються в реальній клінічній практиці України та забезпечуються за кошти державного бюджету для лікування пацієнтів з ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії, тобто пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ХЛЛ. Фахівці КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова Вінницької обласної ради" зазначили, що такими схемами є флударабін+ритуксимаб, бендамустин+ритуксимаб, хлорамбуцил+ ритуксимаб, спеціалісти КНП "Тернопільська обласна клінічна лікарня" відмітили, що такими є ритуксимаб-вмісні режими.

Отже, враховуючи вищезазначене, вибір компаратора, а саме - схеми бендамустин+ритуксимаб, є прийнятним та обґрунтованим для визначеної цільової популяції в Україні.

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

За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень та повнотекстової вичитки заявником було відібрано дослідження ASCEND (NCT02970318)¹¹, що описане в 3 публікаціях:

- P. Ghia et al., 2020. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, 2020, (далі – Ghia et al., 2020)¹²;

- W. Jurczak et al., 2021. Three-Year follow-up of the ascend trial: acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib or bendamustine in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia, 2021, (далі – W. Jurczak et al., 2021)¹³;

⁹ Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 "Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення" <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹⁰ 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>

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02970318>

¹² ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia / P. Ghia et al. Journal of clinical oncology. 2020. Vol. 38, no. 25. P. 2849–2861. URL: <https://doi.org/10.1200/jco.19.03355>, <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.03355>

¹³ Three-Year follow-up of the ascend trial: acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib or bendamustine in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia / W. Jurczak et al. Blood. 2021. Vol. 138, Supplement 1. P. 393. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146570>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121023879>

- P. Ghia et al., 2022. Acalabrutinib versus investigator's choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final ASCEND trial results, (далі – Ghia et al., 2022)¹⁴.

Дослідження ASCEND III фази було рандомізованим (1:1), багатоцентровим, відкритим дослідженням із стратифікацією за делецією в хромосомі 17p (за наявністю або відсутністю), функціональним статусом Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 або 1 проти 2) та кількістю отриманих курсів терапії (1–3 проти ≥ 4).

Пацієнти з групи лікування отримували акалабрутиніб (N=155) перорально до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. В групі контролю на вибір дослідника (англ. investigator choice) пацієнти отримували комбінацію іделалісіб з ритуксимабом (N=119) або комбінацію бендамустин з ритуксимабом (N=36).

Критеріями включення були пацієнти віком ≥ 18 років, які мали ХЛЛ та раніше отримували принаймні одну системну терапію. Пацієнти були зобов'язані мати статус ECOG ≤ 2 і адекватну гематологічну, печінкову та ниркову функцію. Пацієнти з серйозними серцево-судинними захворюваннями та ті, хто раніше лікувався інгібіторами ТКБ (тирозинкіназа Брутона, англ. Bruton's tyrosine kinase), PI3K (фосфатидилінозитол-3-кіназа, англ. phosphoinositide 3-kinase), SYK (тирозинкіназа селезінки, англ. spleen tyrosine kinase), або BCL-2 (протеїн В-клітинної лімфоми 2, англ. B-cell lymphoma 2) були виключені. Супутнє лікування варфарином або еквівалентними антагоністами вітаміну К заборонено. Пацієнти, які раніше отримували лікування бендамустином, мали право на отримання бендамустину за умови тривалості попередньої відповіді ≥ 24 місяці.

Первинною кінцевою точкою була PFS оцінена незалежним наглядовим комітетом (англ. independent review committee).

Ключовими **вторинними кінцевими точками** були загальна частота відповіді (англ. overall response rate), оцінена незалежним наглядовим комітетом; OS, безпека.

За результатом первинної кінцевої точки (публікація Ghia et al., 2020, період спостереження 16,1 місяців) медіана PFS була значно довшою при застосуванні акалабрутинібу порівняно з групою контролю, що становить “медіана не досягнута” проти 16,5 місяців: HR 0,31 (95%CI 0,20-0,49); $p=0,0001$. Розрахована 12-місячна PFS становила 88% (95% CI 81%-92%) для акалабрутинібу, 68% (95% CI 58%-76%) для комбінації іделалісіб+ритуксимаб та 69% (95%CI 50%-82%) для комбінації бендамустин+ритуксимаб.

Медіана OS не була досягнута в двох групах, розрахована 12-місячна OS становила 94% (95%CI 89%-97%) для акалабрутинібу та 91% (95%CI 85%-94%) для групи контролю.

Результат оцінки PFS, що описаний в публікації W. Jurczak et al., 2021 (період спостереження 36 місяців) показав, що акалабрутиніб значно продовжував PFS

¹⁴Acalabrutinib versus investigator's choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final ASCEND trial results / P. Ghia et al. HemaSphere. 2022. Vol. 6, no. 12. P. e801. URL: <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000801>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36398134/>

порівняно з групою контролю (“медіана не досягнута” проти 16,8 місяців): HR 0,29 (95%CI 0,21-0,41), $p < 0,0001$; 36-місячна PFS становила 63% для акалабрутинібу проти 21% для групи контролю. Схожа PFS була для акалабрутинібу порівняно з комбінацією бендамустин+ритуксимаб, адже медіана не була досягнута проти 18,6 місяців, відповідно: HR 0,25; $p < 0,0001$.

Медіана OS не була досягнута в двох групах, розрахована 36-місячна OS становила 80% для акалабрутинібу та 73% для групи контролю.

За результатом аналізу PFS, що описаний в публікації *Ghia et al., 2022* (середній період спостереження 46,5 місяців для акалабрутинібу та 43,3 місяця для групи контролю), акалабрутиніб значно подовжив PFS порівняно з групою контролю (“медіана не досягнута” проти 16,8 місяців; $p < 0,001$). Показники PFS за 42 місяці становили 62% для акалабрутинібу проти 19% для групи контролю.

Монотерапія акалабрутинібом порівняно з комбінацією бендамустин+ритуксимаб значно подовжувала PFS (медіана не досягнута проти 18,6 місяців): HR 0,24 (95%CI 0,16-0,38), $p < 0,001$. Показники PFS на 42 місяці становили 62% для акалабрутинібу проти 5% для комбінації бендамустин+ритуксимаб.

Медіана OS не була досягнута в обох групах: HR 0,69 (95%CI 0,46-1,04) $p = 0,078$. Показники OS через 42 місяці становили 78% для акалабрутинібу проти 65% у групі контролю. В групі акалабрутинібу 26% пацієнтів ($n=41$), а у групі контролю 35% (41 пацієнт в групі іделалісиб+ритуксимаб та 13 пацієнтів з групи бендамустин+ритуксимаб) померли.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження ASCEND (публікації *Ghia et al., 2020*, *W. Jurczak et al., 2021*, *Ghia et al., 2022*) за листом оцінки SIGN 50 та встановлено високу методологічну якість.

Також заявником зазначено, що одним із обмежень дослідження ASCEND є високий відсоток пацієнтів (52%), які перейшли з групи контролю в групу акалабрутинібу при прогресуванні. Оскільки не було цензурування для аналізу OS, можливість виявлення відмінностей в OS між групами лікування було обмежено.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу представлено за даними інструкції для медичного застосування лікарського засобу акалабрутиніб та дослідження ASCEND (публікації *Ghia et al., 2020*, *W. Jurczak et al., 2021*, *Ghia et al., 2022*).

Заявником зазначено, що профіль безпеки акалабрутинібу в публікації *Ghia et al., 2022* узгоджувався з результатами безпеки, що описані в публікаціях *Ghia et al., 2020* та *W. Jurczak et al., 2021*.

Середня тривалість лікування становила 44,2 місяця (публікація *Ghia et al., 2022*) при застосуванні акалабрутинібу, 11,5 місяців для іделалісибу та 5,6 місяців для бендамустину. Побічні ефекти будь-якого ступеня, що виникають у 20% пацієнтів були нейтропенія, головний біль, діарея та інфекція верхніх дихальних шляхів в групі акалабрутинібу; нейтропенія, втома, реакції, пов’язані з інфузією, і нудота в групі бендамустин+ритуксимаб.

Побічні реакції ≥ 3 ступеня виникали частіше при застосуванні іделалісіб+ритуксимаб (n=108; 92%) ніж при монотерапії акалабрутинібом (n=104; 68%) або застосуванні комбінації бендамустин+ритуксимаб (n=17; 49%). Найпоширеніші побічні реакції ≥ 3 ступеня (частота $\geq 10\%$) у 154 пацієнтів, які отримували монотерапію акалабрутинібом були нейтропенія (n=29; 19%), анемія (n=20; 13%) та пневмонія (n=15; 10%). У 35 пацієнтів, які отримували бендамустин+ритуксимаб, найпоширенішою побічною реакцією ≥ 3 ступеня була нейтропенія (n=11; 31%).

Серйозні побічні реакції частіше виникали при застосуванні акалабрутинібу (n=70; 45%), аніж при застосуванні бендамустин+ритуксимаб (n=9; 26%). Серйозні побічні реакції будь-якого ступеня, що виникали у 5 або більше пацієнтів, які отримували акалабрутиніб були пневмонія (n=14; 9%), пневмонія COVID-19 (n=6; 4%) та гарячка (n=5; 3%). В групі бендамустин+ритуксимаб не було випадків серйозних побічних реакцій будь-якого ступеня у 5 і більше пацієнтів.

