

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 01.09.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 01.09.2025 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 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: 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:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

¹ <http://www.drlz.com.ua>

Даний лікарський засіб має призначатися і застосовуватися лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. 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, 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 з 23.12.2021 по 23.12.2026.

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

Акалабрутиніб – це селективний низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази Брутона (далі – 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.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Акалабрутиніб. Код АТХ L01EL02.

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

Лікарський засіб Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (далі – ХЛЛ).

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:

У досьє зазначено, що онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я в Україні відповідно до наказу МОЗ України від 7 жовтня 2022 р. №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів

розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки”.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану):

Хронічний лімфолейкоз (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. ХЛЛ є 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 рік².

Діагноз ХЛЛ (хронічна лімфоїдна /лейкоцитарна лейкемія) 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 згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я³.

Важливою проблемою терапії ХЛЛ є вибір оптимального часу старту активного лікування. Хоча захворювання у своїй назві і містить термін «лейкоз», у 15-20% пацієнтів прогресування хвороби та потреби у лікуванні може не бути багато років. Початок лікування безпосередньо після встановлення діагнозу не збільшує загальну тривалість життя при ХЛЛ, тому терапію не слід починати за стабільного перебігу і мінімальних проявів ХЛЛ (стадії 0-I за класифікацією Рай, стадія A за класифікацією Біне).

Заявником зазначено, що сьогодні клінічні спеціалісти дотримуються підходу щодо відтермінування терапії та дотримання тактики «watch and wait» при початкових стадіях хвороби, оскільки передчасно проведена активна терапія може вибірково знищити менш агресивні лейкозні клітини, а клітини пухлини, які проліферують на їх місці після лікування, стають більш агресивними, тобто відбувається клональна еволюція.

Тому вкрай важливими для лікаря-гематолога або онколога є оцінювання та дотримання розроблених міжнародною групою з вивчення ХЛЛ (англ. The International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) критеріїв, наявність яких дозволяє розпочати активну медикаментозну терапію.

За даними заявника, існує декілька джерел інформації щодо поширеності та захворюваності ХЛЛ в Україні. Так, в Уніфікованому клінічному протоколі

² <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-chronic-lymphocytic-leukaemia>

³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpm_d_hll.pdf

первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз” затвердженого наказом МОЗ України від 9 вересня 2022 № 1635 (далі – Уніфікований клінічний протокол)⁴ зазначено наступне: захворюваність на ХЛЛ за різними оцінками складає від 2,5 до 4,5 на 100 тисяч населення на рік у осіб віком до 60 років. Після 60 років – до 20 на 100 тисяч населення на рік. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1.

За даними Благодійного фонду пацієнтів “Крапля крові” (далі – БФ “Крапля крові”⁵), що протягом періоду з грудня 2019 року по лютий 2020 року провів анкетування та співбесіди зі спеціалістами-гематологами, а також зібрав та проаналізував статистичні дані щодо епідеміології ХЛЛ в місті Києві та в 21 регіоні України зазначено наступні об’єднані дані для всієї України. Кількість осіб, хворих на ХЛЛ під наглядом спеціалізованих лікувальних закладів складає 7347 пацієнтів, а кількість осіб, яким вперше встановлено діагноз ХЛЛ – 889 пацієнтів.

Визначеною **цільовою популяцією** у досьє є дорослі пацієнти із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії флударабіном у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (далі – FCR) та бендамустином у комбінації з ритуксимабом (далі – BR).

Заявник зазначає, що в Україні пацієнти з ХЛЛ забезпечуються за кошти державного бюджету схемами на основі хіміоімунотерапії. Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу, існуючі схеми, що рекомендовані до використання у першій лінії лікування на основі хіміотерапії можуть бути протипоказані пацієнтам через непереносимість (у пацієнтів з поганим соматичним статусом) або через недоцільність (наприклад, у разі виявлення аберації/мутації del(17p)/TP53), такі схеми вважаються набагато менш ефективними, більш токсичними і застарілими. Сучасні міжнародні настанови хіміоімунотерапію взагалі не рекомендують для пацієнтів з ХЛЛ та поганим соматичним статусом та для пацієнтів у групах ризику.

Також в досьє вказано, що акалабрутиніб відноситься до пріоритетних опцій для пацієнтів, яким не показана хіміоімунотерапія (з незадовільним соматичним статусом або наявністю аберації/мутації del(17p)/TP53), згідно рекомендацій Уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого у 2022 році.

Додатково заявник зауважує, що за результатами оцінки медичних технологій Національного інституту здоров’я і досконалості допомоги Великої Британії (англ. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE⁶), вказано, що акалабрутиніб рекомендований для пацієнтів з наявністю del(17p)/мутації TP53 або за відсутності даної мутації та непереносимості схем терапії як FCR, так і BR. Також, заявник зазначає, що непереносимість/недоцільність BR найбільшою мірою відноситься до пацієнтів похилого віку, для яких можуть бути характерні коморбідні стани. Тому

⁴ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpmid_hll.pdf

⁵ <http://kraplyakrovi.com.ua/pro-nas/proekti-ta-podiji/proekt-otsinka-potochnoho-stanu-nadannia-medychnoi-dopomohy-ukrainskym-patsientam-z-khronichnym-limfotsytarnym-leikozom-khll-ta-mozhlyvosti-ii-pokrashchennia.html>

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/chapter/1-Recommendations>

популяція, що не придатна/не може переносити (англ. unfit) терапію FCR і BR має чіткі критерії встановлення відповідності, зокрема, дані шкали сумарної оцінки захворювань для літніх пацієнтів (англ. Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G) становлять > 6, кліренс креатиніну 30-69 мл/хв тощо.

Додатково зазначаємо, що відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу для пацієнтів без *del(17p)*/мутації TP53 з незадовільним соматичним статусом схема BR є альтернативним вибором лікування. У той же час, згідно клінічних практичних рекомендацій NCCN в онкології: Хронічний лімфолейкоз/Лімфома з малих лімфоцитів (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, 2025⁷), схема BR може бути корисна лише за певних обставин у якості першої лінії для раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ без *del(17p)*/мутації TP53, проте важливою приміткою є те, що схема BR не рекомендується для ослаблених пацієнтів (*frail patients*). Це пов'язано з профілем токсичності хіміоімунотерапії, яка може бути надмірною для пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями або зниженим функціональним статусом. А згідно останніх оновлень настанови Європейського товариства медичної онкології (The European Society for Medical Oncology, ESMO⁸) від липня 2024 року на основі настанови 2021 року, схеми терапії FCR та BR більше не розглядаються у якості першої лінії лікування для пацієнтів з ХЛЛ, що мають IgHV-немутований статус, відсутність *del(17p)*/мутації TP53 та незадовільний соматичний статус (*unfit patients*).

Також уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) були надіслані листи до клінічних фахівців закладів охорони здоров'я України із питанням щодо вибору схем терапії для дорослих пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ та незадовільним соматичним статусом. Так, за даними листа щодо експертної думки клінічних фахівців КНП “Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака” та КНП “Запорізька обласна клінічна лікарня”, якщо пацієнт з раніше не лікованим ХЛЛ має встановлений незадовільний соматичний статус, то буде виключатися можливість застосування таких схем терапії як FCR та BR; за даними листа щодо експертної думки клінічних фахівців КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І.Пирогова” зазначено, що такі пацієнти можуть отримувати редуковані дози флударабіну з циклофосфамідом та ритуксимабом (далі – FCR-редукована) або схему терапії хлорамбуцил в комбінації з ритуксимабом (далі – ClbR); а за даними листа від клінічних фахівців ДНП “Національний інститут раку” – виключена можливість застосування схеми FCR, схема BR може бути застосована при відсутності вираженої серцево-судинної недостатності.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган приймає обґрунтування заявника щодо вибору цільової популяції, до якої відносяться дорослі пацієнти із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR.

Для оцінки популяції, що буде потребувати лікування заявленим лікарським засобом, а саме: дорослі пацієнти з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним

⁷ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

⁸ <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900747-6>

соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR, в досьє проведено аналіз кількості пацієнтів з ХЛЛ за даними показників діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних Державних установ Національної академії медичних наук України (далі – ДУ НАМН України) в 2019, 2020, 2021, 2022 та 2023 роках; даними БФ “Крапля крові” та результатами опитування лікарів-гематологів, проведеного заявником. Відповідно до даних БФ “Крапля крові” частка пацієнтів, які потребують лікування першою лінією складає 51% пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ХЛЛ, а відповідно до даних опитування лікарів-гематологів, 30% пацієнтів, що потребують лікування першою лінією не може бути призначено схеми FCR та BR по причині поганого соматичного статусу або недоцільності терапії.

У досьє зазначено, що з урахуванням того, що поширеність з минулих років приблизно в 10 разів більша за захворюваність, заявником було зроблено припущення щодо частки пацієнтів, які мають безсимптомний перебіг ХЛЛ (тобто, які перебувають під наглядом за стратегією «watch and wait») та з часом перейдуть у симптоматичну стадію і, відповідно, потребуватимуть старту саме першої лінії терапії. Заявником зроблено припущення, що ця частка складає 10% від тих пацієнтів, які раніше не отримували жодну лінію терапії, та за винятком тих осіб, у яких перебіг й надалі залишатиметься безсимптомним.

Для прогнозування загальної кількості раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ та побудови прогнозу очікуваної кількості нових пацієнтів, заявником був проведений регресійний аналіз на основі даних ДУ НАМН України за 2019-2023 роки (табл.1).

Таблиця 1. Поширеність та захворюваність на ХЛЛ за даними Показників діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України

Роки збору даних (роки публікації)	Поширеність	Захворюваність
за 2023 рік (Львів, 2024)	7776	701
за 2022 рік (Львів, 2023)	8936	608
за 2021 рік (Львів, 2022)	8539	699
за 2020 рік (Львів, 2021)	10169	760
за 2019 рік (Львів, 2020)	10018	1030

За результатом розрахунку потреби заявником встановлено, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб становить [REDACTED] пацієнтів у 2026 році, [REDACTED] пацієнт у 2027, [REDACTED] пацієнти у 2028, [REDACTED] пацієнтів у 2029 та [REDACTED] пацієнт у 2030 році (в середньому [REDACTED] пацієнти щорічно).

Заявником зазначено, що дані щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб є конфіденційними.

Під час проведення експертизи уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

В основу розрахунків було взято кількість нових діагностованих випадків ХЛЛ (тобто показник захворюваності) та припущення щодо частки пацієнтів, яким діагноз ХЛЛ було встановлено раніше та які з безсимптомного перебігу перейдуть в симптоматичну стадію ХЛЛ і потребуватимуть старту лікування саме першою лінією (тобто, частка від показника поширеності). За результатами моделювання заявника, прогнозована кількість нових пацієнтів, що потребують лікування, коливатиметься від [REDACTED] у 2026 році до [REDACTED] у 2030 році, що в середньому становить [REDACTED] пацієнти щорічно.

Уповноваженим органом було надіслано листи до закладів охорони здоров'я України для отримання інформації з реальної клінічної практики щодо тривалості періоду спостереження за пацієнтом в рамках тактики "watch and wait" перед необхідністю початку специфічного лікування; частки (%) пацієнтів, яким діагноз ХЛЛ встановлено вперше та які одразу потребують старту лікування; а також, яку частку серед пацієнтів, яким вперше встановлено діагноз ХЛЛ, становлять пацієнти з незадовільним соматичним статусом в реальній клінічній практиці в Україні. Отримана інформація від клінічних фахівців представлена у таблиці 2.

Таблиця 2. Дані закладів охорони здоров'я України щодо реальної клінічної практики

Заклад охорони здоров'я	Частка пацієнтів, з вперше встановленим діагнозом ХЛЛ та потребою в старті першої лінії терапії (%)	Частка пацієнтів, що мають незадовільний соматичний статус (%)	Орієнтовна тривалість перебування пацієнтів в рамках тактики "watch and wait"
ДНП "Національний інститут раку"	30%	15-20%	1-5 років
КНП "Міська клінічна лікарня №4" Дніпровської міської ради	80%	12,5%	3 роки
КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова"	40%	10%	5-7 років
КНП "Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака"	70-80%	70-80%	2-4 роки
КНП "Запорізька обласна лікарня"	30%	20%	2 роки
Діапазон даних	30-80%	10-80%	1-7 років

Таким чином, частка (%) раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ, що потребує старту лікування першою лінією терапії, що використана заявником при розрахунках (51%) та частка (%) пацієнтів, що мають незадовільний соматичний статус (30%) є прийнятними, враховуючи отримані дані від

клінічних фахівців.

