



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

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

e-mail: [dec@dec.gov.ua](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_

від \_\_\_\_\_

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**брентуксимабу ведотин**

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

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 13.10.2021.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 13.10.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

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

РП UA 13286/01/01 термін дії з 04.10.2018 по 04.10.2023

**Виробник**

<sup>1</sup><http://www.drlez.com.ua/>

БСП фармасьютікалз С.П.А. (виробництво нерозфасованої продукції, первинна упаковка), Італія

П'єр Фабр Медикамент Продакшен (виробництво нерозфасованої продукції, первинна упаковка), Франція

Делфарм Новара С.р.л. (вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії), Італія

Такеда Австрія ГмбХ (вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії), Австрія

Кованс Лабораторіз Лімітед (контроль якості серії), Велика Британія

**Заявник ТОВ "Такеда Україна" від імені Такеда Фарма А/С, Данія.**

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

АДЦЕТРИС®

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

Брентуксимабу ведотин/ Brentuximab vedotin.

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

1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину. 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. Допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат, дигідрат;  $\alpha, \alpha$ -трегалози дигідрат; полісорбат 80.

**5) форма випуску:**

Порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин (АТСК) рекомендована доза становить 1,8 мг/кг. Препарат вводять протягом 30 хвилин шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні. Лікування препаратом Адцетрис® необхідно починати після одужання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин на підставі клінічної оцінки. Такі пацієнти мають пройти до 16 циклів лікування.

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

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

Реєстраційне посвідчення UA 13286/01/01 термін дії з 04.10.2018 по 04.10.2023

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

Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ - L01X C12.

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

Лїкуваннє дорослих пацїєнтїв з CD30-позитивною лїмфомою Ходжкїна за наявностї пїдвищеного ризику рецидиву або прогресуваннє захворуваннє пїсля аутологїчної трансплантацїї стовбурових клїтин (АТСК).

**10) показаннє до медичного застосуваннє вїдповїдно до їнструкцїї для медичного застосуваннє, затвердженої МОЗ, за наявностї державної реєстрацїї лїкарського засобу в Українї**

Лїкуваннє дорослих пацїєнтїв з ранїше нелїкованою CD30-позитивною лїмфомою Ходжкїна IV стадїї у комбїнацїї з доксорубїцином, вїнбластином ї дакарбазином (AVD);

Лїкуваннє дорослих пацїєнтїв з CD30-позитивною лїмфомою Ходжкїна за наявностї пїдвищеного ризику рецидиву або прогресуваннє захворуваннє пїсля аутологїчної трансплантацїї стовбурових клїтин (АТСК);

Лїкуваннє дорослих пацїєнтїв з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лїмфони Ходжкїна:

- пїсля аутологїчної трансплантацїї стовбурових клїтин;
- пїсля принаймнї двох попереднїх лїнїй терапїї, якщо аутологїчна трансплантацїя стовбурових клїтин або полїхіміотерапїя не розглядаєтьсє як лїкувальна опцїя.

Лїкуваннє дорослих пацїєнтїв з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклїтинною лїмфомою.

Лїкуваннє дорослих пацїєнтїв з CD30-позитивною Т-клїтинною лїмфомою шкїри пїсля щонайменше 1 курсу попередньої системної терапїї.

**11) їнформацїя про наявнїсть показань до медичного застосуваннє лїкарського засобу для використання пїд час наданнє медичної допомоги при станах, що зазначенї у прїоритетних напрямх розвитку сфери охорони здоров'є**

До прїоритетних напрямїв розвитку сфер охорони здоров'є вїдповїдно до наказу МОЗ України вїд 26.07.2019 №1708 «Про затвердженнє прїоритетних напрямїв розвитку сфер охорони здоров'є на 2020-2022 роки» вїдносєтьсє онкологїчні захворуваннє. Показаннєм до медичного застосуваннє лїкарського засобу (ЛЗ), що оцїнюєтьсє, є лїкуваннє CD30-позитивної лїмфони Ходжкїна за наявностї пїдвищеного ризику рецидиву або прогресуваннє захворуваннє пїсля АТСК.