Побічні реакції призвели до зниження дози у 10 із 154 пацієнтів (6%), які отримували акалабрутиніб та у 5 із 35 пацієнтів (14%), які отримували бендамустин+ритуксимаб.

Найбільш часті побічні реакції в $\geq 10\%$ (будь якого ступеня) чи $\geq 5\%$ (ступінь ≥ 5) та побічні реакції, які представляють клінічний інтерес представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Найбільш часті побічні реакції в $\geq 10\%$ (будь якого ступеня) чи $\geq 5\%$ (ступінь ≥ 3) та побічні реакції, які представляють клінічний інтерес

Побічна реакція	Акалабрутиніб (n=154)		Бендамустин+ритуксимаб (n=35)	
	Будь - якого ступеня	ступінь ≥ 3	Будь - якого ступеня	ступінь ≥ 3
Найбільш часті побічні реакції в $\geq 10\%$ (будь якого ступеня) чи $\geq 5\%$ (ступінь ≥ 3)				
Нейтропенія	37 (24%)	29 (19%)	12 (34%)	11 (31%)
Головна біль	36 (23%)	1 (1%)	0	0
Діарея	33 (21%)	3 (2%)	5 (14%)	0
Інфекції верхніх дихальних шляхів	31 (20%)	3 (2%)	4 (11%)	1 (3%)
Пневмонія	30 (19%)	15 (10%)	2 (6%)	1 (3%)
Анемія	27 (18%)	20 (13%)	4 (11%)	3 (9%)
Артралгія	20 (13%)	2 (1%)	1 (3%)	0
Тромбоцитопенія	20 (13%)	6 (4%)	5 (14%)	1 (3%)
Бронхіт	19 (12%)	2 (1%)	3 (9%)	1 (3%)
Побічні реакції, які представляють клінічний інтерес				
Фібриляція/тріпотіння передсердь	12 (8)	2 (1)	1 (3)	1 (3)
Кровотечі	47 (31)	4 (3)	2 (6)	1 (3)
Гіпертензія	12 (8)	7 (5)	0	0
Синдром лізису пухлин	1 (1)	1 (1)	0	0

Уповноваженим органом проаналізовано дослідження ASCEND (публікації Ghia et al., 2020, W. Jurczak et al., 2021, Ghia et al., 2022), що представлено в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

У групі контролю дослідження ASCEND пацієнти отримували або комбінацію бендамустину з ритуксимабом або комбінацію іделалісиб з ритуксимабом на вибір дослідника. В дослідженні ASCEND (публікації Ghia et al., 2020, W. Jurczak et al., 2021, Ghia et al., 2022) із 155 пацієнтів, що були включені в групу контролю, лише 36 пацієнтів отримували комбінацію бендамустин з ритуксимабом, що є визначеним компаратором в досьє, а 119 пацієнтів отримували комбінацію іделалісиб з ритуксимабом (іделалісиб на момент проведення державної ОМТ в Україні не зареєстровано).

В наданих заявником матеріалах не зазначені критерії, за якими дослідники призначали пацієнтам групи контролю одну із схем лікування, за винятком того, що пацієнти, які раніше отримували лікування бендамустином з приводу ХЛЛ, мали право на отримання бендамустину в рамках дослідження ASCEND за умови, що тривалість попередньої відповіді на бендамустин становила ≥ 24 місяці. Відповідно до початкових характеристик пацієнтів, включених в дослідження ASCEND, 30,5 % пацієнтів в обох групах лікування попередньо отримували бендамустин. Відповідно до критеріїв включення дослідження ASCEND пацієнти повинні були мати діагноз CD20+ ХЛЛ та отримати принаймні 1 попередню системну терапію ХЛЛ, але без обмеження щодо наявності або відсутності *del(17p)*/мутації TP53. Також з протоколу дослідження ASCEND відомо, що на момент планування дослідження ASCEND чинні версії настанови NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендували хіміоімунотерапію, включаючи бендамустин/ритуксимаб, як третю лінію лікування рецидивуючого та рефрактерного ХЛЛ, але не рекомендують її пацієнтам з *del(17p)*. Настановою ESMO (European Society for Medical Oncology) також не рекомендовано бендамустин+ритуксимаб пацієнтам з *del(17p)* або мутацією TP53. Варто зазначити, що згідно чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги: “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 року № 1635¹⁵ та актуальних міжнародних клінічних рекомендацій акалабрутиніб рекомендований для лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ незалежно від наявності або відсутності *del(17p)*/мутації TP53.

Як було зазначено вище, в дослідженні ASCEND (публікації Ghia et al., 2020, W. Jurczak et al., 2021, Ghia et al., 2022) із 155 пацієнтів, що були включені в групу контролю, лише 36 пацієнтів отримували комбінацію бендамустин з ритуксимабом. Таким чином, на думку уповноваженого органу, пацієнти групи контролю, які отримували комбінацію бендамустину з ритуксимабом, яка є визначеним компаратором в досьє, мали ХЛЛ без *del(17p)* або мутації TP53, на відміну від групи акалабрутинібу (18 % пацієнтів з *del(17p)* та 26 % - з мутацією

¹⁵Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз» https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpmdd_hll.pdf

TP53), але яка кількість з цих пацієнтів отримувала попередньо для лікування ХЛЛ бендамустин з ритуксимабом є невідомою.

Первинною кінцевою точкою була PFS оцінена незалежним наглядовим комітетом, а PFS оцінена дослідниками була визначена як вторинна кінцева точка. Відповідно до протоколу дослідження ASCEND попередньо визначений проміжний аналіз був запланований, коли відбулося приблизно 79 подій PFS, оцінених незалежним наглядовим комітетом (тобто 67% запланованих подій для остаточного аналізу) та зазначено, що при умові виконання критерію ефективності аналіз може бути зупинено і відповідно проміжний аналіз ефективності буде остаточним. В публікації Ghia et al., 2020 авторами зазначено, що 1 травня 2019 року незалежний комітет з моніторингу даних переглянув проміжний аналіз і підтвердив, що задану статистичну межу ранньої ефективності було перетнуто. Згодом було проведено формальне статистичне тестування обраних вторинних кінцевих точок ефективності відповідно до попередньо визначеного ієрархічного підходу.

На момент завершення збору даних для проміжного аналізу (15 січня 2019 року, Ghia et al., 2020) після медіанного періоду спостереження 16,1 місяця (діапазон 0,03–22,4) у пацієнтів, які отримували монотерапію акалабрутинібом, була значно довша PFS, ніж у всіх пацієнтів групи контролю (медіана, не досягнуто (англ. not reached, NR) проти 16,5 місяців (95% CI від 14,0 до 17,1 місяців), що оцінювалося незалежним наглядовим комітетом (первинна кінцева точка). Відносно зниження ризику прогресування захворювання або смерті становило 69% при монотерапії акалабрутинібом: HR 0,31 (95%CI 0,20-0,49); $p=0,0001$. У post hoc аналізі, в групі контролю, де терапія була за вибором дослідника, медіана PFS становила 15,8 та 16,9 місяців для пацієнтів, які отримували іделалісіб+ритуксимаб та бендамустин+ритуксимаб, відповідно. Відносно зниження ризику прогресування захворювання або смерті становило 64% при монотерапії акалабрутинібом порівняно з терапією бендамустином в комбінації з ритуксимабом, що є визначеним компаратором в досьє (HR 0,36; 95% CI 0,19-0,69, $p<0,0001$), що свідчить про суттєве та статистично значиме покращення PFS. Варто зазначити, що значно менша кількість пацієнтів, які приймали бендамустин в комбінації з ритуксимабом (36 пацієнтів зі 155 всіх пацієнтів групи контролю) знижує точність і потужність оцінки результатів, що проявляється у збільшенні довірчих інтервалів, проте перевага акалабрутинібу зберігається і цей результат є співставним з порівнянням акалабрутинібу з усією групою контролю.

В подальшому аналіз PFS як вторинної кінцевої точки проводився дослідниками за такими ж критеріями як проводилась оцінка PFS незалежним наглядовим комітетом (критеріями Міжнародного семінару з хронічної лімфоцитарної лейкемії (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL 2008).

За результатом аналізу вторинної кінцевої точки акалабрутиніб подовжував PFS оцінену дослідником порівняно з комбінацією бендамустин+ритуксимаб через

42 місяці спостереження: HR 0,24 (95%CI 0,16-0,38), $p < 0,001$ (публікація Ghia et al., 2022). Не дивлячись на те, що PFS оцінена дослідником є вторинною кінцевою точкою, відсутність оцінки PFS незалежним наглядовим комітетом через 42 місяці при порівнянні акалабрутинібу з комбінацією бендамустин з ритуксимабом на думку уповноваженого органу не є фактором впливу на оцінку результату, оскільки оцінка PFS, як вторинної кінцевої точки, проводилася за однаковими критеріями з оцінкою первинної кінцевої точки і різниця за PFS залишається статистично значимою із клінічною перевагою застосування акалабрутинібу.

Щодо оцінки OS, результати представлені для порівняння акалабрутинібу з усією групою контролю, окремо порівняння OS для акалабрутинібу та бендамустину в комбінації з ритуксимабом в наданих заявником матеріалах (публікаціях Ghia et al., 2020, W. Jurczak et al., 2021, Ghia et al., 2022, окрім фармакоеконімічної моделі, де були використані індивідуальні дані пацієнтів PLD) немає.