Щодо припущення заявника, яке полягає в тому, що 10% пацієнтів, які перебувають на тактиці «watch and wait» і раніше не отримували жодного лікування ХЛЛ, розпочнуть терапію першої лінії протягом поточного року, уповноважений орган зазначає наступне. Згідно з отриманою інформацією від клінічних фахівців, тривалість періоду спостереження в рамках тактики "watch and wait" перед стартом специфічного лікування може коливатися від 1 до 7 років. Слід зазначити, що тактика "watch and wait" передбачає регулярний моніторинг стану пацієнта, а рішення про початок лікування приймається індивідуально на основі чітких критеріїв (наприклад, прогресуюча анемія або тромбоцитопенія, збільшення розміру лімфатичних вузлів або селезінки, втрата ваги, втома тощо). Це означає, що відсутні точні статистичні дані щодо частки пацієнтів, які перейдуть до активного лікування за певний фіксований проміжок часу. Тому, в даному контексті, використання припущення заявника щодо частки пацієнтів, які мають безсимптомний перебіг ХЛЛ (тобто, які перебувають під наглядом за стратегією «watch and wait») та з часом перейдуть у симптоматичну стадію і, відповідно, потребуватимуть старту саме першої лінії терапії, уповноважений орган вважає обґрунтованим, однак, точних даних щодо відсотку таких пацієнтів немає.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган приймає підхід заявника до розрахунку потреби для системи охорони здоров'я заявленого лікарського засобу акалабрутиніб. Однак, зважаючи на відсутність уніфікованих локальних даних щодо частки пацієнтів, які за фіксований проміжок часу з безсимптомної форми ХЛЛ перейдуть у симптоматичну, що потребуватиме старту першої лінії терапії, а також даних щодо соматичного статусу пацієнтів з ХЛЛ в Україні, розрахована заявником потреба у заявленій інтервенції є орієнтовною та може бути іншою при наявності точних даних.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчались:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR;

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

Компаратор (C, comparator) – хлорамбуцил та ритуксимаб (ClbR), лікування передбачає шість 28-денних циклів;

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 ClbR, заявником

зазначено наступне:

- наявність рекомендацій відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затверджений наказом МОЗ України від 09.09.2022 №1635⁹ (далі - Уніфікований клінічний протокол);

- наявність в централізованих закупівлях лікарських засобів хлорамбуцил та ритуксимаб за кошти державного бюджету на замовлення МОЗ України;

- результати опитування заявником лікарів-гематологів щодо орієнтовної частоти застосування схем терапії у пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, яким не може бути призначено схеми FCR та BR з огляду на поганий соматичний статус (unfit, fraile) або непереносимість терапії. За даними клінічних фахівців КНП “Київська міська клінічна лікарня №9”; КНП “Запорізька обласна клінічна лікарня”; ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України”; КНП “Харківський обласний центр онкології”; КНП “Тернопільська обласна клінічна лікарня”; КП “Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського”; КНП «Хмельницька обласна лікарня»; КНП «Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради» найбільшу частоту (30%) застосування у заявленої категорії пацієнтів займає схема ClbR.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору заявником 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 додатково встановлено наступне:

- лікарські засоби хлорамбуцил та ритуксимаб включені до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі – Національний перелік)¹⁰ за напрямом “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби”;

- відповідно до рекомендацій Уніфікованого клінічного протоколу, схема терапії ClbR застосовується у якості альтернативного лікування пацієнтів з вперше виявленим ХЛЛ та незадовільним соматичним статусом з уточненням: особи похилого віку, які попередньо не отримували лікування, мають супутні захворювання та яким неможливе проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах.

- 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 терапії пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR. Результати проведеного опитування представлені у таблиці 3.

⁹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpmh_hll.pdf

¹⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

Акалабрутиніб як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії флударабіном у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (FCR) та бендамустином у комбінації з ритуксимабом (BR), 01.09.2025

Таблиця 3. Результати опитування фахівців закладів охорони здоров'я України

Заклад охорони здоров'я	Схеми терапії
ДНП “Національний інститут раку”	ClbR
КНП “Міська клінічна лікарня №4” Дніпровської міської ради	Хлорамбуцил+преднізолон (CP), циклофосфамід+вінкристин+преднізолон (CVP), FCR-редукована, ClbR
КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова”	ClbR, хлорамбуцил (Clb), редуквані схеми хіміотерапії
КНП “Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака”	Симптоматичне лікування**
КНП “Запорізька обласна лікарня”	Ритуксимаб (R), ClbR, ритуксимаб з високодозним метилпреднізолоном (HDMP+R)

**уповноважений орган зазначає, що відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу симптоматичне лікування передбачає корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя в закладах, що надають спеціалізовану медичну допомогу, паліативна медична допомога, психотерапевтична допомога.

Таким чином, з урахуванням наведених даних, вибір схеми ClbR як компаратора є обґрунтованим для визначеної цільової популяції в Україні.

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

Заявником було проведено пошук прямих порівняльних досліджень застосування акалабрутинібу та схеми ClbR для лікування пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR, за результатами якого не було знайдено прямих порівняльних досліджень, які б відповідали сфері дослідження за принципом PICO. За результатами пошуку вторинних джерел інформації було відібрано систематичний огляд з мережевим метааналізом *Dauids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Ther. 2020 Oct;42(10):1955-1974.e15. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.08.017. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33032842 (далі – Dauids MS et al., 2020)¹¹*. У досьє дані щодо порівняльної клінічної ефективності представлено на основі відібраного опублікованого мережевого метааналізу *Dauids MS et al., 2020*, а також звіту мережевого метааналізу, наданого компанією-заявником “Network meta-analysis to assess the relative efficacy and safety of acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Report – 3rd draft. February 2020”, що фактично є технічним документом мережевого метааналізу публікації *Dauids MS et al, 2020* (далі – технічний документ мережевого метааналізу).

Відповідно до інформації в досьє, метою мережевого метааналізу *Dauids MS*

¹¹ [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(20\)30423-9/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(20)30423-9/fulltext)

et al., 2020 було оцінити відносну ефективність акалабрутинібу (у якості монотерапії та в комбінації з обінутузумабом) порівняно зі стандартними методами лікування ХЛЛ у пацієнтів, які не можуть приймати флударабін. Заявник зазначає, що схема ClbR також була одним з компараторів даного метааналізу.

Відповідно до публікації *Davids MS et al.*, 2020 для оцінки порівняльної ефективності було побудовано дві мережі доказів: мережа А, що складалася виключно з рандомізованих контрольованих досліджень (далі – РКД), які відповідали критеріям включення; і мережа В, що складалася з 8 РКД та опублікованого перехресного порівняння ібрутинібу (з дослідження RESONATE-2) з комбінацією хлорамбуцил+обінутузумаб (з дослідження ILLUMINATE). В досьє оцінка порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора представлена за результатами мережі А. Байєсівський мережевий метааналіз проводився для кінцевих точок PFS і OS; результати були представлені з використанням відношення ризиків (англ. hazard ratio, HR) і 95% достовірних інтервалів (англ. credible intervals, CrIs).

Заявник провів оцінку методологічної якості відібраного систематичного огляду з метааналізом (*Davids MS et al.*, 2020) за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses¹²), а також за інструментом для оцінки якості систематичних оглядів AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews¹³). На основі проведеної оцінки заявником встановлено високу методологічну якість.

За результатом аналізу мережі А публікації *Davids MS et al.*, 2020 в досьє представлені результати PFS (акалабрутиніб проти ClbR) – значення HR 0,08 [95% CrIs, 0,05 - 0,14]; та аналіз OS (акалабрутиніб проти ClbR) – HR 0,38 [95% CrIs, 0,15 - 0,94]. Зазначені результати є тотожними з результатами технічного документу мережевого метааналізу. Відповідно до висновків заявника в досьє, акалабрутиніб продемонстрував клінічні переваги порівняно з компаратором ClbR.

Заявником зазначено, що ключовим обмеженням систематичного огляду з метааналізом *Davids MS et al.*, 2020 була виявлена гетерогенність характеристик пацієнтів у включених дослідженнях. Метарегресії, які можуть враховувати гетерогенність, були неможливими через низьку кількість досліджень (n=9) порівняно з кількістю лікування (n=12). Систематичний огляд з метааналізом *Davids MS et al.*, 2020 також мав обмеження через відсутність узгодженості у визначенні PFS, які в деяких дослідженнях оцінювалися незалежним наглядовим комітетом (англ. independent review committee, IRC), а в інших – дослідником (англ. investigator, INV). Однак, було зазначено, що в дослідженнях, в яких повідомлялося про обидва визначення PFS, відношення ризиків (HR) були загалом подібними, що дає певну гарантію того, що невідповідні визначення, ймовірно, не спотворюють результати мережевого метааналізу.

Крім того, заявником було проведено порівняльний аналіз дозування хлорамбуцилу. Були розглянуті наступні джерела:

¹² <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>

¹³ https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

- результати досліджень CLL-11 (публікація Goede et al., 2014¹⁴) та MaBLe (публікація Michallet et al., 2018¹⁵), що увійшли до метааналізу Davids MS et al., 2020, де хлорамбуцил застосовувався в комбінації з ритуксимабом;
- рекомендації щодо дозування хлорамбуцилу, зазначені в Уніфікованому клінічному протоколі;
- інструкція для медичного застосування хлорамбуцилу.

За результатами аналізу встановлено, що дозування хлорамбуцилу може варіюватися, що, в свою чергу, впливає на ефективність лікування. Це може позначатися на клінічних показниках, зокрема, на показники PFS та частоти відповіді (overall response rate, ORR; complete response rate, CRR).

Також заявником надано більш детальну інформацію з 2 РКД, у яких вивчалася ефективність окремо заявленого лікарського засобу та компаратора та які були включені до метааналізу (публікація Davids MS et al., 2020): для акалабрутинібу порівняно з комбінацією хлорамбуцил+обінутузумаб (далі – Clb+обінутузумаб) дослідження ELEVATE-TN (NCT02475681¹⁶); для схеми Clb+обінутузумаб порівняно з ClbR – дослідження CLL-11 (NCT01010061¹⁷).

ELEVATE-TN (NCT02475681) – глобальне, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження III фази, що має опубліковані результати за період спостереження 28,3 місяців (публікація Sharman et al., 2020¹⁸); період 46,9 місяців (публікація Sharman et al., 2022¹⁹); період 74,5 місяців спостереження (публікація Sharman et al., 2023²⁰).

Критеріями включення були пацієнти з раніше не лікованим ХЛЛ віком 65 років і старше. Пацієнти віком від 18 до 65 років також допускалися, якщо мали один з наступних критеріїв: кліренс креатиніну 30–69 мл/хв (розрахований за рівнянням Кокрофта-Голта) або кумулятивний рейтинг захворювання за шкалою геріатричної оцінки (англ. Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric, CIRS-G) > 6. Стан функціональності за шкалою, що була розроблена Східною кооперативною онкологічною групою (англ. the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) – 0, 1 або 2. Також умовою було наявність активного захворювання, що відповідало хоча б одному з критеріїв iwCLL 2008 для потреби в лікуванні. Пацієнти були стратифіковані на основі наявності/відсутності делеції 17p, балу за шкалою ECOG (0 або 1 проти 2) та географічного регіону. Група монотерапії акалабрутинібом охоплювала 8,9% пацієнтів з наявністю делеції 17p; 92,2% пацієнтів з балом 0 або 1 та 7,8% пацієнтів з балом 2 за шкалою ECOG. Також, в досьє було зазначено щодо частки пацієнтів з наявністю делеції 11q (17,3%) та мутації TP53 (10,6%) в групі монотерапії акалабрутинібом.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 на 3 групи: монотерапія акалабрутинібом (n=179), акалабрутиніб+обінутузумабом (n=179), Clb+обінутузумаб (n=177). Пацієнтам, у яких спостерігалось прогресування

¹⁴ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1313984?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id

¹⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29419437/>

¹⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02475681>

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01010061>

¹⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305093/>

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974526/>

²⁰ Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN

захворювання на лікуванні схемою Clb+обінутузумаб був дозволений перехід на монотерапію акалабрутинібом у ході клінічного дослідження.

Первинною кінцевою точкою було визначено PFS за оцінкою незалежного наглядового комітету між схемами акалабрутиніб+обінутузумаб та Clb+обінутузумаб. Вторинною кінцевою точкою визначено PFS, оцінений незалежним наглядовим комітетом між монотерапією акалабрутинібом і схемою Clb+обінутузумаб. Додаткові вторинні кінцеві точки оцінювали: PFS за оцінкою дослідника; загальну відповідь на лікування, що оцінювалася як незалежним наглядовим комітетом, так і дослідником; час до наступного лікування; OS; безпеку.

CLL-11 (NCT01010061²¹) – багатоцентрове, відкрите рандомізоване дослідження III фази (публікація Goede et al., 2014²²).

Критеріями включення пацієнтів були вік ≥ 18 років; раніше не лікований ХЛЛ, що потребує лікування відповідно до критеріїв Національного інституту раку (The National Cancer Institute, NCI); загальний бал за кумулятивною шкалою оцінки захворюваності (CIRS-G) > 6 та/або кліренс креатиніну < 70 мл/хв.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:2:1 на 3 групи: Clb+обінутузумаб (n=333), ClbR (n=330) або хлорамбуцил (n=118). Учасникам з прогресуючим захворюванням або протягом 6 місяців спостереження дозволялося перейти з групи хлорамбуцилу на прийом Clb+обінутузумаб.

Первинною кінцевою точкою дослідження CLL-11 було визначено PFS за оцінкою дослідника. Вторинними кінцевими точками були: PFS за оцінкою незалежного наглядового комітету; показники відповіді на лікування та частота негативних результатів тестування на мінімальне залишкове захворювання після закінчення лікування; виживаність без подій (англ. event-free survival, EFS); час до нового лікування (англ. time to new therapy, TTNT); OS; побічні реакції.

Заявником зазначено, що методологічна якість досліджень ELEVATE-TN та CLL-11 була оцінена за листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomised controlled trials) та за результатами оцінки встановлено, що обидва дослідження мають високу методологічну якість та мінімальну гетерогенність.