**3. Висновок уповноваженого органу щодо результатїв порївняльної ефектївностї (результатївностї), безпеки, ефектївностї витрат на лїкарський засїб та аналізу впливу на показники бюджету**

**1) данї щодо прїоритетностї захворуваннє (стану)**

В досьє зазначено, що вїдповїдно до даних Центру медичної статистики МОЗ України<sup>2</sup> станом на 2018 рїк в Українї всього було зареєстровано 695 випадкїв захворуваннє на лїмфому Ходжкїна (в середньому за 2014-2018 рр.

<sup>2</sup><http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

щорічно зареєстровано 725 випадків) серед дорослого населення (від 18 років до 65 років).

В досьє зазначено що, за даними літературних джерел гістологічно класична ЛХ становить 95% усіх випадків лімфоми Ходжкіна. Отже, захворюваність серед дорослих на саме класичну лімфому Ходжкіна (МКХ С81.1- С81.7) складає 689 випадків.

За офіційними даними Національного інституту раку <sup>3</sup> загальна кількість випадків захворювання (всі вікові категорії дорослих) на лімфому Ходжкіна (С81):

за 2014 рік – 933; загальна кількість померлих 286, охоплено спеціальним лікуванням первинних хворих 88,1%;

за 2015 рік – захворювань 959, померлих 248, охоплено лікуванням 89,9%;

за 2016 рік – захворювань 890, померлих 265, охоплено лікуванням 86,9%;

за 2017 рік – захворювань 840, померлих 252, охоплено лікуванням 87,7%;

за 2018 рік - захворювань 830, померлих 245, охоплено лікуванням 81,3%.

Результати щодо охоплення спеціальним лікуванням серед первинних хворих на лімфому Ходжкіна в досьє взято з Національного канцер-реєстру, (бюлетені № 17-20 за 2015-2018 рр.). Середній показник охоплення спеціальним лікуванням за останні 5 років склав 86,8%.

Онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022, затверджені наказом МОЗ України від 26.07.2019 № 1708.

*Уповноваженим органом з державної ОМТ додатково знайдена інформація за даними 2019 року Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я (IHME) при Вашингтонському університеті<sup>4</sup>: лімфома Ходжкіна посідає 24 місце в Україні за показником DALY (“disability-adjusted life year” - роки життя, скориговані за інвалідністю) серед онкологічних захворювань. Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році лімфома Ходжкіна спричинила втрату 18 600 DALY у всіх вікових категоріях, поширеність - 6 310 осіб, захворюваність – 1 113 осіб, смертність - 436 осіб.*

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

**Популяція (P, population)** – дорослі пацієнти із CD30-позитивною лімфою Ходжкіна із наявністю підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після АТСК віком від 18 до 65 років.

**Втручання (I, intervention)** – брентуксимабу ведотин по 1,8 мг/кг 1 раз кожні 3 тижні до 16 циклів, починаючи з 30-45 доби після АТСК плюс найкраща підтримуюча терапія (best supportive care).

<sup>3</sup><http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

<sup>4</sup><http://www.healthdata.org>

**Компаратор (С, comparator)** – плацебо 1 раз кожні 3 тижні до 16 циклів, починаючи з 30-45 доби після АТСК плюс найкраща підтримуюча терапія (best supportive care).

**Кінцеві точки (О, outcomes)** – первинна кінцева точка: виживаність без прогресування (PFS, progression-free survival) у пацієнтів з більше, ніж 1 фактором ризику протягом 5 років. Додатково оцінювалась виживаність без прогресування (PFS) у пацієнтів з  $\geq 2$  чи  $\geq 3$  ризик-факторами.

В досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора плацебо на підставі даних чинного уніфікованого клінічного протоколу ведення пацієнтів з лімфомою Ходжкіна, відповідно до якого після проведення АТСК пацієнти не отримують медикаментозної терапії, а лише перебувають на диспансерному обліку, в рамках якого, за станом їхнього здоров'я здійснюється клінічний та лабораторний моніторинг. Отже, за відсутності терапії порівняння було обрано плацебо. Також в досьє зазначено, що лікарі Київського центру трансплантації кісткового мозку та Національного інституту раку підтвердили, що після АТСК пацієнти не отримують жодної підтримуючої терапії, крім тих пацієнтів, які мають можливість за власні кошти придбати брентуксимабу ведотин.

Обґрунтування відомостей про потребу для системи охорони здоров'я в лікарському засобі в досьє проведено на підставі даних отриманих із статистичної звітності Центру медичної статистики МОЗ (щодо випадків захворювання по роках та по вікових групах (звітна форма 7), статистичної звітності Національного інституту раку (канцер-реєстр щодо охоплення спеціальним лікуванням) та опитування клініцистів (прогностичні дані центру Київського центру трансплантації кісткового мозку (КЦТКМ), Київського обласного онкологічного диспансеру, Львівського Центру трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, Черкаського обласного онкологічного диспансеру).

В досьє було представлено прогнозування тенденцій поширеності лімфоми Ходжкіна, оскільки прогнозована щорічна кількість випадків прогресій та рефрактерних форм розраховується за даними поширеності. Вихідні параметри для прогностичної оцінки (регресійної моделі) поширеності лімфоми Ходжкіна в досьє представлені на основі даних звітної форми 7 Центру медичної статистики МОЗ та за даними канцер-реєстру Національного інституту раку. Дані щодо смертності та захворюваності відсутні в статистичних даних МОЗ тому було використано канцер-реєстр як джерело цих даних. В досьє представлена регресійна модель в форматі Excel.

В п.7 досьє зазначено, що з урахуванням виконаного прогнозу поширеності лімфоми Ходжкіна в Україні та припущень, зроблених на розрахунках щодо зростання потенціалу служби трансплантації в Україні, розрахована когорта, представлена у таблиці 1.



**Таблиця 1.** Прогностичні значення числа випадків захворювання на лімфому Ходжкіна у віці 18-65 років

2022 рік	2023 рік	2024 рік	2025 рік	2026 рік
48	51	48	46	44

Отже, за даними досьє щорічно консолідації брентуксимабу ведотин потребуватимуть в середньому 47 пацієнтів (2022 – 2026 рр).

**Інформація щодо клінічної ефективності** брентуксимабу ведотин представлена в досьє за результатами двох публікацій результатів одного рандомізованого клінічного дослідження (РКД) фази III **AETHERA**<sup>5</sup> (NCT01100502) з різним терміном спостереження пацієнтів, що опубліковано *Moskowitz et al. 2015*<sup>6</sup> та *Moskowitz et al. 2018*<sup>7</sup>.

В досьє зазначено, що аналіз та представлення результатів з ефективності застосування брентуксимабу ведотин проведені на основі дослідження з віддаленими п'ятирічними результатами *Moskowitz et al. 2018*. Однак, опис основної методології дослідження було взято також із попереднього трирічного дослідження *Moskowitz et al. 2015*, оскільки в ньому найкраще описана загальна методологія дослідження.

AETHERA - рандомізоване, подвійно засліплене, плацебо-контрольоване дослідження фази III, в якому було рандомізовано 329 пацієнтів (група брентуксимабу ведотину - 165 осіб та група плацебо - 164 особи).

Заявником було проведено оцінку методологічної якості обраних публікацій результатів РКД за допомогою листа оцінки SIGN. За оцінкою заявника публікація *Moskowitz et al. 2015* та дослідження має високу методологічну якість, публікація *Moskowitz et al. 2018* та продовжене дослідження має задовільну методологічну якість.