Відповідно до протоколу дослідження ASCEND аналіз OS проводився протягом всього періоду спостереження, тобто включав основний період спостереження (англ. main study period) та період кросоверу (англ. crossover study period). Після підтвердження прогресування захворювання пацієнти з групи контролю могли переходити на лікування акалабрутинібом.

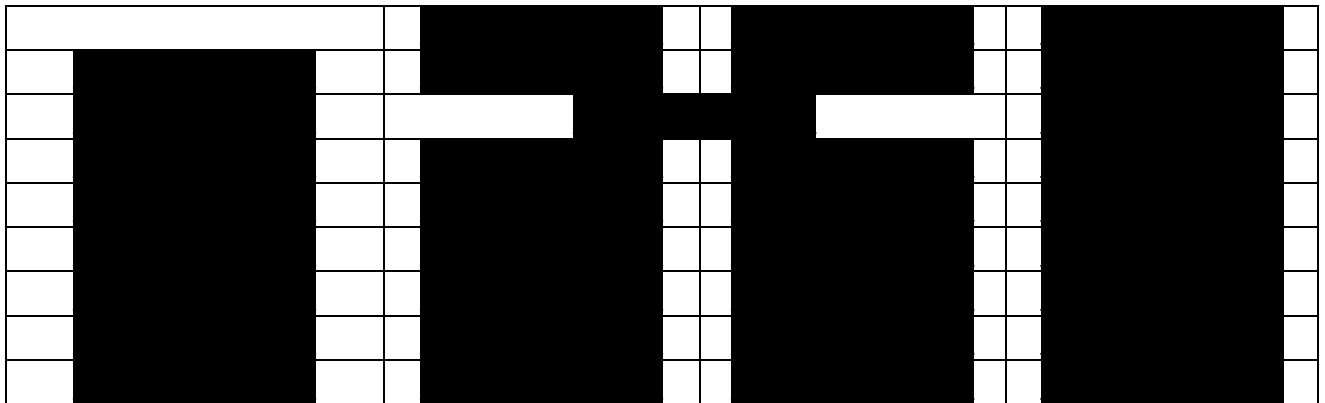
На момент зрізу даних за період спостереження 16,1 місяців (публікація Ghia et al., 2020) 35 пацієнтів (23%) з групи контролю перейшли на лікування акалабрутинібом. Результати аналізу OS (включав основний період спостереження та період кросоверу) показали, що медіани OS не були досягнуті в обох групах: HR=0,84 (95% CI, 0,42 - 1,66), що може свідчити про те, що більшість пацієнтів в обох групах дослідження залишились живими. На думку уповноваженого органу це пов'язано з тим, що загалом для ХЛЛ це є коротким періодом спостереження виживаності, оскільки за даними уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги: "Хронічний лімфоїдний лейкоз", затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 року № 1635 10-річна виживаність у пацієнтів з ХЛЛ є однаковою як при відстроченому, так і невідкладному лікуванні.

Відповідно до даних технічного звіту фармакоеконімічної моделі, що був заявником додатково наданий на запит уповноваженого органу, [REDACTED]

[REDACTED]

Таблиця 2. [REDACTED]

[REDACTED]



На момент аналізу OS через 42 місяці спостереження 52% пацієнтів з групи контролю отримували лікування акалабрутинібом. Результати аналізу OS за 42 місяці спостереження (публікація Ghia et al., 2022) показали, що медіана OS також не була досягнута в обох групах: HR 0,69 (95%CI 0,46-1,04), $p=0,078$, в групі акалабрутинібу та групі контролю залишились живими через 42 місяців спостереження 78% та 65% відповідно. Незважаючи на перехід 52 % пацієнтів групи контролю на лікування акалабрутинібом при аналізі OS через 42 місяці спостереження правила цензурування не були застосовані, тому можливість виявлення відмінностей між групами порівняння є обмеженою. Проте результати свідчать, що застосування акалабрутинібу може зменшити ризик смертності на 31% в порівнянні з групою контролю, хоча статистично значуще зниження ризику смертності не доведено.

Уповноважений орган відмічає, що для побудови фармакоекономічної моделі використано індивідуальні дані пацієнтів за кривими Каплана-Майєра для акалабрутинібу, що обмежуються періодом 22,4 місяці, а для бендамустину + ритуксимабу - близько 20 місяців (19,8 місяців для PFS і 20,8 для OS), тобто не були використані найновіші релевантні дані клінічної ефективності.

За результатом аналізу профілю безпеки акалабрутинібу в дослідженні ASCEND встановлено, що загалом він є не гіршим за профіль безпеки комбінації бендамустин+ритуксимаб щодо найбільш частих побічних реакцій в $\geq 10\%$ (будь якого ступеня) чи $\geq 5\%$ (ступінь ≥ 3). Побічні реакції, які представляють клінічний інтерес, зокрема фібриляція/тріпотіння передсердь, кровотечі та гіпертензія частіше виникали у пацієнтів групи акалабрутинібу. В той же час, варто відмітити, що доза бендамустину згідно з протоколом дослідження ASCEND становила 70 мг/м^2 , а відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу рекомендована доза бендамустину у комбінації з ритуксимабом становить 90 мг/м^2 , тому профіль безпеки акалабрутинібу при порівнянні з даною комбінацією може відрізнятись у пацієнтів України.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження ASCEND (публікації Ghia et al., 2020, W. Jurczak et al., 2021, Ghia et al., 2022) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження вивчає ефективність

та безпеку застосування акалабрутинібу порівняно із ритуксимабом у комбінації з іделалісибом або бендамустином у пацієнтів з ХЛЛ, які раніше отримували лікування, рандомізація у співвідношенні 1:1 була проведена за допомогою інтерактивної системи голосової/веб-відповіді, дослідження було багатоцентровим, відкритим. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів групи лікування та контролю (вибір дослідника) були схожими на початку дослідження, результати представлені за усіма визначеними кінцевими точками. В той же час, враховуючи дизайн дослідження (відкрите) уповноваженим органом встановлено прийнятну методологічну якість дослідження за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи.

Варто звернути увагу, що за даними реєстру клінічних випробовувань ClinicalTrials.gov дослідження ASCEND (NCT02970318) активне, з розрахованою датою завершення 01.10.2027 року.

Отже, за результатом аналізу первинної кінцевої точки, а саме PFS оціненої незалежним наглядовим комітетом (період спостереження 16,1 місяці, публікація Ghia et al., 2020) встановлено, що акалабрутиніб подовжував PFS порівняно з комбінацією бендамустин+ритуксимаб: HR 0,36 (95% CI 0,19-0,69, $p<0,0001$), ці результати є співставним з порівнянням акалабрутинібу з усією групою контролю: HR 0,31 (95%CI 0,20-0,49); $p=0,0001$. Відповідно до останніх опублікованих даних за період спостереження 42 місяці PFS залишається статистично значимою із клінічною перевагою застосування акалабрутинібу: HR 0,24 (95%CI 0,16-0,38), $p<0,001$.

Щодо аналізу OS, то результати наявні лише при порівнянні акалабрутинібу із групою контролю (пацієнти, які отримували як комбінацію бендамустин з ритуксимабом, так і комбінацію іделалісиб з ритуксимабом) та протягом всього періоду спостереження (аналіз OS включав основний період спостереження та період кросоверу). Результати аналізу OS за період спостереження 42 місяці свідчать про наявність переваги акалабрутинібу порівняно з групою контролю: HR 0,69 (95%CI 0,46-1,04), $p=0,078$, хоча статистично значуща різниця відсутня, застосування акалабрутинібу може зменшити ризик смертності на 31% в порівнянні з групою контролю.

Акалабрутиніб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)**¹⁶.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України акалабрутиніб не включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)¹⁷.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁸ наявний уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги: “Хронічний лімфоїдний лейкоз”,

¹⁶ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

¹⁷ <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>

¹⁸ <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-limfoydnyj-lejkoz/>

затверджений наказом МОЗ від 09.09.2022 року № 1635¹⁹, де наявна рекомендація щодо застосування акалабрутинібу для лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ (таблиця 3).

Таблиця 3. Схеми, що застосовуються для лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми, що застосовуються для лікування
Пізній рецидив (≥3 років), відсутня del(17p)/мутація TP53	Повторити терапію першої лінії або замінити на: ібрутиніб / акалабрутиніб; венетоклак + ритуксимаб (пріоритетна схема, якщо попередньою схемою був ібрутиніб); хіміотерапія (ХІТ) (але не рекомендовано повторювати FCR (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб)). Альтернативні схеми: леналідомід ± R (ритуксимаб), BR (бендамустин+ритуксимаб), Clb + R (хлорамбуцил+ритуксимаб), CVP ± R (циклофосфамід, вінкрестин, преднізолон+ритуксимаб), FCR (якщо не застосовували в першій лінії), HDMP + R (метилпреднізолон+ритуксимаб), R (ритуксимаб).
Ранній рецидив (<3 років), відсутня del(17p)/мутація TP53	Ібрутиніб / акалабрутиніб; венетоклак + ритуксимаб (пріоритетна схема, якщо попередньою схемою був ібрутиніб); венетоклак в монорежимі (після ХІТ або ібрутинібу). Альтернативні схеми: леналідомід ± R, BR, Clb + R, CVP ± R, FCR (якщо не застосовували в першій лінії), HDMP+R.
Наявні del(17p)/мутація TP53, незалежно від тривалості ремісії	Ібрутиніб / акалабрутиніб; венетоклак + ритуксимаб (пріоритетна схема, якщо попередньою схемою був ібрутиніб); венетоклак в монорежимі (після ХІТ або ібрутинібу). Альтернативні схеми: леналідомід ± R, HDMP + R. Розглянути АллоТГСК для пацієнтів зі збереженим соматичним статусом.