Враховуючи те, що прямих порівняльних випробувань акалабрутинібу з ClbR заявником знайдено не було, результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора проведено на підставі двох окремих досліджень: ELEVATE-TN (публікації Sharman et al., 2020, Sharman et al., 2022 та Sharman et al., 2023) та CLL-11 (публікація Goede et al., 2014).

У таблиці 4 наведені дані щодо побічних реакцій, відповідно до інформації поданої в досьє, про які найчастіше повідомляли пацієнти під час лікування монотерапією акалабрутинібом у дослідженні ELEVATE-TN (результати за період 28,3 та 46,9 місяців спостереження, публікації Sharman et al., 2020 та Sharman et al., 2022 відповідно) та під час лікування схемою ClbR у дослідженні CLL-11 (результати 39 місяців спостереження, публікація Goede et al., 2014).

²¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01010061>

²² <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1313984>

Акалабрутиніб як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії флударабіном у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (FCR) та бендамустином у комбінації з ритуксимабом (BR), 01.09.2025

Таблиця 4. Побічні реакції в дослідженні ELEVATE-TN (Sharman et al., 2020 та Sharman et al., 2022) і CLL-11 (Goede et al., 2014)

Подія	Акалабрутиніб, (Sharman et al., 2020) N = 179 (%)	Акалабрутиніб, (Sharman et al., 2022) N = 179 (%)	ClbR, (Goede et al., 2014) N = 330 (%)
Реакції, пов'язані з інфузією	—*	—	12 (4%)
Нейтропенія	17 (9,5%)	20 (11,2 %)	91 (28%)
Анемія	12 (6,7%)	—	12 (4%)
Тромбоцитопенія	5 (2,8%)	—	10 (3%)
Лейкопенія	—	—	3 (1%)
Інфекції та інвазії	—	—	44 (14%)
Пневмонія	4 (2,2%)	—	17 (5%)
Фебрильна нейтропенія	—	—	4 (1%)
Головний біль	2 (1,1%)	2 (1,1 %)	—
Діарея	1 (0,6%)	1 (0,6 %)	—
Втома	2 (1,1%)	2 (1,1 %)	—
Артралгія	1 (0,6%)	2 (1,1 %)	—
Кашель	1 (0,6%)	1 (0,6%)	—
Біль у спині	2 (1,1%)	—	—
Блювання	1 (0,6%)	—	—
Гарячка	1 (0,6%)	—	—
Периферичний набряк	1 (0,6%)	—	—
Висипання	1 (0,6%)	—	—
Задишка	3 (1,7%)	—	—
Інфекції сечовивідних шляхів	3 (1,7%)	—	—
Серцеві (Серцеві події (≥ 3 ступеня), що виникли у >1 пацієнта (окрім фібриляції передсердь), включають гострий інфаркт міокарда (n = 3), серцеву недостатність (n = 2) та інфаркт міокарда (n = 2).	9 (5,0 %)	15 (8,4 %)	—
Миготлива аритмія	—	2 (1,1 %)	—
Кровотечі	3 (1,7)	5 (2,8 %)	—
Серйозні кровотечі	—	5 (2,8 %)	—
Гіпертензія	4 (2,2 %)	5 (2,8 %)	—
Інфекції	25 (14 %)	29 (16,2 %)	—
Новоутворення	—	5 (2,8 %)	—

*позначка “—” свідчить про відсутність даних щодо певної побічної реакції в публікації

За висновками заявника на основі публікацій *Sharman et al., 2020, Sharman et al., 2022* та *Goede et al., 2014* в досьє зазначено, що схема терапії ClbR має значно більшу частоту виникнення нейтропенії – 28% порівняно з акалабрутинібом 11,2%. Високий відсоток виникнення інфекцій (14%) характерний для ClbR і не виникає при застосуванні акалабрутинібу. Не спостерігалось жодних нових сигналів щодо безпеки при лікуванні акалабрутинібом із періодом спостереження 46,9 місяців у порівнянні з періодом спостереження 28,3 місяці. Безпека лікування, що містить акалабрутиніб, асоціюється з низькою частотою небажаних явищ, особливо серцево-судинних побічних ефектів (фібриляція/тріпотіння передсердь та гіпертензія), і низькими показниками припинення терапії, незважаючи на тривалий вплив лікування.

Також заявником представлені дані дослідження ELEVATE-TN (публікація *Sharman et al., 2022*) щодо частоти виникнення побічних реакцій будь-якого ступеня в динаміці по рокам при застосуванні заявленого лікарського засобу (таблиця 5).

Таблиця 5. Частота виникнення побічних ефектів будь-якого ступеня тяжкості з часом при застосуванні акалабрутинібу

Побічні реакції, n (%)	Тривалість спостереження (кількість учасників)				
	≤ 1 року (n=179)	> 1–2 роки (n=154)	> 2–3 роки (n=146)	> 3–4 роки (n=134)	> 4 років (n=76)
Діарея	56 (31,3%)	26 (16,9%)	18 (12,3%)	19 (14,2%)	10 (13,2%)
Головний біль	65 (36,3%)	24 (15,6%)	23 (15,8%)	22 (16,4%)	10 (13,2%)
Нейтропенія	14 (7,8%)	8 (5,2%)	2 (1,4%)	5 (3,7%)	1 (1,3%)
Втома	27 (15,1%)	24 (15,6%)	23 (15,8%)	19 (14,2%)	11 (14,5%)
Арталгія	22 (12,3%)	19 (12,3%)	13 (8,9%)	16 (11,9%)	5 (6,6%)
Кашель	23 (12,8%)	15 (9,7%)	16 (11%)	13 (9,7%)	6 (7,9%)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	24 (13,4%)	14 (9,1%)	15 (10,3%)	10 (7,5%)	2 (2,6%)
Нудота	31 (17,3%)	15 (9,7%)	9 (6,2%)	5 (3,7%)	3 (3,9%)

За твердженням заявника, спостерігається істотне зниження з часом частоти виникнення побічних реакцій (будь-якого ступеня) при застосуванні акалабрутинібу в 2-му, 3-му, та 4-му році порівняно з першим роком лікування.

Також, з огляду на наявність опублікованих даних дослідження ELEVATE-TN за триваліший період спостереження, а саме, 74,5 місяців (публікація *Sharman et al., 2023*), заявник надав останні актуальні дані щодо частоти побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням акалабрутинібу. Відповідно до публікації *Sharman et al., 2023* в досьє зазначено, що найпоширенішими (5% пацієнтів) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості ($\geq$ grade 3) для акалабрутинібу були нейтропенії

(12%), тромбоцитопенія (3%), діарея (1%), COVID-19 (7%), пневмонія (6%), синкопе (2%) і гіпертензія (5%). Щодо подій, що становлять клінічний інтерес: фібриляція передсердь, гіпертензія, і нові незалежні злоякісні новоутворення були зареєстровані у 2%, 5% і 5% пацієнтів відповідно. Лікування продовжують отримувати 47% пацієнтів групи акалабрутинібу (n=84). Найпоширенішими причинами припинення лікування акалабрутинібом були побічні реакції, які спостерігалися у 18% (n=32) пацієнтів, а також прогресування захворювання, що спостерігалось 14% (n=25) пацієнтів. Серед пацієнтів, які перейшли з групи лікування Clb+обінутузумаб на акалабрутиніб, 41% (n=32) припинили прийом акалабрутинібу. Переважаючими причинами для припинення терапії акалабрутинібом були побічні реакції у 13% пацієнтів (n=10) та прогресування захворювання у 16% пацієнтів (n=13).

В досьє зазначено, що акалабрутиніб продемонстрував прийнятний профіль безпеки та переносимості, який узгоджувався з іншими клінічними дослідженнями монотерапії акалабрутинібом.

Уповноваженим органом проаналізовано систематичний огляд з мережесим метаналізом *Dauids MS et al., 2020*, а також технічний документ “*Network meta-analysis to assess the relative efficacy and safety of acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Report – 3rd draft. February 2020*”, наданий компанією-заявником в клінічному розділі досьє для оцінки порівняльної ефективності заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора. Звертаємо увагу, що систематичний огляд з мережесим метаналізом та вказаний вище технічний документ уповноваженим органом розглядалися комплексно, оскільки технічний документ слугує основною методологічною базою для проведеного метаналізу. Таким чином, технічний документ був використаний як доповнення до метаналізу для отримання повного уявлення про методологію, припущення та вхідні дані, що забезпечило повноцінну оцінку порівняльної клінічної ефективності.

Метою систематичного огляду з метаналізом у публікації *Dauids MS et al., 2020* було оцінити відносну ефективність акалабрутинібу (монотерапії та в комбінації з обінутузумабом) порівняно зі стандартними схемами лікування ХЛЛ у пацієнтів, які не можуть отримувати флударабін, за допомогою мережесим метаналізу.

Як уже було зазначено заявником, в метаналізі *Dauids MS et al., 2020* для оцінки порівняльної ефективності схем терапії було побудовано дві мережі доказів: мережу А, що складалася виключно з 9 РКД, які відповідали критеріям включення та мережа В, що складалася з 8 РКД і публікації *Tedeschi A, Greil R, Demirkan F, et al. A cross-trial comparison of single-agent ibrutinib versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Haematologica 2020²³ (далі – A. Tedeschi et al., 2020)*. У публікації *A. Tedeschi et al., 2020* представлено перекресне порівняння між групою ібрутинібу з дослідження *RESONATE-2 (NCT01722487²⁴)*

²³ <https://haematologica.org/article/view/9357>

²⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01722487>

та групою Clb+обінутузумаб з дослідження iLLUMINATE (NCT02264574²⁵). Включення даної публікації до мережі В забезпечило додаткове непряме порівняння акалабрутинібу з ібрутинібом за допомогою лише одного (спільного) компаратора (Clb+обінутузумаб). Слід також зазначити, що мережа В зменшила невизначеність порівняння між акалабрутинібом та ібрутинібом через Clb+обінутузумаб (як спільний компаратор), проте таке порівняння не є предметом вивчення даної ОМТ.

Зазначаємо, що дані мережі А, які отримані виключно з результатів РКД, забезпечують найвищий рівень доказовості. Це досягається завдяки суворій методології, яка, використовуючи випадкову рандомізацію, мінімізує систематичну похибку та зменшує гетерогенність між дослідженнями. Як наслідок, отримані результати мають високу внутрішню валідність, порівнянність груп та достовірність. Для додаткового підтвердження цього, в аналізі використовувалися стратифіковані моделі Кокса. Вони дозволили врахувати ключові прогностичні фактори, такі як делеція 17p та географічний регіон, що підвищує точність і надійність оцінки ефекту лікування. З огляду на це, уповноважений орган вважає обґрунтованим підхід заявника, за яким в рамках оцінки порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора за основу беруться саме результати аналізу мережі А.

Уповноваженим органом був проведений аналіз мережі А, що об'єднує різні методи лікування на основі спільних компараторів та було встановлено, що єдиним дослідженням, в якому вивчали ефективність акалабрутинібу, є дослідження ELEVATE-TN. У свою чергу, для визначеного компаратора (ClbR) – ключовими є дослідження CLL-11 та MaBLe (NCT01056510).²⁶ Відтак, подальший аналіз буде прицільно зосереджений на результатах зазначених досліджень.

Як вказано в публікації Davids MS et al., 2020, відбір досліджень для систематичного огляду з метааналізом здійснювався з урахуванням відповідності популяції метааналізу – дорослим пацієнтам, які раніше не отримували лікування та вважаються непридатними для хіміотерапії на основі флударабіну. Уповноваженим органом проаналізовано протоколи ключових досліджень, що вивчали ефективність заявленого лікарського засобу та визначеного компаратору (ELEVATE-TN, CLL-11 та MaBLe) на предмет відповідності критеріїв включення пацієнтів, які визначали автори на етапі планування досліджень, популяції метааналізу. Зазначаємо, що відповідно до протоколу дослідження MaBLe, критеріями включення були: вік пацієнтів з ХЛЛ ≥ 18 років, бал за оцінкою ECOG ≥ 2 , непридатність для лікування флударабіном. Відповідно до протоколу дослідження ELEVATE-TN, включені пацієнти мали нелікований ХЛЛ, були віком 65 років і старше або старше 18 років і молодше 65 років за умови, що вони відповідають принаймні одному з наступних критеріїв:

- кліренс креатиніну 30–69 мл/хв;
- дані шкали сумарної оцінки захворювань для літніх пацієнтів (CIRS-

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02264574>

²⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01056510>

G score) > 6;

- додаткові критерії включали бал за оцінкою ECOG 0-2.

Відповідно до протоколу дослідження CLL-11, учасники мали відповідати наступним критеріям включення: пацієнти ≥ 18 років з раніше не лікованим ХЛЛ; пацієнти повинні були мати клінічно значущий тягар супутніх захворювань, що відображено даними шкали сумарної оцінки захворювань для літніх пацієнтів (CIRS-G score) > 6 та кліренсом креатиніну 30–69 мл/хв.

Таким чином, враховуючи те, що критерії включення в дослідженнях ELEVATE-TN та CLL-11 та MaBLe охоплювали раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ, які були визнані непридатними для лікування флударабіном через наявність супутніх захворювань (CIRS-G > 6) та/або порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30-69 мл/хв), дають підстави уповноваженому органу зробити висновок, що популяція у зазначених дослідженнях відповідає популяції метааналізу (Davids MS et al., 2020), яка визначена як дорослі пацієнти, які раніше не отримували лікування та вважаються непридатними для хіміотерапії на основі флударабіну.

Також у ході аналізу порівняльності груп пацієнтів, включених у дослідження ELEVATE-TN, CLL-11 та MaBLe, уповноваженим органом проаналізовано частки (%) включених пацієнтів за наявністю делецій/мутацій, немутованим IgHV статусом (англ. Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IgHV unmutated), а також у відсотку включених пацієнтів з балом за шкалою CIRS > 6, що є факторами потенційної модифікації ефекту.

Зокрема, група акалабрутинібу в дослідженні ELEVATE-TN включала 8,9% пацієнтів з наявністю делеції 17p; 17,3% з наявністю делеції 11q та 10,6% з мутацією TP53. Водночас, групи ClbR в дослідженнях CLL-11 та MaBLe охоплювали 7% і, відповідно, 3% пацієнтів з наявністю делеції 17p; 17% та 16% з наявністю делеції 11q; проте не зазначено щодо наявності/відсутності частки пацієнтів з мутацією TP53 в групах ClbR за даними обох досліджень. Таким чином, можна зробити висновок щодо невеликої кількості пацієнтів, включених до ключових досліджень за наявністю делецій. Водночас, зазначаємо, що популяція в дослідженнях (ELEVATE-TN, CLL-11 та MaBLe) не була акцентована на пацієнтах, що мають зазначені генетичні маркери. Відсоток пацієнтів, які все ж мали делеції або мутації, є незначним, і не впливає на загальні висновки щодо порівняльної ефективності, засновані на ІТТ-популяціях досліджень, у контексті популяції метааналізу, а саме, дорослі пацієнти, які раніше не отримували лікування та вважаються непридатними для хіміотерапії на основі флударабіну.

Крім того, дослідження ELEVATE-TN включало 67% пацієнтів з немутованим IgHV статусом, в той час як в дослідженні CLL-11 частка таких пацієнтів складала 61%, а в дослідженні MaBLe – 49%. Немутований IgHV статус є важливим прогностичним маркером, який асоціюється з більш агресивним перебігом ХЛЛ та гіршим прогнозом. Різниця в частці пацієнтів із немутованим статусом IgHV між дослідженнями ELEVATE-TN (67%) та CLL-11 (61%) є незначною. Однак, порівняно з дослідженням MaBLe (49%), ця відмінність є більш помітною, хоча й не критичною. Це вказує на деяку

неоднорідність у вихідних характеристиках досліджуваних популяцій, яка може певною мірою впливати на порівняльну ефективність лікування.

Таким чином, спостерігається неоднорідність груп за IgHV-статусом, проте загалом групи були порівнюваними за генетичними маркерами для узагальнення результатів.

В той же час, суттєві відмінності виявлено в частці пацієнтів у групі акалабрутинібу та групі ClbR за показником супутніх захворювань, зокрема, 75% пацієнтів мали бал за шкалою CIRS-G>6 у дослідженні CLL-11 порівняно з дослідженням ELEVATE-TN, де частка таких пацієнтів склала лише 11,7%. Тобто, популяція дослідження CLL-11 мала гірший початковий прогноз. Тому, враховуючи вищезазначене, уповноважений орган погоджується із застереженнями заявника щодо певної гетерогенності між популяціями групи акалабрутинібу та групи ClbR, особливо за таким важливим прогностичним фактором як соматичний статус (CIRS-G>6).

Оцінка ефективності лікування ґрунтувалася на підході «intention-to-treat», при цьому не враховувався можливий перехід пацієнтів з групи компаратора на досліджувану терапію у разі прогресування хвороби, таким чином результати лікування розглядалися відповідно до початково рандомізованого призначення.

Варто зазначити, що цільова популяція, вказана в досьє, є більш вузькою порівняно з популяцією в публікації Davids MS et al., 2020 та передбачає недоцільність/непереносимість терапії як на основі флударабіну (схема FCR), так і недоцільність/непереносимість схеми BR, тоді, як відповідно до публікації Davids MS et al., 2020, популяція метааналізу охоплювала пацієнтів, які вважаються непридатними лише для хіміотерапії на основі флударабіну. Уповноваженим органом проведено аналіз співставності зазначених популяцій, ґрунтуючись на даних клінічних настанов та реальної клінічної практики в Україні та зазначено наступне:

- відповідно до клінічних практичних рекомендацій NCCN в онкології від 2025 року, схема BR не може бути використана для ослаблених пацієнтів "frail patients", тобто, для пацієнтів, які не можуть перенести стандартну інтенсивну терапію через свій загальний стан здоров'я;
- згідно з останніми оновленнями настанов Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2024) схеми терапії FCR та BR більше не розглядаються у якості першої лінії лікування для пацієнтів з ХЛЛ та незадовільним соматичним статусом (unfit patients);
- інформація, отримана уповноваженим органом від клінічних фахівців закладів охорони здоров'я України, підтверджує позицію щодо недоцільності/непереносимості терапії FCR та BR у пацієнтів з незадовільним соматичним статусом.

Таким чином, незважаючи на те, що популяція, яка розглядалась в метааналізі Davids MS et al., 2020 – це пацієнти непридатні для хіміотерапії на основі флударабіну (FCR), а в досьє цільовою популяцією є дорослі пацієнти із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії як схемою FCR так і BR, обидві популяції фактично представляють одну й ту ж клінічну когорту пацієнтів – які

не можуть отримати стандартну інтенсивну хіміоімунотерапію. Це дозволяє вважати цільову популяцію, обрану заявником, узгодженою з популяцією, визначеною авторами метааналізу Davids MS et al., 2020.

Додатково зазначаємо, що відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу зазначено, що схема BR є альтернативним вибором для пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ та незадовільним соматичним статусом. Проте звертаємо увагу, що Уніфікований клінічний протокол розроблений на основі даних, що передували останнім оновленням настанов NCCN (2025) та ESMO (2024). Сучасні рекомендації чітко вказують, що схеми FCR та BR не є оптимальними для пацієнтів з незадовільним соматичним статусом через їхню токсичність та ризики. Таким чином наявність схеми BR в Уніфікованому клінічному протоколі вказує на розбіжність в часі настанов, але не суперечить висновку, що цільова популяція, зазначена в досьє та популяція в метааналізі є співставними в контексті сучасної клінічної практики.

Кінцевими точками оцінки ефективності в публікації Davids MS et al. 2020 були PFS та OS, для оцінки яких в мережевому метааналізі був використаний Байєсівський підхід з використанням моделей фіксованих ефектів; результати були представлені з використанням коефіцієнтів ризику (HRs) і 95% достовірних інтервалів (англ. credible intervals, CrIs). HR вважалися значущими, якщо їх CrIs не перевищував одиницю.

Усі дослідження послідовно визначали OS як час від дати рандомізації до смерті від будь-якої причини. PFS також визначалася схожим чином у всіх дослідженнях: як час від дати рандомізації до дати першого задокументованого прогресування захворювання (з використанням критеріїв IWCLL 2008) або смерті від будь-якої причини, залежно від того, що настане раніше. Однак, у різних дослідженнях використовувалися різні типи оцінки: PFS, оцінена незалежним наглядовим комітетом та PFS, оцінена дослідником.

Оскільки первинною кінцевою точкою в дослідженні ELEVATE-TN була PFS, оцінена незалежним наглядовим комітетом, то для мережі A використовувалася PFS, оцінена саме незалежним наглядовим комітетом, якщо ці дані були доступні; і PFS, оцінена дослідником, якщо дані незалежного наглядового комітету були недоступні. Загалом, підхід, заснований на оцінці незалежного наглядового комітету, вважається менш упередженим, ніж оцінка дослідника і, отже, призводить до більш надійних результатів.

Отже, за результатом аналізу PFS, оціненої незалежним наглядовим комітетом (публікація Davids MS et al., 2020, мережа A) встановлено, що акалабрутиніб подовжував PFS порівняно з комбінацією ClbR: HR **0,08 [95% CrIs, 0,05 - 0,14]**, ризик настання події (прогресування або смерті) є на 92% нижчим для акалабрутинібу порівняно зі схемою ClbR, результат є статистично значущим.

Таким чином, проведений аналіз демонструє, що акалабрутиніб значно подовжує PFS порівняно з комбінацією ClbR. Зазначаємо, що інтерпретацію цих результатів варто проводити з урахуванням вказаних вище відмінностей у базових характеристиках пацієнтів (бал за шкалою CIRS-G >6). Проте, незважаючи на ці відмінності, уповноважений орган зазначає, що отриманий

результат PFS для акалабрутинібу (HR 0,08) свідчить про значну клінічну перевагу препарату порівняно з компаратором (ClbR) щодо зменшення ризику настання події.

Щодо аналізу OS, то отримані результати свідчать, що монотерапія акалабрутинібом була пов'язана зі зниженням ризику смертності в порівнянні з лікуванням схемою ClbR: HR 0,38 [95% CrIs, 0,15 - 0,94], проте уповноважений орган зазначає, що довірчі інтервали оцінки ефекту є широкими, хоча і статистично значущими. Це, перш за все, пов'язано з короткими періодами спостереження ключових досліджень, що увійшли до метааналізу.

Відповідно до даних, наданих заявником на основі публікації Davids MS et al., 2020, а також технічного документу мережевого метааналізу, медіана спостереження була подібною в усіх дослідженнях (23,3–31,3 місяці). У дослідженні ELEVATE-TN медіана спостереження становила 29 місяців, для CLL-11 – 30 місяців та для MaBLe ~ 23,4 місяці. За даними дослідження ELEVATE-TN, у групі монотерапії акалабрутинібом померло 12 (7%) пацієнтів; а у групах ClbR досліджень CLL-11 і MaBLe цей показник становив 39 (12%) і 4 (3%) пацієнтів відповідно. У жодному із зазначених досліджень медіани OS не були досягнуті. Оскільки ХЛЛ є повільно прогресуючим, хронічним захворюванням, короткий період спостереження та невелика кількість подій (смертей) обмежують зрілість отриманих даних щодо OS (медіани OS не досягнуті), тому для підтвердження статистично значущої різниці в OS між акалабрутинібом та схемою ClbR необхідний більш тривалий період спостереження.

Для більш точної оцінки результатів та враховуючи наявність актуальніших даних з дослідження ELEVATE-TN (з 6-річним періодом спостереження), уповноважений орган звертався до заявника із запитом щодо оновленої версії метааналізу. Проте заявник повідомив, що оновлений метааналіз із залученням даних тривалішого періоду спостереження застосування акалабрутинібу відсутній і не був додатково проведений.

Уповноважений орган також звертає увагу на те, що при 6-річному періоді спостереження за пацієнтами в дослідженні ELEVATE-TN (Sharman et al., 2023), медіана OS в групі акалабрутинібу ще досі не була досягнута. Щодо дослідження CLL-11, в якому вивчалася ефективність компаратора (ClbR), то на момент підготовки заявником досі були наявні більш довготривалі результати ніж ті, що були включені до метааналізу, а саме, результати PFS та OS за період спостереження близько 7,8 років (Goede et al., 2018²⁷): в групі ClbR медіана OS була досягнута та становила 73,1 місяці.

Отже, за результатами систематичного огляду з мережевим метааналізом у публікації Davids MS et al., 2020, а також технічного документу мережевого метааналізу встановлено, що монотерапія акалабрутинібом асоціюється з нижчим ризиком прогресування захворювання та меншим ризиком смерті у порівнянні з терапією ClbR у пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, що вважаються непридатними для хіміотерапії на основі флударабіну. В той же

²⁷ <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/4014/Obinutuzumab-Beats-Rituximab-in-Older-Patients#>

час, короткий термін спостереження в дослідженнях хоч і дозволив отримати статистично значущі результати для OS, однак призвів до широких довірчих інтервалів та певної невизначеності.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості зазначеного систематичного огляду з метааналізом (публікація Davids MS et al., 2020) за інструментом критичної оцінки AMSTAR 2 на етапі фахової експертизи державної ОМТ (додаток 2 Настанови). У систематичному огляді вивчається чітко визначене клінічне питання. Критерії включення/виключення досліджень були представлені. Пошук досліджень проводився у більш ніж двох базах даних (MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE та Cochrane Central Register of Controlled Trials) та матеріалах великих конгресів, хоча і був обмежений англomовними публікаціями. Відбір досліджень та вилучення даних здійснювалися двома незалежними рецензентами з подальшою перевіркою третім, що мінімізує суб'єктивні помилки. Якість включених досліджень оцінена як висока, а ризик систематичної помилки – як низький, за винятком відкритого дизайну досліджень. Враховуючи вищезазначені методологічні обмеження, встановлено прийнятну методологічну якість.

Зазначаємо, що модель фармакоекономічного аналізу була побудована на основі даних метааналізу (Davids MS et al., 2020), який включає дослідження ELEVATE-TN з періодом спостереження 28,3 місяці та дослідження CLL-11 з періодом спостереження 39 місяців.

Для оцінки порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу та компаратора, уповноважений орган проаналізував дані, надані заявником з ключових досліджень – ELEVATE-TN (публікації Sharman et al., 2020, Sharman et al., 2022, Sharman et al., 2023), у якому вивчали терапію акалабрутинібом та CLL-11 (публікація Goede et al., 2014), в якому досліджували застосування схеми ClbR.