У досьє представлені наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн** в яких згадується акалабрутиніб як лікарський засіб для лікування дорослих пацієнтів із ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії:

1. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі: Хронічна лімфоцитарна лейкемія/Лімфома з малих лімфоцитів (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2025 - Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma)²⁰.

Для пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ без del(17p) або порушенням TP53 (делеції та/або мутації) рекомендовано:

Режими, яким варто віддавати перевагу:

¹⁹Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз» https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpm_d_hll.pdf

²⁰ Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі: Хронічна лімфоцитарна лейкемія/Лімфома з малих лімфоцитів, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

- акалабрутиніб (категорія 1);
- занубрутиніб (категорія 1);
- венетоклакс+обінутузумаб;
- піртобрутиніб (при резистентності чи непереносимості попередніх схем на основі ТКБ);
- *Інші рекомендовані режими:*
- ібрутиніб (категорія 1);
- венетоклакс+ритуксимаб (категорія 1);
- венетоклакс;
- ібрутиніб+венетоклакс.

Для пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ з del(17p) або порушенням TP53 (делеції та/або мутації) рекомендовано:

Режими, яким варто віддавати перевагу:

- акалабрутиніб (категорія 1);
- занубрутиніб (категорія 1);
- венетоклакс+обінутузумаб;
- венетоклакс;
- піртобрутиніб (при резистентності чи непереносимості попередніх схем на основі ТКБ).

Інші рекомендовані режими:

- ібрутиніб (категорія 1);
- венетоклакс+ритуксимаб (категорія 1);
- ібрутиніб+венетоклакс (категорія 2В).

2. Клінічні практичні рекомендації: Хронічний лімфоїдний лейкоз, Канада, 2023 (Chronic Lymphocytic Leukemia, Alberta Health Services, Clinical practical guideline LYHE- 007, Version 10)²¹.

Рекомендації щодо лікування другої та наступних лінії терапії:

1. Венетоклакс у комбінації з ритуксимабом з тривалістю терапії 2 роки є високоефективним варіантом лікування рецидивуючого/рефрактерного ХЛЛ (після попередньої хіміотерапії) і є найкращою терапією другої лінії.

2. Монотерапія ібрутинібом або акалабрутинібом призводить до тривалих ремісій у пацієнтів з рецидивом/рефрактерним ХЛЛ і є ще одним високоефективним варіантом терапії другої лінії, якому віддають перевагу пацієнти з мутацією TP53.

3. Інгібітори ТКБ другого покоління (акалабрутиніб, занубрутиніб) мають кращу переносимість та нижчий ризик виникнення побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та кровотеч порівняно з лікарськими засобами 1-го покоління (ібрутиніб). Наразі немає даних, які б підтверджували доцільність переведення пацієнтів з ібрутинібу на інгібітори ТКБ другого покоління у пацієнтів з хорошим контролем захворювання та прийнятною переносимістю.

²¹Клінічні практичні рекомендації: Хронічний лімфоїдний лейкоз, Канада, 2023, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

4. Венетоклак, як монотерапія, продемонстрував ефективність у пацієнтів, які не відповідають або не переносять ібрутиніб або іделалісіб + ритуксимаб. Пацієнти, захворювання яких прогресує на інгібіторах ТКБ, мають поганий прогноз, повинні отримувати терапію венетоклаком та/або розглянути можливість проведення клінічних досліджень та/або аlogenної ТГСК, якщо це доцільно.

5. Іделалісіб у комбінації з ритуксимабом може призвести до стійкої відповіді, але є високі ризики виникнення інфекційної токсичності та рідко застосовується в Альберті.

6. Хіміоімунотерапія (бендамустин та ритуксимаб) може розглядатися у пацієнтів, у яких не вдалося досягти успіху у всіх інших терапевтичних варіантах, особливо у тих, хто намагається перейти до лікувальної ТГСК, але вона більше не є стандартом лікування рецидивного/рефрактерного ХЛЛ.

3. Рекомендації Британського товариства гематології щодо лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії (Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, British Society for Haematology Guideline, 2022)²².

Рекомендації щодо лікування рецидивуючого/рефрактерного ХЛЛ:

1. Таргетні інгібітори тирозинкінази Брутона, ТКБ (ібрутиніб або акалабрутиніб) або інгібітори В-клітинної лімфоми-2, BCL2i (монотерапія венетоклаком або в комбінації з ритуксимабом) є лікарськими засобами вибору при рецидиві ХЛЛ. В Англії та Уельсі ібрутиніб, акалабрутиніб і венетоклак з ритуксимабом або без нього наразі схвалені та використовуються за цим показанням (ступінь рекомендацій ІВ).

2. Для пацієнтів, у яких спостерігається рецидив після тривалої терапії венетоклаком, слід розглянути можливість повторного лікування інгібіторами ТКБ (ступінь рекомендацій ІІІ) або венетоклаку залежно від тривалості PFS (ступінь рекомендацій ІІІ).

3. Пацієнтам, які мають рецидив після лікування ібрутинібом рекомендовано лікування венетоклаком або акалабрутинібом залежно від причини непереносимості (ступінь рекомендацій ІІВ).

4. Для пацієнтів у яких виник рецидив під час застосування інгібіторів тирозинкінази Брутона, ТКБ (ібрутиніб або акалабрутиніб) рекомендовано продовжити лікування поки не буде розпочато альтернативну терапію (ступінь рекомендацій ІІІ).

4. Хронічна лімфоцитарна лейкемія: клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2020. (Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)²³.

²²Рекомендації Британського товариства гематології щодо лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії, <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/guideline-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia>

²³ Хронічний лімфоцитарний лейкоз: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2020 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/pdf)

У пацієнтів з рецидивуючим ХЛЛ при наявності короткої тривалості ремісії (<36 місяців) рекомендовано:

- ібрутиніб або акалабрутиніб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- венетоклак+ритуксимаб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- монотерапія венетоклаксом (рівень доказів III, ступінь рекомендацій B);
- іделалісіб+ритуксимаб (рівень доказів III, ступінь рекомендацій B).

У пацієнтів з рецидивуючим ХЛЛ при наявності довгої тривалості ремісії (>36 місяців) рекомендовано:

- повторити терапію першої лінії (рівень доказів II, ступінь рекомендацій B);
- або
- ібрутиніб чи акалабрутиніб;
- венетоклак+ритуксимаб;
- іделалісіб+ритуксимаб;
- хіміоімунотерапія (повторення схеми флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб не рекомендується).

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

Проміжне оновлення клінічної настанови Європейського товариства медичної онкології щодо нової таргетної терапії першої лінії та при рецидивах хронічної лімфоцитарної лейкемії, 2024. (ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia)²⁴.

Лікування рецидивуючого/рефрактерного ХЛЛ:

- для рецидиву після хіміотерапії слід розглядати інгібітори ТКБ або венетоклак-ритуксимаб, залежно від супутніх захворювань, доступу та переваг;
- пацієнти з рецидивом після хіміотерапії або з пізнім рецидивом після терапії на основі венетоклаксу (венетоклак–обінутузумаб або ібрутиніб–венетоклак) і без мутації TP53 або del(17p) слід лікувати одним із наступних варіантів, залежно від терапії, яка використовується в першій лінії:

- венетоклак-ритуксимаб протягом 24 місяців (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- акалабрутиніб або занубрутиніб як безперервна терапія (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- ібрутиніб як безперервна терапія (перевага надається акалабрутинібу і занубрутинібу) (рівень доказів I, ступінь рекомендацій B);
- ібрутиніб–венетоклак (рівень доказів III, ступінь рекомендацій B).
- якщо у пацієнта спостерігається ранній рецидив (<36 місяців) після терапії на основі венетоклаксу, слід розглянути такі методи лікування:
- акалабрутиніб, занубрутиніб або ібрутиніб (надають перевагу над венетоклаксом плюс ритуксимаб) (рівень доказів II, ступінь рекомендацій B);
- венетоклак–ритуксимаб (рівень доказів II, ступінь рекомендацій B);

²⁴Проміжне оновлення клінічної настанови Європейського товариства медичної онкології щодо нової таргетної терапії першої лінії та при рецидивах хронічної лімфоцитарної лейкемії, 2024. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900747-6>

- *ібрутиніб–венетоклакс (рівень доказів III, ступінь рекомендацій B).*
 - *якщо спостерігається прогресування при застосуванні інгібіторів ТКБ, рекомендовано змінити лікування на венетоклакс-ритуксимаб (рівень доказів III, ступінь рекомендацій A), хоча пацієнти, які попередньо отримували терапію інгібіторами ТКБ, можуть мати децю гірший результат порівняно з тими, хто раніше не отримував інгібітори ТКБ;*
 - *якщо у пацієнта виникає рецидив після попереднього*
 - *лікування інгібіторами ТКБ, яке було припинено через побічні ефекти, можна розглянути можливість переходу на інший інгібітор ТКБ або повторного лікування (рівень доказів III, ступінь рекомендацій B).*

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що акалабрутиніб рекомендований для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ за даними рекомендацій Британського товариства гематології, 2022, клінічних практичних рекомендацій Канади, 2023, проміжного оновлення клінічної настанови Європейського товариства медичної онкології, 2024. Також, акалабрутиніб є препаратом вибору в незалежності від тривалості ремісії за даними клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології, 2020 та наявності чи відсутності del(17p) або порушень TP53 (делеції та/або мутації) за даними клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2024.