За результатами аналізу окремих досліджень встановлено, що для акалабрутинібу найпоширенішими побічними ефектами були нейтропенія (11,2%), кровотечі низького ступеня (2,8%) та головний біль (1,1%). Для ClbR найчастіше спостерігалися нейтропенія (28%), інфекції та реакції, пов'язані з інфузіями (18%).

Обидва препарати спричиняли побічні ефекти 3 ступеня тяжкості та вище ($\geq$ grade 3), зокрема, у групі монотерапії акалабрутинібом (період спостереження 74,5 місяця) до таких ефектів належали нейтропенія (12%) та гіпертензія (5%). У групі ClbR (період спостереження 39 місяців) найпоширенішим ефектом 3 ступеня тяжкості та вище була нейтропенія (28%).

При інтерпретації результатів побічних ефектів, що виникли при застосуванні акалабрутинібу та компаратора (ClbR), необхідно враховувати наступні моменти:

- різниця у графіках прийому (постійна терапія акалабрутинібом проти **шести 28-денних циклів** терапії ClbR) суттєво впливає на тип, частоту та тяжкість побічних реакцій;
- варіативність доз хлорамбуцилу, про що зазначав і заявник. Зокрема, відповідно до дослідження CLL-11, дозування хлорамбуцилу становило 0,5 мг/кг;

відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу – рекомендована доза хлорамбуцилу у комбінації з ритуксимабом – 10 мг/день, а відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ України хлорамбуцил призначають дорослим у дозі 0,15 мг/кг/добу до моменту, доки загальний лейкоцитоз не зменшується до 10 000 на 1 мкл. Лікування можна відновити через 4 тижні після закінчення першого курсу та продовжувати у дозі 0,1 мг/кг/добу. Таким чином, профіль безпеки для ClbR може відрізнятись у пацієнтів України.

- тривалість періодів спостереження: дані щодо акалабрутинібу надані за періоди 28,3; 46,9 та 74,5 місяця, тоді як для ClbR – за 39 місяців. Для більш точного представлення даних, заявник обрав найближчі періоди: 46,9 місяця для акалабрутинібу та 39 місяців для ClbR, що є коректним. За результатами аналізу цих двох періодів (46,9 и 39), схема терапії ClbR має значно вищий ризик нейтропенії (28% проти 11,2% для акалабрутинібу) та інфекцій (14% проти 0% для акалабрутинібу). При цьому акалабрутиніб демонструє стабільний та сприятливий профіль безпеки, оскільки навіть при тривалому спостереженні (до 46,9 місяців), не було виявлено нових побічних реакцій, порівняно даними 28,3 місяців.

Зазначаємо, що довгострокові побічні ефекти та наслідки терапії більш повно зафіксовані для акалабрутинібу. Останній, на дату написання висновку, проміжний аналіз для акалабрутинібу, проведений при медіані спостереження 74,5 місяця, демонструє, що профіль безпеки є стійким, а частота поширених побічних ефектів з часом зменшується. Це підтверджує можливість тривалого застосування препарату.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості досліджень ELEVATE-TN (публікації Sharman et al., 2020, Sharman et al., 2022, Sharman et al., 2023) та дослідження CLL-11 (публікація Goede et al., 2014) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). За результатами проведеної оцінки, встановлено високу методологічну якість для дослідження ELEVATE-TN та помірну методологічну якість для дослідження CLL-11.

За даними реєстру клінічних випробовувань ClinicalTrials.gov, наразі дослідження ELEVATE-TN перебуває на фазі підтримки, в ньому беруть участь понад 430 учасників для отримання додаткових доказів, розрахована дата завершення 30.09.2025 року.

Таким чином, за результатами аналізу окремих досліджень встановлено, що монотерапія акалабрутинібом демонструє стабільний профіль безпеки. Частота припинення лікування через побічні ефекти заявленого лікарського засобу зростає з 9% (28,3 місяця) до 18% (74,5 місяця), але більшість подій відбувалися протягом першого року. Нових сигналів безпеки при довшому спостереженні не виявлено, а частота побічних ефектів з часом зменшувалася. Лікування триває у 47% пацієнтів, що підтверджує довгострокову переносимість акалабрутинібу.

Акалабрутиніб не включено до 23 випуску Базового переліку основних

лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines) та Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ, рекомендованому для дітей²⁸.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України акалабрутиніб відсутній у **Державному формулярі лікарських засобів**, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2025 № 971 «Про затвердження сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності»²⁹.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги³⁰ наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затверджений наказом МОЗ України від 09.09.2022 №1635³¹**. Відповідно до даного протоколу для лікування пацієнтів з вперше виявленим ХЛЛ та наявністю аберації/мутації del(17p)/TP53, а також для пацієнтів з вперше виявленим ХЛЛ з відсутністю аберації/мутації del(17p)/TP53 та незадовільним соматичним статусом рекомендовано застосування акалабрутинібу.

У досьє представлені наступні **міжнародні клінічні рекомендації та настанови** щодо ведення пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом, у яких згадується монотерапія акалабрутинібом.

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

Слід зазначити, що на момент підготовки даного висновку з'явилися оновлені клінічні практичні рекомендації NCCN в онкології: Хронічний лімфолейкоз/Лімфома з малих лімфоцитів (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2025 – Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, 2025)³².

Перша лінія терапії для раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ без наявності мутації del(17p)/TP53 рекомендовано:

Режими, яким варто надавати перевагу:

- венетоклакс+обінутузумаб (категорія 1);
- венетоклакс+акалабрутиніб±обінутузумаб (категорія 1);
- акалабрутиніб±обінутузумаб (категорія 1);
- занубрутиніб(категорія 1).

Інші рекомендовані режими:

- венетоклакс+ібрутиніб;
- ібрутиніб (категорія 1).

Перша лінія терапії для раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ з наявністю мутації del(17p)/TP53 рекомендовано:

Режими, яким варто надавати перевагу:

²⁸ WHO EML, <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>

²⁹ https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf

³⁰ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

³¹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpm_d_hll.pdf

³² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

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

Інші рекомендовані режими:

- венетоклакс+ібрутиніб;
- ібрутиніб.

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

Зазначаємо, що станом на дату написання висновку набрали чинності оновлені клінічні практичні рекомендації: Хронічний лімфоїдний лейкоз, Канада, 2025 (Chronic Lymphocytic Leukemia, Alberta Health Services, Clinical practical guideline LYHE- 007, Version 12)³³

Рекомендації щодо лікування першої лінії при ХЛЛ:

1. Флударабін+циклофосфамід+ритуксимаб (FCR) для молодих пацієнтів з ХЛЛ у задовільному фізичному стані (CIRS <6).

2. Венетоклакс+обінутузумаб для пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не отримували лікування, з супутніми захворюваннями. Також розглядається для пацієнтів у задовільному стані.

3. Хлорамбуцил+обінутузумаб для дуже літніх (англ. very elderly) пацієнтів та/або пацієнтів у дуже незадовільному стані, які відмовляються від схеми терапії венетоклакс+обінутузумаб або мають до неї протипоказання.

4. Інгібітори ВТК:

- ібрутиніб: для раніше не лікованих пацієнтів віком ≥ 65 років або молодшої популяції пацієнтів з ХЛЛ у задовільному стані;

- акалабрутиніб: для пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не отримували лікування, віком ≥ 65 років, або 18-65 років з кліренсом креатиніну 30-69 мл/хв чи балом за шкалою CIRS для гериатричних пацієнтів > 6 ;

- занубрутиніб: для пацієнтів віком ≥ 65 років або ≥ 18 років із супутніми захворюваннями, які мають ХЛЛ, що раніше не лікувався, без del(17p);

- ібрутиніб + венетоклакс: рекомендовано як ефективний варіант для молодих пацієнтів у задовільному стані. Зазвичай не є кращим для літніх пацієнтів із супутніми захворюваннями. Для пацієнтів віком ≥ 65 років або ≥ 18 років із супутніми захворюваннями, які мають раніше не лікований ХЛЛ.

3. Рекомендації щодо лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії Британського товариства гематології (Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, British Society for Haematology Guideline, 2022)³⁴.

Зважаючи на природний віковий розподіл ХЛЛ, більшість пацієнтів належать до категорії "у незадовільному стані" (англ. less fit), оскільки майже 90% з них мають супутні захворювання. Рекомендації щодо лікування першої лінії у пацієнтів з ХЛЛ у незадовільному стані (або непридатних для хіміоімунотерапії) та без наявності мутації del(17p)/TP53 включають:

³³ <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

³⁴ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.18075>

- *ібрутиніб: для пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не отримували лікування, віком від 65 років без del(17p). Також ефективний у молодих пацієнтів у задовільному стані. Додавання ритуксимабу до ібрутинібу не надає додаткової переваги. Існує ризик побічних ефектів, таких як діарея, втома, фібриляція передсердь та гіпертензія;*
- *акалабрутиніб: для пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не отримували лікування, віком від 65 років, або 18-65 років із супутніми захворюваннями. Може застосовуватися як монотерапія або в комбінації з обінутузумабом;*
- *венетоклакс + обінутузумаб: для пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не отримували лікування, із супутніми захворюваннями. Існує ризик розвитку нейтропенії, але його можна контролювати за допомогою профілактики та поступового нарощування дози.*

До затвердження таргетних препаратів, комбінація хлорамбуцилу з обінутузумабом вважалася міжнародним стандартом лікування для цієї когорти пацієнтів.

4. Хронічна лімфоцитарна лейкемія: настанови з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження (Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021)³⁵.

Перша лінія лікування:

Акалабрутиніб рекомендовано для пацієнтів з ХЛЛ за наявності мутації del(17p)/TP53, а також для пацієнтів незалежно від статусуIGHV без мутації TP53 або del(17p) з незадовільним соматичним статусом (unfit) (рівень доказовості 1A).

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

5. 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)³⁶.

Перша лінія лікування:

● пацієнти з незадовільним соматичним статусом або пацієнти старшого віку з мутованим статусом IGHV і без мутації TP53 або del(17p) слід лікувати одним із наступних способів:

- *венетоклакс+обінутузумаб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);*
- *акалабрутиніб (додавання обінутузумабу є можливим варіантом) (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);*
- *занубрутиніб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);*
- *ібрутиніб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A), після відповідного обстеження серцево-судинної системи;*
- *ібрутиніб+венетоклакс (рівень доказів I, ступінь рекомендацій B), після відповідного обстеження серцево-судинної системи.*

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

³⁶ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)00747-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)00747-6/fulltext)

● пацієнти з незадовільним соматичним статусом або пацієнти старшого віку з немутованим статусом IGHV і без мутації TP53 або del(17p) повинні лікуватися одним з наступних варіантів:

- венетоклакс+обінутузумаб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- акалабрутиніб (додавання обінутузумабу є можливим варіантом) (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- занубрутиніб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- ібрутиніб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A), після відповідного обстеження серцево-судинної системи;
- ібрутиніб+венетоклакс (рівень доказів I, ступінь рекомендацій B), після відповідного обстеження серцево-судинної системи.

● при виборі лікування першої лінії слід враховувати наступне (рівень доказів V, ступінь рекомендацій B):

- профіль побічних ефектів (наприклад, ниркова недостатність та ризик розвитку синдрому лізису пухлини проти фібриляції передсердь, гіпертензія та ризик кровотечі проти накопичення побічних ефектів при безперервній терапії);
- спосіб введення препарату (наприклад, внутрішньовенне застосування для терапії, що включає інфузію анти-CD20 антитіл, або тільки пероральний прийом);
- доступ та інтенсивність контролю (наприклад, 5-тижневий період нарощування дози при застосуванні інгібіторів В-клітинної лімфоми 2 (BCL-2);
- тривалість періоду спостереження.

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що акалабрутиніб рекомендований для терапії першої лінії у пацієнтів з нелікованим ХЛЛ, незалежно від наявності/відсутності мутації TP53 або del(17p) за даними рекомендацій Європейського товариства медичної онкології, 2025 та рекомендацій Британського товариства гематології, 2022. Також акалабрутиніб є препаратом вибору для пацієнтів незалежно від статусу IGHV без мутації TP53 або del(17p) з незадовільним соматичним статусом за даними настанови з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології, 2021 та проміжного оновлення клінічної настанови Європейського товариства медичної онкології, 2024. Відповідно до клінічних практичних рекомендацій Канади, 2025, акалабрутиніб показаний для пацієнтів з ХЛЛ та незадовільним соматичним статусом, які раніше не отримували лікування.

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

Ефективність витрат акалабрутинібу в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування акалабрутинібу порівняно із ClbR для дорослих пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR.

Вибір методу фармакоеконічного аналізу заявник обґрунтував такими ключовими аспектами як:

- клінічна ефективність – на основі результатів метааналізу було визначено показник HR для PFS, який було застосовано до параметричних кривих часу до прогресування (TTP) та часу до смерті без прогресування (TTDeath), побудованих для акалабрутинібу за даними дослідження ELEVATE-TN. Відповідно, для ClbR у моделі було застосовано HR для PFS, який становить 13,52 (95% CI: 7,80 - 23,54), що свідчить про суттєво вищий ризик прогресування порівняно з акалабрутинібом; та
- показники користі – у моделі враховано показники якості життя для різних станів здоров'я на основі даних EQ-5D-3L, отриманих у дослідженні ELEVATE-TN.

Фармакоеконічний аналіз методом “витрати-користь” є адаптацією глобальної моделі “Cost-Effectiveness Model for Acalabrutinib in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia” (технічний звіт, фінальна версія 6.0). Фармакоеконічні розрахунки базуються на напівмарківській моделі (англ. semi-Markov model) з циклами тривалістю 28 днів та 30-річним часовим горизонтом (пожиттєвий часовий горизонт). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, проведено корекцію напівциклу.

Аналіз ефективності витрат реалізовано за допомогою напівмарківської моделі, структура якої передбачає три стани: без прогресування (PF), прогресування (PD), смерть. Когорта в моделі на початку повністю перебуває у стані PF, з якого пацієнти можуть перейти або до стану PD, або до стану смерті, або ж залишитись у стані PF. Перехід зі стану PF до стану PD супроводжується погіршенням якості життя внаслідок прогресування захворювання та пов'язаних із ним симптомів і психологічного навантаження. Стан PD враховує результати наступної лінії лікування. Після входу в стан PD пацієнти можуть залишатися в ньому або перейти до стану смерті. Ймовірності переходу є залежними від часу. Перехід зі стану PF у стан PD було змодельовано на основі кривих TTP, перехід зі стану PF до стану смерті – на основі кривих TTDeath. Перехід зі стану PD до стану смерті оцінювався на основі кривих виживаності після прогресування (PPS), отриманих з використанням об'єднаних даних на рівні пацієнтів (англ. patient level data) щодо PPS з обох груп акалабрутинібу (у монотерапії та у комбінації з обінутузумабом) дослідження ELEVATE-TN та даних щодо OS з групи BR/іделалісіб+ритуксимаб (IR) дослідження ASCEND³⁷, що, на думку заявника, є обґрунтованим, адже у моделі всі пацієнти отримують терапію BR у разі прогресування захворювання.

Вибір схеми BR як терапії у разі прогресування захворювання уповноважений

³⁷ Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee JH, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2020 Sep 1;38(25):2849-2861. doi: 10.1200/JCO.19.03355. Epub 2020 May 27. PMID: 32459600.

орган вважає некоректним, оскільки такий підхід суперечить цільовій популяції дось, а саме щодо незадовільного соматичного статусу та непереносимості/недоцільності терапії BR. Пацієнти цільової популяції, у яких перша лінія терапії була обмежена через незадовільний соматичний статус, не є кандидатами для схеми BR також і на другій лінії. Незадовільний соматичний статус (тобто *unfit* пацієнти: ECOG ≥ 2 , супутні захворювання, вік ≥ 65 років) залишається основним протипоказанням до хіміоімунотерапії, тому застосування схеми BR після прогресування не рекомендоване.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням напівмарківської моделі за даними заявника наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоекономічного аналізу акалабрутинібу із застосуванням напівмарківської моделі за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: акалабрутиніб. Компаратор: ClbR. Напівмарківську модель було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR.
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.
		Часовий горизонт моделювання становить 30 років (пожиттєвий). Початковий середній вік – 70 років, маса тіла – 79 кг, площа поверхні тіла – 1,93 м ² , частка жінок – 38% відповідно до даних клінічного дослідження ELEVATE-TN.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності: ELEVATE-TN та мережевий метааналіз. Дані щодо безпеки: ELEVATE-TN та CLL11. Дані щодо корисності: ELEVATE-TN. Дані щодо зменшення корисності (англ. <i>disutility</i>): - пов'язані з віком (Ara et al., 2010³⁸); - пов'язані з виникненням побічних реакцій (на основі даних технічних звітів NICE щодо інших медичних технологій^{39,40,41}, Wehler et al., 2018⁴² та припущень).

³⁸ [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)

³⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561>

⁴⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359>

⁴¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403>

⁴² <https://investor.agios.com/static-files/25de7161-9a10-4d8c-8a03-8bd5e7d0a5d3>

		За результатами економічної оцінки у межах 30-річного часового горизонту було отримано результат: 6,11 QALY для акалабрутинібу та 4,53 QALY для ClbR. Отже, порівняно з ClbR лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR акалабрутинібом забезпечує додаткові 1,58 QALY.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на застосування порівнюваних лікарських засобів; • витрати на лікування побічних реакцій; • витрати на лікування та супровід пацієнтів з ХЛЛ; • витрати на наступну лінію терапії після прогресування. Відповідно до Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби ціна за упаковку акалабрутинібу, у формі випуску капсули тверді по 100 мг №60/№56, становить 185 000,00 грн (наказ МОЗ від 08.05.2023 № 862). Водночас, як зазначає у досьє заявник, державна ОМТ проводиться для форми випуску таблетки як більш зручної для використання лікарської форми та надає у досьє докази біоеквівалентності капсул та таблеток. Також заявник зазначає, що зміна лікарської форми не призводитиме до зміни оптово-відпускної ціни на акалабрутиніб. Витрати на акалабрутиніб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████████ грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 100 мг №60. Отже, витрати на місяць лікування одного пацієнта акалабрутинібом становлять ██████████ грн, витрати на рік лікування – ██████████ грн. Витрати на ClbR розраховано заявником на основі цін на хлорамбуцил та ритуксимаб з електронної системи публічних закупівель "Prozorro": - хлорамбуцил - 718,00 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 2 мг №25⁴³; - ритуксимаб - 3 080,82 грн за флакон з концентратом для розчину для інфузій, 10 мг/мл, по 50 мл (500 мг) у флаконі⁴⁴. Відповідно, витрати на цикл лікування ClbR становлять 7 597,64 грн, витрати на курс лікування (6 циклів) – 45 585,84 грн. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Різниця витрат: ██████████ грн.

⁴³ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі "ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Хлорамбуцил 2 мг)", замовник – ДП "Медичні закупівлі України", договір про закупівлю від 11.06.2024 №09/111-06/2024: <https://prozorro.gov.ua/uk/contract/UA-2024-05-15-012739-a-c1>

⁴⁴ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі "ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Ритуксимаб 100 мг, Ритуксимаб 500 мг)", замовник – ДП "Медичні закупівлі України", договір про закупівлю від 19.06.2024 №09/132-06/2024: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2024-05-22-012665-a>

4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний та ймовірнісний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни вихідних параметрів моделі на +/-20%. Заявником встановлено, що показник ICER змінюється від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY; найбільший вплив на ICER має початковий вік пацієнтів, ціна акалабрутинібу, ставка дисконтування для результатів лікування. За результатами ймовірнісного аналізу чутливості значення ICER становить ██████████ грн/QALY, що є меншим за результат детерміністичного аналізу, що, за висновком заявника, додатково підкріплює економічну доцільність застосування акалабрутинібу. <i>Звертаємо увагу, що однофакторний аналіз чутливості, проведений заявником, не враховує вплив значень показників корисності, тому результати слід інтерпретувати з обережністю. Додатково зауважуємо, що за результатами ймовірнісного аналізу чутливості у 100% ітерацій значення ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто витрати на акалабрутиніб є неефективними.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<i>Припущення:</i> 1. Як вже було зазначено вище, для ClbR у моделі було застосовано HR для PFS, який порівняно з акалабрутинібом становить 13,52 (95% CI: 7,80 - 23,54). У зв'язку з відсутністю даних щодо TTP та TTDeath у моделі зроблено припущення, що показник HR для PFS є спільним для обох подій (TTP і TTDeath). Такий підхід передбачає, що у пацієнтів, які отримують ClbR, відносний ризик смерті до прогресування змінюється в тій самій пропорції, що й відносний ризик прогресування. Крім того, у моделі HR є незмінним протягом усього горизонту моделювання, що відображає стабільно нижчу ефективність хіміоімунотерапії. 2. У моделі зроблено припущення, що після прогресування 100% пацієнтів обох груп лікування розпочнуть терапію BR. <i>Обмеження:</i> 1. Через обмежену доступність реєстрів пацієнтів з ХЛЛ в Україні модель базується на даних клінічних досліджень та експертних припущеннях, адаптованих до локального контексту, що може впливати на точність прогнозів. 2. Для оцінки TTP та TTDeath використовуються параметричні моделі, побудовані на основі обмеженого періоду спостереження. Хоча обрані розподіли пройшли внутрішню і зовнішню валідацію, залишаються припущення щодо стану пацієнтів (перебігу захворювання) поза межами дослідження. 3. Дані щодо якості життя пацієнтів були запозичені з клінічного дослідження й не враховують усіх особливостей сприйняття якості життя пацієнтами в Україні, що є типовим обмеженням у

		фармакоєкономічних дослідженнях. 4. Враховані лише клінічно значущі та часті побічні реакції, що потенційно може зменшити повноту оцінки, хоча й відповідає методологічним рекомендаціям.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування акалабрутинібу для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR забезпечує додаткові 1,58 QALY порівняно із застосуванням ClbR, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 30-річного часового горизонту. Згідно фармакоєкономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні акалабрутинібу порівняно з ClbR становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴⁵.

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

1. Як вже було зазначено у пп.2 п.3 висновку, метааналіз, на основі якого побудовано модель фармакоєкономічного аналізу, включає результати дослідження ELEVATE-TN з періодом спостереження 28,3 місяця та дослідження CLL-11 з періодом спостереження 39 місяців. Водночас враховуючи наявність більш актуальних даних з дослідження ELEVATE-TN (з 6-річним періодом спостереження), уповноважений орган звертався до заявника із запитом щодо надання оновленої версії метааналізу та, відповідно, врахування оновлених даних щодо клінічної ефективності у фармакоєкономічному аналізі. Оскільки заявник зазначив про відсутність оновленого метааналізу, уповноважений орган звернувся до заявника з рекомендацією провести критичну оцінку щодо впливу використання даних з меншим періодом спостереження (тобто, порівняти змодельовані результати з останніми доступними фактичними даними та надати оцінку впливу на результати моделювання).

Заявник зазначив, що прогнозована за моделлю медіана PFS для акалабрутинібу становить 87 місяців, а середнє значення – 91,6 місяця. Згідно з даними моделі 5-річна PFS оцінюється на рівні ~65%. Водночас за даними 6-річного аналізу ELEVATE-TN (Sharman et al., 2023, медіана спостереження 74,5

⁴⁵ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

місяця) медіана PFS залишалася не досягнутою у групі акалабрутинібу, що підтверджує довготривалий ефект лікування. Важливо, що оцінена частка пацієнтів без прогресування через 72 місяці (6 років) у групі лікування акалабрутинібом становить 62%.

Отже, заявник робить висновок, що результати фармакоекономічного моделювання, отримані з використанням даних першого зрізу дослідження ELEVATE-TN (Sharman et al., 2020), не призвели до завищення клінічної ефективності акалабрутинібу. Навпаки, змодельована PFS, зокрема 5-річна PFS на рівні 65% і середнє значення PFS у 91,6 місяця, є цілком узгодженими та навіть децю нижчими порівняно з фактичними 6-річними даними дослідження (Sharman et al., 2023), де PFS становила 62% у групі акалабрутинібу. Отже, заявник вважає, що обраний підхід до моделювання є консервативним і методологічно обґрунтованим, що мінімізує ризик упередженості оцінки ефективності.

Варто зауважити, що обґрунтування заявника базується на даних, що представлені у технічному звіті до глобальної моделі компанії (базовий аналіз моделі, що відповідає умовам Великобританії). Тому додатково зауважуємо, що за результатами моделі заявника (адаптованої до локальних умов, зокрема з використанням даних щодо показників смертності, що релевантні до умов України) медіанне значення часу у стані PF становить 62,55 місяці, середнє – 70,43 місяці, а 6-річна кількість пацієнтів у стані PF – 43,47%. Щодо критичної оцінки змодельованих даних для ClbR та фактичних даних з дослідження CLL-11 з періодом спостереження близько 7,8 років, уповноважений орган зазначає, що змодельовані дані також є гіршими, порівняно з фактичними – за результатами дослідження CLL-11 медіана PFS становить 15,7 місяців, медіана OS – 73,1 місяців, 5-річна OS – 57%, у той час як змодельовані результати становлять 8,28 місяців, 57,03 місяців та 49,23% відповідно.

Отже, змодельовані дані є гіршими, порівняно з фактичними результатами досліджень, проте це частково може бути пояснено врахуванням локальних даних щодо показників смертності. Тому використання не найбільш актуальних даних впливає на точність результатів моделювання, проте не впливає на якісну характеристику рівня витрат на акалабрутиніб.

2. У моделі використано показники користі, отримані за допомогою інструмента EQ-5D у межах дослідження ELEVATE-TN. Проте у технічному звіті до моделі зазначено, що показники користі з дослідження ELEVATE-TN варто інтерпретувати з обережністю, оскільки показник якості життя у стані PD було оцінено тільки на основі даних 45 зі 111 пацієнтів, які зазнали прогресування захворювання (41%).

Водночас модель фармакоекономічного аналізу заявника дозволяє дослідити результати аналізу з використанням трьох інших альтернативних опцій щодо показників корисності. Проте заявник зазначає, що для запобігання можливій переоцінці ефективності, як базовий аналіз моделі було свідомо обрано песимістичний сценарій – із найменшою різницею між корисностями станів PF і

PD (0,013). На думку заявника такий підхід дозволяє зменшити ризик упередженості та забезпечує консервативну оцінку вигоди. Оскільки значення, отримані безпосередньо серед пацієнтів цільової популяції, які лікувались акалабрутинібом, дозволяють забезпечити високу внутрішню відповідність клінічному сценарію моделі, ці показники були обрані як основа базового аналізу моделі.