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 акалабрутинібу порівняно з комбінацією бендамустин+ритуксимаб у дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії, було використано метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту акалабрутиніб.

Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” обґрунтовується підтвердженими клінічними даними з дослідження ASCEND щодо продовження виживаності без прогресування і покращення якості життя у довгостроковій перспективі при застосуванні акалабрутинібу.

Модель виживаності побудована на кривих PFS та OS за індивідуальними даними пацієнтів (англ. patients level data (PLD)) з дослідження ASCEND, з тривалістю циклу, що становить 4 тижні (28 днів), та часовим горизонтом – 40 років (пожиттєвий часовий горизонт).

При верифікації фармакоекономічної моделі заявника та технічного звіту до моделі уповноваженим органом встановлено, що фармакоекономічна модель побудована на клінічних даних із періодом спостереження 22,4 місяці для акалабрутинібу, а для бендамустину + ритуксимабу - близько 20 місяців (19,8 місяців для PFS і 20,8 для OS), хоча наявні більш нові релевантні клінічні дані з

дослідження ASCEND із середнім періодом спостереження, що становив 46,5 місяців для акалабрутинібу і 45,3 місяців для терапії за вибором дослідника (група контролю), яка включає бендамустин+ритуксимаб.

Структура фармакоекономічної моделі представлена трьома станами: “без прогресування”, “прогресування” і “смерть”. Частка пацієнтів у стані “без прогресування” у часі оцінена з кривої PFS, що продемонстрована в дослідженні ASCEND. 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 для екстраполяції результатів, спостережуваних у дослідженні ASCEND, та оцінки віддалених результатів.

Вибір кривих базувався на:

- візуальній оцінці відповідності параметричних моделей до кривих Каплана-Майєра з клінічного дослідження ASCEND;
- оцінці графіків логарифму кумулятивної функції ризику;
- оцінку Байєсівського інформаційного критерію (BIC) та Інформаційного критерію Акаїке (AIC).

В базовому сценарії заявником обрано для акалабрутинібу лог-нормальний розподіл OS та PFS і для комбінації бендамустин+ритуксимаб - експоненційний розподіл для OS та розподіл Вейбула для PFS. Загальна смертність населення, яка базується на основі таблиць смертності та очікуваної тривалості життя за 2021 рік (останній обліковий період на момент розробки досьє), опублікованих на сайті Державної служби статистики України²⁵, включена у параметричну екстраполяцію OS методом конвергентних ризиків (у кожному циклі використано найвищий показник з ризику смертності від усіх причин з дослідження ASCEND або ризику загальної демографічної фонові смертності).

Результати фармакоекономічного аналізу за базовим сценарієм заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу застосування акалабрутинібу порівняно з комбінацією бендамустин+ритуксимаб за базовим сценарієм заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: акалабрутиніб. Компаратор: бендамустин+ритуксимаб. Модель Маркова було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти з ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).

²⁵ https://ukrstat.gov.ua/operativ/menu/gender/gender_dok/2022/nas/nsotj_21_ue.xls

		Часовий горизонт моделювання становить 40 років. Початковий середній вік пацієнта становить 67 років відповідно до медіани віку пацієнтів з ХЛЛ в обох групах дослідження ASCEND. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3,5% (відповідно до рекомендацій NICE). <i>Відповідно до п. 4.3.12 Настанови рекомендована ставка дисконтування в базовому фармакоекономічному аналізі становить 3% для витрат та результатів лікування (відповідно до рекомендацій BOOЗ), проте даний вхідний параметр було додатково оцінено заявником в аналізі чутливості.</i> Дані щодо ефективності та безпеки: індивідуальні дані пацієнтів (англ. patient level data (PLD)) дослідження ASCEND. <i>При верифікації фармакоекономічної моделі заявника та технічного звіту до моделі уповноваженим органом встановлено, що фармакоекономічна модель побудована на індивідуальних даних пацієнтів за кривими Каплана-Майєра для акалабрутинібу, що обмежуються періодом 22,4 місяці, а для бендамустину + ритуксимабу - близько 20 місяців (19,8 місяців для PFS і 20,8 для OS), хоча наявні більш нові релевантні клінічні дані з дослідження ASCEND із середнім періодом спостереження, що становив 46,5 місяців для акабрутинібу і 45,3 місяців для терапії за вибором дослідника, яка включає бендамустин+ритуксимаб.</i> <i>У базовому сценарії моделювання заявником використовувались дані PFS, оцінені незалежним наглядовим комітетом окремо для акалабрутинібу та бендамустину+ритуксимабу, та дані OS без застосування кросоверу.</i> Дані щодо корисності та якості життя пов'язаної зі здоров'ям були використані заявником з 4 різних джерел, проте у базовому сценарії заявника використовуються показники корисності, отримані на основі опитувальника EQ-5D з дослідження ASCEND, які становлять [REDACTED] для стану “без прогресування” та [REDACTED] для стану “прогресування захворювання”. <i>Незважаючи на те, що модель містить функціональну можливість використати інші сценарії з огляду на альтернативні джерела даних щодо корисності, уповноважений орган погоджується з базовим сценарієм заявника, оскільки дані корисності у інших сценаріях (окрім базового) були отримані з досліджень щодо порівняльної клінічної ефективності, у яких не досліджувався ні заявлений лікарський засіб, ні компаратор, тому альтернативні результати зі зміною показників корисності не представляються у висновку.</i> Також заявником було враховано показники зниження корисності (англ. disutility): - пов'язані з віком (на основі публікації Ara et al., 2010²⁶) для пацієнтів у стані “без прогресування” та “прогресування”; - пов'язані з виникненням побічних реакцій, які не призводили до припинення лікування, для пацієнтів у стані “без
--	--	---

²⁶[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60090-3/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60090-3/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue)

		прогресування” (на основі припущень та даних Технічних звітів NICE щодо інших медичних технологій^{27, 28, 29, 30, 31}). За результатами економічної оцінки у межах 40-річного часового горизонту було отримано наступний результат: ████████ QALY для акалабрутинібу та ████████ QALY для комбінації бендамустин+ритуксимаб.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: • витрати на досліджуване лікування (акалабрутиніб та бендамустин+ритуксимаб); • витрати на лікування та супровід пацієнтів (діагностичні, терапевтичні та підтримуючі послуги); • витрати на побічні реакції під час лікування; • витрати на паліативну допомогу; • витрати на наступну лінію терапії після прогресування (бендамустин+ритуксимаб; хлорамбуцил+ритуксимаб; високі дози метилпреднізолону+ритуксимаб - 6 курсів). Непрямі витрати в аналіз включені не були. Ціна акалабрутинібу, що використовується у фармакоекономічному аналізі – конфіденційна цінова пропозиція, що становить ████████ грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 100 мг №56. Витрати на лікування заявленою медичною технологією розраховувались до прогресування захворювання, а на медичну технологію порівняння - протягом 6 циклів. Ціни на лікарські засоби бендамустин та ритуксимаб було отримано з електронної системи публічних закупівель Prozorro за 2024 рік (тендер ДП “Медичні закупівлі”). Загальні витрати на застосування заявленої медичної технології на цикл (1 місяць) становлять ████████ грн, а на застосування компаратора бендамустин+ритуксимаб – ████████ грн. Витрати на лікування побічних реакцій враховувалися для акалабрутинібу до прогресування захворювання, а для бендамустину+ритуксимабу - перші 6 циклів, що відповідає курсу активної терапії компаратором. Витрати за результатами моделювання Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (акалабрутиніб) на горизонт моделювання 40 років із дисконтуванням 3,5%: ████████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (бендамустин+ритуксимаб) на горизонт моделювання 10 років з дисконтуванням 3,5%: ████████ грн. Різниця витрат: ████████ грн.
		Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER): ████████ грн/QALY.

²⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487>

²⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/history>

²⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403>

³⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359>

³¹ <https://investor.agios.com/static-files/25de7161-9a10-4d8c-8a03-8bd5e7d0a5d3>

4	Результати	Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний та ймовірнісний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів моделі в межах $\pm 20\%$, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Показник ICER був найбільш чутливим до ставки дисконтування витрат та результатів та довжини часового горизонту. ICER/QALY коливався від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі, інші параметри мають набагато менший вплив на ICER, а результати ймовірнісного аналізу підтверджують значну різницю у витратах та ефективності між акалабрутинібом і комбінацією бендамустину з ритуксимабом у лікуванні рецидивуючого або рефрактерного ХЛЛ. Діаграма ймовірнісного аналізу показує розсіювання симуляцій навколо базового сценарію, де середній ймовірнісний результат знаходиться в області позитивного приросту QALY та високих витрат, що вказує на стабільність фармакоекономічної оцінки акалабрутинібу. Проте, до аналізу чутливості не було включено ціну акалабрутинібу, яка має найбільший вплив на ICER, оскільки при зміні цього параметру в межах $\pm 20\%$ ICER/QALY коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	При побудові моделі було зроблено кілька припущень: - для пацієнтів у стані “прогресування”, які отримують у якості наступної лінії терапії високі дози метилпреднізолону+ ритуксимаб, не враховуються витрати на лікування побічних реакцій; - розмір витрат на лікування побічних реакцій у пацієнтів у стані “прогресування”, які отримують наступною лінією терапії бендамустин+ритуксимаб або хлорамбуцил+ритуксимаб, за припущенням дорівнює [REDACTED] грн та [REDACTED] грн на курс відповідно; - деякі схеми терапії повторюються на другій і третій лінії терапії (подальшу терапію бендамустином+ритуксимабом будуть отримувати пацієнти з пізнім рецидивом). Обмеження проведеного аналізу: - ХЛЛ характеризується великою кількістю терапевтичних ліній, що ускладнює точне моделювання; - час ремісії може суттєво відрізнятись для різних пацієнтів; - медіана PFS у пацієнтів, які отримують акалабрутиніб, не була досягнута. Також, уповноваженим органом встановлено додаткові обмеження аналізу, що мають вплив на результати аналізу ефективності: - дозування та відповідно вартість терапії бендамустин+ритуксимаб залежить від площі поверхні тіла пацієнта. При проведенні моделювання використана середня площа поверхні тіла пацієнтів з клінічного дослідження ASCEND - $1,91 \text{ м}^2$; - значення корисності взято із основного клінічного дослідження ASCEND на основі суспільних уподобань населення Великобританії. Ймовірно, у реальній практиці України ці значення будуть відрізнятись;

		- обрані показники зниження корисності (англ. <i>disutility</i>) були отримані з джерел порівняльної клінічної ефективності, що не відповідають заявленій медичній технології та компаратору та можуть відрізнятися в реальній практиці при застосуванні заявленої медичної технології.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування акалабрутинібу для лікування дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії, забезпечує додаткові [REDACTED] QALY порівняно із терапією бендамустин+ритуксимаб враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології ([REDACTED] грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (бендамустин+ритуксимаб) (635 755,00 грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні акалабрутинібу для лікування дорослих пацієнтів з раніше ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії, порівняно із застосуванням терапії бендамустин+ритуксимаб становить [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

За умови використання даних щодо ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³², такі витрати є неефективними, оскільки значення ICER перевищує 5 ВВП/душу населення (більше 659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Проте, заявник звертає увагу, що у 2023 році, за даними Міністерства фінансів України, ВВП на душу населення становить 5181,40 доларів США, тобто величина 5 ВПП відповідає 1 089 130,28 грн.

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

1. У наданій фармакоеконімічній моделі в форматі MS Excel заявником використано клінічні дані, які не відображають найновіші релевантні доказові дані, що є некоректним відповідно до пп.3 п. 10 додатку 2 до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок) і рекомендаціям пунктів 4.3.6 та 4.3.7 Настанови та унеможлиблює оцінку впливу даного параметра на значення ICER, оскільки:

1.1. Використані для екстраполяції індивідуальні дані пацієнтів за кривими Каплана-Майєра для акалабрутинібу обмежуються періодом - 22,4 місяці, а для бендамустину + ритуксимабу - близько 20 місяців (19,8 місяців для PFS і 20,8 для OS за даними технічного звіту). Найновіші релевантні доказові дані дослідження ASCEND, представлені заявником у клінічному розділі досьє з публікації Ghia et al., 2022, що містить клінічні дані із середнім періодом спостереження, що становив 46,5 місяців для акабрутинібу і 45,3 місяців для терапії за вибором дослідника, яка

³² <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

включає бендамустин+ритуксимаб. Змодельована заявником медіана PFS для акалабрутинібу становить 44,16 місяців, проте відповідно до останніх доступних даних із публікації Ghia et al., 2022 із періодом спостереження 46,5 місяців медіана PFS для групи акалабрутинібу не була досягнута (у 62% пацієнтів не відбулося прогресування захворювання станом на 46,5 місяців). Таким чином, можна стверджувати, що у фармакоекономічній моделі суттєво занижені витрати та клінічна ефективність заявленої медичної технології (з огляду на те, що акалабрутиніб приймається до прогресування захворювання, а за результатами моделювання у пацієнтів швидше прогресувало захворювання, вони раніше закінчували приймати акалабрутиніб та, відповідно, на них не нараховувались ні витрати, ні користь від лікування).

Відповідно і для компаратора змодельована заявником медіана PFS є заниженою, оскільки вона становить 17,5 місяців, а за результатами останніх доступних даних медіана PFS для комбінації бендамустин+ритуксимаб становить 18,6 місяців (Ghia et al., 2022). Оскільки витрати на терапію компаратором виникають тільки 6 циклів, швидше прогресування захворювання у пацієнтів в моделі не впливає на витрати на бендамустин+ритуксимаб, проте завищує витрати на наступну лінію терапії у схемі лікування компаратором та, відповідно, занижує його ефективність.

1.2. В моделі не врахована або занижена вірогідність виникнення побічних реакцій для акалабрутинібу, оскільки лікування заявленою медичною технологією триває до прогресування захворювання і пацієнти мали відстрочені побічні реакції. Цей фактор впливає, як на витрати на лікування побічних реакцій, так і на корисність, оскільки у моделі використовувались також і значення показників зниження корисності через виникнення побічних реакцій.

1.3. З огляду на наявність більш актуальних клінічних даних (публікація Ghia et al., 2022), значення показників корисності (набір даних EQ-5D), які були оцінені за триваліший період спостереження (46,5 місяців для акабрутинібу і 45,3 місяців для терапії за вибором дослідника, яка включає бендамустин+ритуксимаб), можуть відрізнятися від тих значень, що використані у фармакоекономічній моделі, для яких максимальний період спостереження становив 22,4 місяці для інтвенції та близько 20 місяців для компаратора.

2. Заявник зазначає, що при проведенні фармакоекономічного аналізу враховано витрати на наступну лінію терапії після прогресування, а саме на 6 курсів терапії бендамустином+ритуксимабом або хлорамбуцилом+ритуксимабом або високими дозами метилпреднізолону+ритуксимаб. Проте, у змодельованій популяції 50% пацієнтів у стані “прогресування” отримують комбінацію високодозового метилпреднізолону з ритуксимабом, інші 50% отримують високодозовий метилпреднізолон. Витрати на терапію комбінацією високодозовим метилпреднізолоном+ритуксимабом завищені майже у 1,5 рази (██████ грн на курс замість ██████ грн на курс), а витрати на терапію високодозовим метилпреднізолоном дорівнюють нулю. Таким чином, витрати на наступну лінію терапії розраховані заявником некоректно та можуть впливати

на значення показника ICER, проте з огляду на те, що наступна лінія терапії впливає як на групу заявленого лікарського засобу, так і на групу компаратора, цей вплив буде незначним, не змінить результатів фармакоекономічного аналізу та статусу заявленої медичної технології відповідно до шкали граничних значень ICER.

3. У наданій фармакоекономічній моделі вартість бендамустину у складі компаратора та у складі схеми наступної лінії терапії завищено в 2,75 рази, оскільки розрахунки необхідної кількості флаконів заявником проведені для бендамустину із дозуванням 25 мг, проте використана ціна бендамустину із дозуванням 100 мг. При коректному внесенні ціни для бендамустину з дозуванням 25 мг у фармакоекономічну модель ICER збільшується незначно (до [REDACTED] грн).

4. Заявником зазначено, що в моделі було враховано витрати на паліативну допомогу, проте у наданій фармакоекономічній моделі у форматі MS Excel такі витрати дорівнюють нулю. Таким чином, неврахування витрат на паліативну допомогу може мати вплив на значення показника ICER, проте з огляду на те, що витрати на паліативну допомогу не враховані як для групи заявленого лікарського засобу, так і для групи компаратора, вплив даного фактору на показник ICER потенційно буде незначним.

Таким чином, відповідно до базової моделі заявника, витрати на заявлену медичну технологію є неефективними, проте, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено методологічну некоректність проведеного заявником фармакоекономічного аналізу з огляду на невикористання останніх доступних даних клінічної ефективності та безпеки у фармакоекономічному аналізі та відмінність цих даних від змодельованих заявником, що створює невизначеність щодо ступеня економічних переваг акалабрутинібу.

Відповідно до наданої заявником моделі, у якій заявник використав не найновіші релевантні дані клінічної ефективності та безпеки, що не відповідає вимогам пп.3 п.10 додатку 2 до Порядку та рекомендаціям пунктів 4.3.6 та 4.3.7 Настанови, у фармакоекономічному аналізі акалабрутинібу порівняно із застосуванням комбінації бендамустин+ритуксимаб досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні можливе, якщо ціна на лікарський засіб акалабрутиніб буде знижена орієнтовно не менше ніж на [REDACTED] від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) та орієнтовно не менше ніж на [REDACTED] від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн). Проте за умови використання останніх доступних клінічних даних дослідження ASCEND, показник ICER і, відповідно, відсоток знижки, необхідний для досягнення порогу ефективності витрат, можуть бути іншими.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування акалабрутинібу порівняно із застосуванням комбінації бендамустин+ритуксимаб з використанням статичного аналізу шляхом множення прямих медичних витрат на одного пацієнта на очікувану кількість пацієнтів в цільовій когорті.

Заявником було побудовано сценарій поступового переходу цільової когорти пацієнтів на терапію акалабрутинібом зі ступенем впровадження 20% – у рік 1, 40% – у рік 2, 60% – у рік 3; 80% – у рік 4 та 100% – у рік 5.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Згідно з проведеним регресійним аналізом прогнозу кількості дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії, в Україні орієнтовна кількість нових пацієнтів, яким може бути показане застосування акалабрутинібу, за розрахунками заявника, буде становити від [REDACTED] до [REDACTED] (в середньому [REDACTED] пацієнтів в рік) нових пацієнтів у 2024 – 2028 роки відповідно.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. 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 нових пацієнтів, які потребують лікування	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які застосовують бендамустин+ритуксимаб	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які застосовують акалабрутиніб	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які застосовують бендамустин+ритуксимаб	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

застосовують акалабрутиніб					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Загальні витрати (діючий сценарій), грн					
Загальні витрати (новий сценарій), грн					
- з них витрати на акалабрутиніб, грн*					
Вплив на бюджет, грн					

*витрати на акалабрутиніб, розраховані заявником, окрім витрат на лікарський засіб, включали витрати на лікування побічних реакцій та на лікування та супровід за Програмою медичних гарантій, тому значення, представлені у таблиці, були розраховані уповноваженим органом альтернативно

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм поступового переходу на акалабрутиніб встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні акалабрутинібу, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] 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 поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування акалабрутинібу ("новий сценарій") вплив на бюджет акалабрутинібу буде середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік аналізу і великим (понад 100 млн грн) у всі наступні роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності, що становить 176 млн грн, з другого року аналізу.

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

1. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, кількість пацієнтів, що потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, ймовірно, не буде зменшуватись як розраховано заявником, а буде сталою протягом наступних років у випадку не врахування даних 2022 року, що створюють обмеження при проведенні регресійного аналізу. У випадку, якщо кількість пацієнтів залишатиметься сталою, додатковий вплив на бюджет акалабрутинібу буде більшим, ніж розраховано заявником.

2. Відповідно до розрахунків заявника, розрахована кількість пацієнтів - це кількість нових пацієнтів із вперше встановленим діагнозом, яким може бути показане застосування акалабрутинібу, проте під час проведення аналізу впливу на бюджет заявник не врахував те, що пацієнти, які отримували лікування

акалабрутинібом у поточному році продовжать його отримувати у наступні роки аналізу. З огляду на те, що акалабрутиніб приймається до прогресування захворювання, використання статичного підходу замість динамічного є нерелевантним, оскільки не відображає частки тих пацієнтів, у яких відбулось прогресування захворювання. Таким чином, додатковий вплив на бюджет акалабрутинібу є заниженим.

3. Неможливо провести верифікацію розрахованої очікуваної вартості лікування побічних реакцій на місяць, оскільки модель не є повністю активною, тобто значення введені вручну.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування акалабрутинібу є більш витратним, ніж застосування комбінації бендамустин+ритуксимаб, а вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб є середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік аналізу і великим (понад 100 млн грн) у всі наступні роки аналізу. Проте методологічно некоректний підхід заявника 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 клінічних переваг заявленого лікарського засобу в порівнянні із комбінацією бендамустин+ритуксимаб у дорослих пацієнтів з ХЛЛ надана коректно та представлена у досьє за даними рандомізованого, багатоцентрового, відкритого дослідження 3 фази ASCEND (публікації Ghia et al., 2020, W. Jurczak et al., 2021, Ghia et al., 2022). Результати порівняльної клінічної ефективності акалабрутинібу з комбінацією бендамустин+ритуксимаб продемонстрували перевагу акалабрутинібу щодо PFS як з періодом спостереження 16,1 місяців (HR 0,36 (95% CI 0,19-0,69), $p < 0,0001$), так і з періодом спостереження 42 місяці (HR 0,24 (95%CI 0,16-0,38), $p < 0,001$).

Результати ефективності за OS представлені для порівняння акалабрутинібу з усією групою контролю, окремо відсутні результати порівняння OS для акалабрутинібу та комбінації бендамустин+ритуксимаб, але на думку уповноваженого органу, малоімовірно, що результат OS серед пацієнтів, які отримували бендамустин+ритуксимаб відрізнявся би від загальної групи контролю. Проте відповідно до протоколу дослідження ASCEND було передбачено переведення (кросовер) пацієнтів з групи контролю після прогресування ХЛЛ на лікування акалабрутинібом (52% пацієнтів з групи контролю перейшли на лікування акалабрутинібом), тому аналіз OS включав основний період спостереження та період кросоверу, а правила цензурування не були застосовані при аналізі результатів, тому можливість виявлення відмінностей між групами

порівняння є обмеженою. Через 42 місяці спостереження (публікація Ghia et al., 2022) медіана OS не була досягнута в обох групах: HR 0,69 (95%CI 0,46-1,04), $p=0,078$, живими залишились 78% пацієнтів з групи акалабрутинібу та 65% пацієнтів з групи контролю. Хоча статистично значуще зниження смертності не доведено, акалабрутиніб може зменшити ризик смертності на 31% порівняно з групою контролю.

Щодо порівняльної безпеки, заявником зазначено, що побічні реакції, які призвели до припинення прийому препарату спостерігались у 23% випадків в групі акалабрутинібу і 17% в групі бендамустин+ритуксимаб. Події, що представляють клінічний інтерес, що включали всі ступені фібриляції/тріпотіння передсердь, артеріальну гіпертензію, великий крововилив та інфекції частіше зустрічались в пацієнтів групи акалабрутинібу, проте загалом профіль безпеки акалабрутинібу не є гіршим за профіль безпеки комбінації бендамустин+ритуксимаб.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування акалабрутинібу має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно із комбінацією бендамустину+ритуксимабу, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. З огляду на те, що включені до моделі вхідні дані клінічної ефективності та безпеки акалабрутинібу порівняно із комбінацією бендамустину+ритуксимабу не були послідовними з даними, відібраними заявником за результатами проведення аналізу клінічної ефективності та безпеки, зокрема, у частині того, що при проведенні моделювання заявник використав не найновіші релевантні дані клінічної ефективності та безпеки дослідження ASCEND, що не відповідає вимогам пп.3 п.10 додатку 2 до Порядку та рекомендаціям пунктів 4.3.6 та 4.3.7 Настанови, існує невизначеність щодо співвідношення додаткових витрат та доданої ефективності акалабрутинібу порівняно із комбінацією бендамустину+ритуксимабу.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, проте кількість пацієнтів, яка потребуватиме застосування заявленого лікарського засобу, ймовірно, не буде зменшуватись як розраховано заявником, а буде сталою протягом наступних років у випадку не врахування даних 2022 року, що створюють обмеження при проведенні регресійного аналізу.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування акалабрутинібу є більш витратним, ніж комбінації бендамустину+ритуксимабу, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет може коливатись від [REDACTED] грн до [REDACTED] залежно від року аналізу при поступовому переході на акалабрутиніб. Проте, у випадку, якщо кількість пацієнтів залишатиметься сталою, додатковий вплив на бюджет акалабрутинібу буде більшим, ніж розраховано заявником. 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 акалабрутиніб вплив на

бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік аналізу і великим (понад 100 млн грн) у всі наступні роки аналізу, проте методологічно некоректний підхід до проведення аналізу 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 від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу акалабрутиніб (станом на 09.05.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу КАЛКВЕНС — таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг; РП UA/19138/02/01, термін дії необмежений з 23.12.2021 по 23.12.2026) як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом, які отримали принаймні один курс терапії, щодо можливості включення препарату до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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 акалабрутинібу як монотерапії для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом, які отримали принаймні один курс терапії, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

Дані отримані з рандомізованого багатоцентрового дослідження ASCEND (NCT02970318). *Популяція*: дорослі пацієнти з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ після щонайменше одного курсу терапії. *Втручання*: акалабрутиніб 100 мг 2 рази на добу. *Компаратор*: бендамустин + ритуксимаб (36 пацієнтів) або іделалісиб + ритуксимаб (119 пацієнтів).

Результати вивчення порівняльної клінічної ефективності акалабрутинібу надані на основі дослідження ASCEND (NCT02970318), і охоплюють три публікації: Ghia et al., 2020; W. Jurczak et al., 2021; Ghia et al., 2022.

Основні результати ефективності (PFS та OS)

- виживаність без прогресування (PFS), через 16,1 місяця (Ghia et al., 2020):

- медіана PFS: не досягнута для акалабрутинібу проти 16,5 міс. у групі контролю.

- HR = 0,31 (95% CI 0,20–0,49); p = 0,0001.

- 12-місячна PFS: 88% (акалабрутиніб) проти 69% (бендамустин+ритуксимаб).

- через 36 місяців (Jurczak et al., 2021):

- PFS: 63% (акалабрутиніб) проти 21% (група контролю).

- HR = 0,29 (95% CI 0,21–0,41); p < 0,0001.