Додатково заявником було проаналізовано результати аналізу при застосуванні альтернативних джерел даних показників корисності:

- джерело показника корисності для стану PF – ELEVATE-TN, для стану PD – звіт NICE TA561⁴⁶, де об'єктом оцінки є венетоклакс у комбінації з ритуксимабом для лікування пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ (періоджерело – Holzner et al., 2001⁴⁷) при якому ICER становить [REDACTED] грн/QALY;
- джерело показника корисності як для стану PF, так і стану PD – звіт NICE TA561 при якому ICER становить [REDACTED] грн/QALY;
- звіт NICE TA429⁴⁸, де об'єктом оцінки є ібрутиніб для пацієнтів з раніше лікованим ХЛЛ та з раніше не лікованим ХЛЛ з del17p/TP53 (дані з дослідження RESONATE) при якому ICER становить [REDACTED] грн/QALY.

На основі вищенаведених результатів заявник робить висновок, що незалежно від обраного джерела показників корисності модель демонструє стабільні значення інкрементальних QALY та прийнятні значення ICER, які зберігають економічну доцільність застосування акалабрутинібу. Використання показників корисності з дослідження ELEVATE-TN є обґрунтованим з точки зору валідності популяції, клінічної відповідності та прозорості.

Отже, уповноважений орган погоджується із заявником щодо вибору як джерело показників корисності даних з ELEVATE-TN, проте зазначає, що показник корисності у стані PD, який варто інтерпретувати з обережністю у зв'язку з методологічними обмеженнями його розрахунку, має вплив на значення ICER. Уповноважений орган не вважає, що застосування наведених вище джерел показників корисності у даному разі є доцільним, проте аналіз результатів моделювання з їх застосуванням дозволяє зробити висновки, що:

- значення ICER у всіх сценаріях перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто витрати залишаються неефективними і, відповідно, не дають змоги охарактеризувати акалабрутиніб як економічно доцільну технологію, як зазначає заявник,
- різниця у показниках корисності між станами PF і PD потенційно може бути більша, відповідно, значення ICER може бути меншим, проте зменшення значення ICER не призведе до зміни якісної характеристики

⁴⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561>

⁴⁷ Holzner B, Kemmler G, Sperner-Unterwieser B, Kopp M, Dünser M, Margreiter R, Marschitz I, Nachbaur D, Fleischhacker WW, Greil R. Quality of life measurement in oncology--a matter of the assessment instrument? Eur J Cancer. 2001 Dec;37(18):2349-56. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00307-0. PMID: 11720827.

⁴⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>

рівня витрат на акалабрутиніб.

3. Модель заявника дозволяє обрати різні підходи до моделювання PPS. Як вже було зазначено вище, у моделі заявника перехід зі стану PD до стану смерті у обох групах лікування оцінювався на основі кривих PPS, отриманих з використанням об'єднаних даних на рівні пацієнтів щодо PPS з обох груп акалабрутинібу (у монотерапії та у комбінації з обінутузумабом) дослідження ELEVATE-TN та даних щодо OS з групи BR/IR дослідження ASCEND.

Уповноважений орган погоджується з вибором опції моделювання PPS для групи лікування акалабрутинібом. Проте, оскільки дана опція припускає, що до прогресування захворювання пацієнти отримували акалабрутиніб, а після прогресування – будь-яку хіміоімунотерапію, використання даної опції для моделювання PPS для групи компаратора призводить до викривлення результату, адже такі пацієнти до прогресування захворювання отримували терапію ClbR, а не акалабрутинібом. Відповідно, уповноважений орган вважає, що для групи ClbR більш доцільним є використання опції, за якої крива PPS базується на даних на рівні пацієнтів щодо OS з обох груп дослідження ASCEND (акалабрутиніб та BR/IR) та припускає, що пацієнти, у яких спостерігається прогресування після хіміо/хіміоімунотерапії першої лінії, отримують акалабрутиніб або будь-яку хіміоімунотерапію як наступну лінію лікування. При використанні у моделі даної опції для групи лікування ClbR ICER збільшується на ██████% та становить ██████ грн/QALY.

4. Як вже було зазначено вище, уповноважений орган вважає некоректним вибір схеми BR як терапії у разі прогресування захворювання у пацієнтів даної цільової популяції.

Уповноважений орган звертався до клінічних фахівців з метою отримання інформації щодо того, які схеми терапії найчастіше застосовуються у другій лінії лікування пацієнтів з ХЛЛ, яким у першій лінії неможливо було призначити схему терапії FCR та BR у зв'язку з незадовільним соматичним статусом та фінансуються за кошти державного бюджету в Україні. Відповіді клінічних фахівців (ДНП “Національний інститут раку”, КНП “Міська клінічна лікарня №4” Дніпровської міської ради, КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова”, КНП “Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака”, КНП “Запорізька обласна лікарня”) свідчать про те, що BR не є терапією, що використовується у другій лінії лікування пацієнтів з ХЛЛ, яким у першій лінії неможливо було призначити схему терапії FCR та BR у зв'язку з незадовільним соматичним статусом. Водночас відповіді клінічних фахівців свідчать про те, що пацієнти в Україні не мають доступу до лікування інноваційними таргетними препаратами за кошти державного бюджету, а тільки до хіміо/хіміоімунотерапії.

Отже, хоча використання схеми BR як другої лінії лікування пацієнтів з ХЛЛ, яким у першій лінії неможливо було призначити схему терапії FCR та BR у зв'язку з незадовільним соматичним статусом, є некоректним, вибір релевантної схеми терапії не призведе до зміни підходу до вибору опції для моделювання PPS,

оскільки ця схема також буде представником хіміо/хіміоімунотерпії, а вплив зміни вартості терапії не буде настільки суттєвим, щоб вплинути на значну зміну показника ICER та, відповідно, якісну характеристику рівня витрат на акалабрутиніб.

Отже, за результатами проведеної оцінки було встановлено, що ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто витрати на акалабрутиніб порівняно з ClbR є неефективними. Використання у моделі не найбільш актуальних результатів клінічної ефективності порівнюваних технологій, використання у аналізі показника корисності у стані PD, який варто інтерпретувати з обережністю у зв'язку з методологічними обмеженнями його розрахунку, а також застосування менш доцільної опції для моделювання PPS у групі ClbR впливає на значення ICER, проте не змінює якісну характеристику рівня витрат на акалабрутиніб.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу акалабрутинібу порівняно з ClbR для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR можливе, якщо ціна на акалабрутиніб буде знижена не менш 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 не менш ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування акалабрутинібу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість нових пацієнтів, що потребують лікування, становить [REDACTED] осіб у 2026 році, [REDACTED] особа у 2027 році, [REDACTED] особи у 2028 році, [REDACTED] осіб у 2029 році, [REDACTED] особа у 2030 році.

Для розрахунку відсотку вибуття пацієнтів зі стану PF для стратегій лікування акалабрутинібом та ClbR було використано результати змодельованих кривих PFS, що представлені у технічному звіті до глобальної моделі компанії. Ці дані відображають частку пацієнтів, які залишаються у стані PF на різних часових точках і безпосередньо використовуються для розрахунку річної ймовірності вибуття пацієнтів з лікування, тобто переходу зі стану PF до прогресування або смерті.

У моделюванні впливу на показники бюджету було враховано не лише нових

пацієнтів, які розпочинають лікування в кожному поточному році, а й тих, хто продовжує терапію з попередніх років. Отримані значення було використано для прогнозування кількості пацієнтів, які продовжують отримувати терапію в кожному наступному році, що забезпечує методологічну коректність динамічного аналізу впливу на показники бюджету.

Відповідно, за розрахунками заявника цільова популяція пацієнтів для лікування акалабрутинібом становить [REDACTED] осіб у 2026 році, [REDACTED] особи у 2027 році, [REDACTED] осіб у 2028 році, [REDACTED] особи у 2029 році, [REDACTED] осіб у 2030 році; цільова популяція пацієнтів для лікування ClbR – [REDACTED] осіб у 2026 році, [REDACTED] осіб у 2027 році, [REDACTED] осіб у 2028 році, [REDACTED] особи у 2029 році, [REDACTED] осіб у 2030 році.

Дані розрахунки заявником було проведено на основі даних щодо відсотків вибуття пацієнтів з лікування, що зазначені у технічному звіті до глобальної моделі (дані відповідають локальним умовам Великобританії), а не на основі результатів адаптованої до локальних умов України моделі.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують ClbR, та “новий сценарій”, за якого пацієнти починають поступово отримувати акалабрутиніб (від 20% у першому році до 100% у п'ятому році).

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR представлено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR при поступовому 20% переході на заявлений лікарський засіб

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які потребують лікування стандартною терапією на кінець року	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Акалабрутиніб як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії флударабіном у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (FCR) та бендамустином у комбінації з ритуксимабом (BR), 01.09.2025

пацієнтів, які використовують стандартну терапію					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ, на кінець року					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
• з них витрати на акалабрутиніб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію акалабрутинібом встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [REDACTED] грн у першому році аналізу до [REDACTED] грн у п'ятому році аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ у першому році аналізу буде середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у другому-п'ятому роках – великим (більше 100 млн грн) та починаючи з третього року аналізу перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] - [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

На запит уповноваженого органу заявником було проведено додатковий аналіз впливу на показники бюджету з урахуванням 100% переходу пацієнтів на акалабрутиніб, що представлений у таблиці 8. Заявник зазначає, що такий сценарій відображає максимально можливе бюджетне навантаження при впровадженні акалабрутинібу як єдиної опції терапії в межах цільової популяції та може бути використаний як верхня межа оцінки бюджетного впливу.

Акалабрутиніб як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії флударабіном у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (FCR) та бендамустином у комбінації з ритуксимабом (BR), 01.09.2025

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR при 100% переході на заявлений лікарський засіб

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які потребують лікування стандартною терапією на кінець року					
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ, на кінець року					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
• з них витрати на акалабрутиніб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету при 100% переході пацієнтів на терапію акалабрутинібом встановлено додатковий вплив

на бюджет, що коливається від [REDACTED] грн у першому році аналізу до [REDACTED] грн у п'ятому році аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при 100% переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде великим (більше 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу та у кожному році аналізу перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] - [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

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

1. Як було зазначено вище, з метою проведення динамічного аналізу впливу на показники бюджету заявником було розраховано кількість пацієнтів у кожному році аналізу як для інтервенції, так і компаратора з урахуванням відсотку вибуття пацієнтів з лікування за результатами моделювання. Проте у аналізі впливу на показники бюджету заявника кількість пацієнтів як у “діючому сценарії”, так і “новому сценарії” відповідає кількості пацієнтів, що отримують акалабрутиніб. Оскільки пацієнти, що отримують акалабрутиніб, мають нижчий ризик прогресування захворювання, підхід заявника призводить до некоректного врахування кількості пацієнтів, що отримують ClbR, що, відповідно, призводить до викривлення результатів аналізу впливу на показники бюджету.

2. У аналізі впливу на показники бюджету заявником враховано, що всі пацієнти (як нові, так і пацієнти з попередніх років) у групі стандартної терапії щороку отримуватимуть курс ClbR, проте тривалість застосування ClbR становить шість 28-денних циклів. Таким чином, витрати на ClbR мають нараховуватись тільки на тих пацієнтів, які розпочинають лікування ClbR у поточному році, тому в аналізі впливу на показники бюджету витрати на компаратор є завищеними.

3. Аналіз впливу на показники бюджету не відображає використані у моделі фармакоекономічного аналізу підходи до моделювання – зокрема наявні розбіжності у підході до розрахунку витрат на ClbR, врахування побічних реакцій, врахування витрат на супровід пацієнтів з ХЛЛ, а також не враховано витрати на лікування після прогресування захворювання.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування акалабрутинібу є більш витратним, ніж застосування ClbR, а вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб при поступовому переході на акалабрутиніб буде середнім у першому році аналізу, великим у другому-п'ятому роках та починаючи з третього року аналізу перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні; при повному переході

на акалабрутиніб – великим та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні у кожному з п'яти років аналізу. Методологічні недоліки проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету впливають на точність результату щодо додаткового впливу на бюджет при застосуванні акалабрутинібу.

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 ClbR у раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR надана коректно та представлена у досьє за даними систематичного огляду з мережевим метааналізом (публікація Davids MS et al., 2020), а також технічного документу мережевого метааналізу, наданого компанією-заявником. Результати порівняльної клінічної ефективності продемонстрували, що акалабрутиніб подовжував PFS порівняно з комбінацією ClbR: HR 0,08 [95% CrIs, 0,05 - 0,14], ризик настання події (прогресування або смерті) є на 92% нижчим для акалабрутинібу порівняно зі схемою ClbR, результат є статистично значущим.