- через 42 місяці (Ghia et al., 2022):

- PFS: 62% (акалабрутиніб) проти 5% (бендамустин+ритуксимаб);

- HR = 0,24 (95% CI 0,16–0,38); p < 0,001.

Перевага акалабрутинібу в PFS є статистично значущою та клінічно релевантною. Недоліки: мала кількість пацієнтів у групі бендамустин+ритуксимаб (36 осіб), що зменшує статистичну потужність.

Загальна виживаність (OS) на момент 42 місяців:

- Медіана OS: не досягнута в обох групах.

- 42-місячна OS: 78% (акалабрутиніб) проти 65% (контроль);

- HR = 0,69 (95% CI 0,46–1,04); p = 0,078.

Дані щодо OS менш однозначні, що частково пов'язано з кросовером (перехід пацієнтів з контрольної групи до групи акалабрутинібу), але тенденція до покращення виживаності зберігається.

Акалабрутиніб демонструє суттєву клінічну перевагу над бендамустином + ритуксимабом у вигляді значно кращої PFS, зі співставною або кращою переносимістю. Загальна виживаність поки не є статистично відмінною, але тенденція на користь акалабрутинібу зберігається.

Безпечність

Побічні реакції 3 ступеня тяжкості ($\geq$ Grade 3) виникали у 68% пацієнтів, які отримували акалабрутиніб та 49% пацієнтів, які отримували бендамустин+ритуксимаб. Найпоширеніші: нейтропенія, анемія, пневмонія.

Профіль безпеки акалабрутинібу є прийнятним і узгоджується між різними етапами дослідження ASCEND (2020, 2021, 2022). Середня тривалість лікування акалабрутинібом становила 44,2 місяця, що свідчить про можливість відносно тривалого прийому.

Найпоширеніші побічні реакції будь-якого ступеня у $\geq 20\%$ пацієнтів: нейтропенія, головний біль, діарея, інфекції верхніх дихальних шляхів. Найпоширеніші побічні реакції ≥ 3 ступеня: нейтропенія (19%), анемія (13%), пневмонія (10%). Частота серйозних побічних реакцій: 45% у групі акалабрутинібу проти 26% у групі бендамустин+ритуксимаб. Найпоширеніші серйозні побічні реакції: пневмонія (9%), COVID-19 пневмонія (4%), гарячка (3%). Зниження дози через побічні реакції знадобилося в 6% пацієнтів на акалабрутинібі, у 14% в групі бендамустин+ритуксимаб. Рідкісні, але клінічно значущі побічні реакції: фібриляція передсердь, кровотечі, гіпертензія, синдром лізису пухлин мали місце у групі акалабрутинібу. Побічні реакції ≥ 3 ступеня значно рідше при застосуванні акалабрутинібу, ніж у групі іделалісіб+ритуксимаб (68% проти 92%).

Висновок щодо безпеки: хоча частота деяких побічних реакцій була вищою у групі акалабрутинібу, переваги щодо PFS та прийнятний рівень токсичності підтверджують його клінічну доцільність у визначеній популяції пацієнтів. Акалабрутиніб має прийнятний профіль безпеки для лікування дорослих пацієнтів із ХЛЛ та загалом не є гіршим за профіль безпеки комбінації бендамустин+ритуксимаб.

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

Застосування акалабрутинібу є більш витратним порівняно із комбінацією бендамустину+ритуксимабу. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування акалабрутинібу є більш витратним, ніж комбінації бендамустину+ритуксимабу, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет може коливатись від [REDACTED] грн до [REDACTED] залежно від року аналізу при поступовому переході на акалабрутиніб.

Якість доказових даних

Якість доказових даних висока, дослідження відповідає міжнародним стандартам GCP. Проте наявні обмеження у вибірці компаратора та гетерогенність популяцій вимагають обережного тлумачення результатів щодо реальної клінічної переваги акалабрутинібу в умовах України. Це компенсується ширшим контекстом клінічних настанов (ESMO, NCCN) та українськими протоколами, де акалабрутиніб рекомендований незалежно від мутаційного статусу.

Організаційні критерії

Розглянуто кілька важливих аспектів, які стосуються системної готовності охорони здоров'я до впровадження заявленого лікарського засобу — акалабрутинібу (Калквенс).

Основні результати за цим розділом включають:

Аналіз популяції пацієнтів. На основі даних Показників гематологічної служби та БФ “Крапля крові”; Встановлено, що частка пацієнтів з рецидивуючим/

рефрактерним ХЛЛ становить близько 2,5%. Прогнозована кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування акалабрутинібом, становить у середньому [REDACTED] осіб на рік у 2024–2028 роки. Зауважено, що оцінки на 2022 рік мають обмеження через війну (міграція, втрата обліку, відсутність даних з певних регіонів).

Верифікація даних. Встановлено, що методика розрахунку заявника базується на регресійному аналізі. Уповноважений орган вказує на ймовірне перебільшене зменшення потреби в лікуванні у моделі заявника через включення 2022 року як статистичного викиду. Уповноважений орган рекомендує виключити 2022 рік з розрахунків.

Опитування пацієнтів та їхніх представників. Пацієнти вказують на високий рівень витрат, низьку доступність терапії та вплив захворювання на якість життя. Існує незадоволена потреба в державному покритті витрат на лікування ХЛЛ.

Висновок організаційного характеру. Потреба в лікарському засобі є сталою і не зменшуватиметься. Система охорони здоров'я має потребу в забезпеченні доступу до акалабрутинібу для визначеної цільової популяції.

Ці висновки свідчать про те, що організаційні умови для впровадження препарату в систему охорони здоров'я визнано обґрунтованими, а також вказано на необхідність стабільного бюджетного фінансування та врахування реальних умов під час планування лікування пацієнтів із ХЛЛ.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні

ХЛЛ — найпоширеніший тип лейкозу у людей старшого віку. Захворювання характеризується поступовим накопиченням злоякісних В-лімфоцитів у крові, кістковому мозку та лімфоїдних органах. Середній вік встановлення діагнозу — 72 роки. Чоловіки хворіють удвічі частіше за жінок.

Показники захворюваності:

- загальний показник (2020): 2,71 випадків на 100 тис. населення.

Вікові групи:

- до 60 років: 2,5–4,5 випадків на 100 тис. на рік;

- понад 60 років: до 20 випадків на 100 тис. на рік.

Поширеність:

- на обліку (2020): 10 169 пацієнтів; Прогнозована стала кількість: ~10 200 пацієнтів на 2023 рік.

Смертність:

- прямі дані по смертності від ХЛЛ не наведені;

- вказано, що онкологічні захворювання, включаючи ХЛЛ, входять до основних причин смертності в Україні;

- в рамках національних стратегій визначено, що 84% усіх смертей щороку — через неінфекційні хвороби, зокрема новоутворення.

Цільова група для лікування акалабрутинібом:

Пацієнти з рецидивуючим або рефрактерним ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії; прогнозована кількість пацієнтів на 2024–2028 роки: [REDACTED] осіб на рік (у діапазоні 176–216).

ХЛЛ залишається важливим викликом для системи охорони здоров'я України в контексті старіння населення. Забезпечення доступу до сучасного лікування, зокрема таргетної терапії (наприклад, акалабрутинібом), є актуальним з огляду на епідеміологічну ситуацію та потреби пацієнтів.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Соціальні аспекти

Потреба пацієнтів: захворювання ХЛЛ має значний вплив на якість життя — фізичну активність, емоційний стан, рівень витрат.

Залучення пацієнтів: було проведено опитування серед пацієнтів (через БФ «Крапля крові»), яке показало потребу в забезпеченні дороговартісного лікування та зменшенні фінансового тиску.

Етичні аспекти

Рівний доступ до лікування: необхідно забезпечити пацієнтів інноваційним препаратом, який має кращі показники ефективності та безпеки, що може розглядатися як питання етичної відповідальності держави.

Організаційні аспекти

Верифікація даних та оцінка потреби: уповноважений орган провів аналіз достовірності наданих заявником даних щодо кількості пацієнтів, які потребують препарату. Зауважено на обмеження даних через воєнний стан і міграційні процеси.

Співпраця з медичними установами: для оцінки реальної клінічної практики були залучені профільні заклади охорони здоров'я.

Стратегічні і програмні аспекти

Включення препарату розглядається у контексті реалізації:

- національної стратегії контролю злоякісних новоутворень до 2030 року;
- стратегії розвитку системи охорони здоров'я до 2030 року;
- цілей сталого розвитку ООН — зменшення смертності від неінфекційних хвороб.

Оцінено співвідношення клінічної ефективності/витрат. Вказано, що акалабрутиніб (ТН КАЛКВЕНС) має кращі показники PFS захворювання, ніж комбінація бендамустин+ритуксимаб, що може виправдовувати його вищу вартість.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 22.05.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи, що застосування акалабрутинібу (ТН КАЛКВЕНС) забезпечує кращі показники виживаності без прогресування захворювання, ніж комбінація бендамустин+ритуксимаб, але за шкалою ICER в Україні витрати бюджету на цей препарат є неефективними (показник ICER перевищує 5 ВВП на душу населення), рекомендуємо включити акалабрутиніб (ТН КАЛКВЕНС) 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, за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати,

Акалабрутиніб показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом, які отримали принаймні один курс терапії, 26.05.2025

радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», виключно для закупівлі із застосуванням механізму договорів керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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