Результати ефективності за OS свідчать, що монотерапія акалабрутинібом була пов'язана зі зниженням ризику смертності в порівнянні з лікуванням схемою ClbR: HR 0,38 [95% CrIs, 0,15 - 0,94], проте уповноважений орган зазначає, що довірчі інтервали оцінки ефекту є широкими, хоча і статистично значущими. Це, перш за все, пов'язано з короткими періодами спостереження ключових досліджень, що увійшли до метааналізу (медіана спостереження включених досліджень склала 23,3–31,3 місяці) та малою кількістю подій. Зазначаємо, що у включених до метааналізу дослідженнях (ELEVATE-TN, CLL-11 та MaBLe) медіани OS не були досягнуті. Оскільки ХЛЛ є повільно прогресуючим, хронічним захворюванням, короткий період спостереження та невелика кількість подій (смертей) обмежують зрілість отриманих даних. Уповноважений орган також звертає увагу на те, що на момент підготовки заявником досьє були наявні більш довготривалі результати ніж ті, що були включені до метааналізу, а саме, 6-річний період спостереження за пацієнтами в дослідженні ELEVATE-TN (Sharman et al., 2023) та результати дослідження CLL-11 (Goede et al., 2018) з періодом спостереження близько 7,8 років, проте результати з тривалішим періодом спостереження не були враховані заявником для представлення клінічних переваг акалабрутинібу.

Щодо порівняльної безпеки, за результатами аналізу окремих досліджень встановлено, що монотерапія акалабрутинібом демонструє стабільний профіль безпеки. Частота припинення лікування через побічні ефекти заявленого

лікарського засобу зросла з 9% (28,3 місяця) до 18% (74,5 місяця), але більшість подій відбувалися протягом першого року. Нових сигналів безпеки при довшому спостереженні не виявлено, а частота побічних ефектів з часом зменшувалася. Лікування триває у 47% пацієнтів, що підтверджує довгострокову переносимість акалабрутинібу.

Підхід заявника до розрахунку потреби для системи охорони здоров'я заявленого лікарського засобу акалабрутиніб є коректним, розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Однак, зважаючи на відсутність уніфікованих локальних даних щодо частки пацієнтів, які за фіксований проміжок часу з безсимптомної форми ХЛЛ перейдуть у симптоматичну, що потребуватиме старту першої лінії терапії, а також даних щодо соматичного статусу пацієнтів з ХЛЛ в Україні, розрахована заявником потреба у заявленій інтервенції є орієнтовною та може бути іншою при наявності точних даних.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування акалабрутинібу для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR має додану користь, проте є більш витратним порівняно із ClbR, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) (██████████ грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте використання у моделі не найбільш актуальних результатів клінічної ефективності порівнюваних технологій, використання у аналізі показника корисності у стані PD, який варто інтерпретувати з обережністю у зв'язку з методологічними обмеженнями його розрахунку, а також застосування менш доцільної опції для моделювання PPS у групі ClbR впливає на значення ICER, проте не змінює якісну характеристику рівня витрат на акалабрутиніб.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування акалабрутинібу є більш витратним, ніж ClbR, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет може коливатись від ██████████ грн у першому році аналізу до ██████████ грн у п'ятому році аналізу при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію акалабрутинібом та від ██████████ грн у першому році аналізу до ██████████ грн у п'ятому році аналізу при 100% переході пацієнтів на терапію акалабрутинібом. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію акалабрутинібом вплив на бюджет щодо витрат на акалабрутиніб у першому році аналізу буде середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у другому-п'ятому роках – великим (більше 100 млн грн) та починаючи з третього року аналізу перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ - ██████████ рази залежно від року прогнозування; при 100% переході

пацієнтів на терапію акалабрутинібом – вплив на бюджет щодо витрат на акалабрутиніб буде великим (більше 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу та у кожному році аналізу перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED] - [REDACTED] рази залежно від року прогнозування. Проте методологічні недоліки проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету впливають на точність результату щодо додаткового впливу на бюджет при застосуванні акалабрутинібу.

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 (пролонгації) 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 КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу акалабрутиніб (станом на 01.09.2025 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 з 23.12.2021 по 23.12.2026) як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії флударабіном у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (FCR) та бендамустином у комбінації з ритуксимабом (BR) щодо можливості включення препарату 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, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих», у тому числі із застосуванням механізму договорів керованого доступу.

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 раніше не лікованим хронічним

лімфоцитарним лейкозом, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії флударабіном у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (FCR) та бендамустином у комбінації з ритуксимабом (BR), 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)

Оскільки при цілеспрямованому пошуку не знайдено прямих порівняльних клінічних досліджень (КД) щодо застосування акалабрутинібу та схеми ClbR для лікування пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR, які б відповідали принципам PICO, були використані вторинні джерела інформації: систематичний огляд з мережевим метааналізом Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Ther. 2020 Oct;42(10):1955-1974.e15. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.08.017. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33032842 (далі – Davids MS et al., 2020), а також звіт мережевого метааналізу, наданого компанією-заявником “Network meta-analysis to assess the relative efficacy and safety of acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Report – 3rd draft. February 2020”, що фактично є технічним документом мережевого метааналізу Davids MS et al, 2020.

Відповідно Davids MS et al., 2020 для оцінки порівняльної ефективності було побудовано дві мережі доказів: мережа А, що представляла рандомізовані контрольовані КД (далі – РКД), які відповідали критеріям включення; і мережа В, що складалася з 8 РКД та опублікованого перехресного порівняння ібрутинібу (КД RESONATE-2) з комбінацією хлорамбуцил+обінутузумаб (КД ILLUMINATE). В досьє оцінка порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу (ЛЗ) та компаратора представлена за результатами мережі А.

За результатом аналізу мережі А (Davids MS et al., 2020): PFS (акалабрутиніб проти ClbR) – значення HR 0,08 [95% CrIs, 0,05 - 0,14]; та аналіз OS (акалабрутиніб проти ClbR) – HR 0,38 [95% CrIs, 0,15 - 0,94] (довірчі інтервали оцінки ефекту є широкими, хоча і статистично значущими). Зазначені результати є тотожними з результатами технічного документу мережевого метааналізу. Відповідно до висновків заявника в досьє, акалабрутиніб продемонстрував клінічні переваги порівняно з компаратором ClbR – ризик настання події (прогресування або смерті) є на 92% нижчим для акалабрутинібу порівняно зі схемою ClbR; результат є статистично значущим.

Щодо аналізу OS, то отримані результати свідчать, що монотерапія акалабрутинібом була пов'язана зі зниженням ризику смертності в порівнянні з лікуванням схемою ClbR: HR 0,38 [95% CrIs, 0,15 - 0,94].

Безпечність

Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ та визначеного компаратора проведене щодо двох КД: ELEVATE-TN (*Sharman et al., 2020, Sharman et al., 2022 та Sharman et al., 2023*) та CLL-11 (*Goede et al., 2014*).

За результатами *Sharman et al., 2020, Sharman et al., 2022 та Goede et al., 2014* можна зробити висновки, що схема терапії ClbR має значно більшу частоту виникнення нейтропенії – 28% порівняно з акалабрутинібом (11,2%). Високий відсоток виникнення інфекцій (14%) характерний для ClbR і не характерний для застосування акалабрутинібу, також для ClbR вказані такі ПР: нейтропенія (28%), інфекції та реакції, пов'язані з інфузіями (18%). Не спостерігалось жодних нових сигналів щодо безпеки при лікуванні акалабрутинібом із періодом спостереження 46,9 місяців у порівнянні з періодом спостереження 28,3 місяці. Безпека лікування, що містить акалабрутиніб, асоціюється з низькою частотою небажаних явищ, особливо серцево-судинних побічних ефектів (фібриляція/тріпотіння передсердь та гіпертензія), і низькими показниками припинення терапії, незважаючи на тривалий період лікування.

Відповідно до *Sharman et al., 2023*, найпоширенішими (5% пацієнтів) побічними реакціями (ПР) 3 ступеня тяжкості ($\geq$ grade 3) для акалабрутинібу були нейтропенія (12%), тромбоцитопенія (3%), діарея (1%), COVID-19 (7%), пневмонія (6%), сінкопе (2%) і гіпертензія (5%). Щодо подій, що становлять клінічний інтерес: фібриляція передсердь, гіпертензія, і нові незалежні злоякісні новоутворення були зареєстровані у 2%, 5% і 5% пацієнтів відповідно. Найпоширенішими причинами припинення лікування акалабрутинібом були ПР, які спостерігалися у 18% (n=32) пацієнтів, а також прогресування захворювання, що спостерігалось 14% (n=25) пацієнтів. Серед пацієнтів, які перейшли з групи лікування Clb+обінутузумаб на акалабрутиніб, 41% (n=32) припинили прийом акалабрутинібу. Переважаючими причинами для припинення терапії акалабрутинібом були ПР у 13% пацієнтів (n=10) та прогресування захворювання у 16% пацієнтів (n=13).

За результатами аналізу окремих КД встановлено, що монотерапія акалабрутинібом демонструє стабільний профіль безпеки. Частота припинення лікування через ПР заявленого ЛЗ зростає з 9% (28,3 місяця) до 18% (74,5 місяця), але більшість подій відбувалися протягом першого року.

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

За розрахунками заявника застосування акалабрутинібу для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR забезпечує додаткові 1,58 QALY порівняно із застосуванням ClbR, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 30-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника

ефективності витрат (ICER) при застосуванні акалабрутинібу порівняно з ClbR становить [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY.

Результати аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування акалабрутинібу для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ, незадовільним соматичним статусом та непереносимістю/недоцільністю терапії FCR та BR має додану користь, проте є більш витратним порівняно із ClbR, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) ([REDACTED] грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений ЛЗ при поступовому переході на акалабрутиніб буде середнім у першому році аналізу, великим у другому-п'ятому роках та починаючи з третього року аналізу перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні; при повному переході на акалабрутиніб – великим та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні у кожному з п'яти років аналізу.

Якість доказових даних

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості:

1) зазначеного систематичного огляду з метааналізом (Davids MS et al., 2020) за інструментом критичної оцінки AMSTAR 2 на етапі фахової експертизи державної ОМТ. Якість включених КД оцінена як висока, а ризик систематичної помилки – як низький, за винятком відкритого дизайну КД. Враховуючи вищезазначені методологічні обмеження, встановлено прийнятну методологічну якість;

2) КД ELEVATE-TN (Sharman et al., 2020, Sharman et al., 2022, Sharman et al., 2023) та КД CLL-11 (Goede et al., 2014) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи. За результатами проведеної оцінки, встановлено високу методологічну якість для КД ELEVATE-TN та помірну методологічну якість для КД CLL-11.

Організаційні критерії

Організаційні умови для впровадження акалабрутинібу (ТН КАЛКВЕНС) в систему охорони здоров'я України визнано обґрунтованими:

1) акалабрутиніб для лікування пацієнтів з ХЛЛ вказаний у уніфікованому клінічному протоколі первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз», затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 року № 1635;

2) на аналізі розрахунку потреби системи охорони здоров'я встановлено, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб становить [REDACTED] пацієнтів у 2026 році, [REDACTED] пацієнт у 2027, [REDACTED] пацієнти у 2028, [REDACTED] пацієнтів у 2029 та [REDACTED] пацієнт у 2030 році (в середньому [REDACTED] пацієнти щорічно).

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

ХЛЛ є найпоширенішим видом лейкозу в осіб старшої вікової групи (середній вік встановлення діагнозу 72 роки і лише 10% пацієнтів віком <55 років), захворюваність становить 4,2 на 100 тис. на рік.

За результатами моделювання заявника, прогнозована кількість нових пацієнтів, що потребують лікування, коливатиметься від [REDACTED] у 2026 році до [REDACTED] у 2030 році, що в середньому становить [REDACTED] пацієнти щорічно.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Наявність доступу дорослих пацієнтів із ХЛЛ до терапії акалабрутинібом (ТН КАЛКВЕНС) є однією зі складових на виконання 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» та завдання «Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку», затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530.

Застосування акалабрутинібу для дорослих пацієнтів із ХЛЛ є науково обґрунтованим та сучасним методом лікування і цей ЛЗ представлений в сучасних рекомендаціях та настановах з лікування ХЛЛ: The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2025 — Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, Alberta Health Services, Clinical practical guideline LYNE-007, Version 10, Canada, 2023, Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, British Society for Haematology Guideline, 2022, Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020), а також у проміжному оновленні 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).

За результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що акалабрутиніб рекомендований для терапії першої лінії у пацієнтів з нелікованим ХЛЛ, незалежно від наявності/відсутності мутації TP53 або del(17p) за даними рекомендацій Європейського товариства медичної онкології, 2025 та рекомендацій Британського товариства гематології, 2022. Також акалабрутиніб є препаратом вибору для пацієнтів незалежно від статусуIGHV без мутації TP53 або del(17p) з незадовільним соматичним статусом за даними настанови з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології, 2021 та проміжного оновлення клінічної настанови Європейського товариства медичної онкології, 2024. Відповідно до клінічних практичних рекомендацій Канади, 2025, акалабрутиніб показаний для пацієнтів з ХЛЛ та незадовільним соматичним статусом, які раніше не отримували лікування.

За результатами оцінки медичних технологій Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (англ. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE), вказано, що акалабрутиніб рекомендований для пацієнтів з наявністю del(17p)/мутації TP53 або за відсутності даної мутації та непереносимості схем терапії як FCR, так і BR.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 21.08.2025, було надано наступні рекомендації:

1) враховуючи результати оцінки клінічної ефективності, безпеки, які базуються на доказових даних, епідеміологічні дані щодо поширеності ХЛЛ, а також економічної доцільності, рекомендовано включити лікарський засіб акалабрутиніб (ТН КАЛКВЕНС) для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом 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, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» для закупівлі із застосуванням механізму договорів керованого доступу;

2) включити належну інформацію щодо ЛЗ акалабрутиніб (ТН КАЛКВЕНС) до Державного формуляра лікарських засобів.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу
Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.