Під час фахової експертизи досьє ЛЗ брентуксимабу ведотин уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості публікацій за допомогою листа оцінки, за результатами якої встановлено, що клінічне дослідження AETHERA (публікації *Moskowitz et al. 2015*, *Moskowitz et al. 2018*,) має прийнятну методологічну якість.

За даними публікації *Moskowitz et al. 2015*<sup>8</sup> після медіани часу спостереження 30 місяців (діапазон 0–50 місяців) PFS за оцінкою незалежного огляду (*independent review*) була значно покращена в групі брентуксимабу ведотин HR 0,77 (95 % CI 0,40–0,81; p = 0,0013), що еквівалентно зменшенню на 43% HR для показника PFS.

Медіана PFS у групі брентуксимабу ведотин становила 42,9 місяця (95% CI 30,4-42,9) порівняно з 24,1 місяця (11,5 місяців – не оцінювалась) у групі плацебо.

<sup>5</sup><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100502>

<sup>6</sup>[http://www.medirequests.com/pdfs/Moskowitz\\_2015\\_Lancet\\_AETHERA\\_CAL.pdf](http://www.medirequests.com/pdfs/Moskowitz_2015_Lancet_AETHERA_CAL.pdf)

<sup>7</sup><https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120429167?via%3Dihub>

<sup>8</sup>[http://www.medirequests.com/pdfs/Moskowitz\\_2015\\_Lancet\\_AETHERA\\_CAL.pdf](http://www.medirequests.com/pdfs/Moskowitz_2015_Lancet_AETHERA_CAL.pdf)

За оцінкою незалежного огляду (*independent review*) 2-річний рівень PFS становив 63% (95% CI 55-70) у групі брентуксимабу ведотин та 51% (95% CI 43-59) у групі плацебо.

Показник PFS за оцінкою дослідників (*investigator assessment*) також кращий у групі брентуксимабу ведотин. 2-річний рівень PFS за оцінкою дослідників (*investigator assessment*) становив 65% (95% CI 57–72) у групі брентуксимабу ведотин проти 45% (95% CI 37–52) у групі плацебо. Згідно з рекомендаціями ЕМА, стратифікований HR становив 0,55 (95% CI 0, 39–0,77).

Підгруповий аналіз PFS за оцінкою *independent review* показав послідовну перевагу (HR <1) у групі брентуксимабу ведотин для всіх підгруп. Проміжний аналіз OS не показав суттєвої різниці між групами лікування (таблиця 2).

**Таблиця 2.** Співвідношення небезпеки (HR 95% CI) для PFS та OS за кількістю факторів ризику (*Moskowitz et al. 2015*)

Фактори ризику	N	PFS	OS
≥1	329	0,57 (0,40–0,81)	1,15 (0,67–1,97)
≥2	280	0,49 (0,34–0,71)	0,94 (0,53–1,67)
≥3	166	0,43 (0,27–0,68)	0,92 (0,45–1,88)

Через 5 років спостереження (за даними публікації *Moskowitz et al. 2018*)<sup>9</sup> медіана PFS не була досягнута в групі брентуксимабу ведотин та складала 15,8 місяців в групі плацебо; показник 5-річної PFS (*5-year PFS rate*) становив 59% (95% CI (51-66)) в групі брентуксимабу ведотин проти 41% (95% CI (33-49)) в групі плацебо (HR 0,521; 95% CI, (0,379-0,717)).

Подібним чином кращий показник 5-річної PFS і у пацієнтів, що отримували брентуксимабу ведотин в підгрупах із ≥2 факторами ризику та ≥3 факторами ризику. Застосування брентуксимабу ведотин суттєво затримало час до другої наступної терапії, що є показником постійного контролю захворювання порівняно з групою плацебо. Результати представлено в таблицях 3-5.

**Таблиця 3.** Результати 5-річної PFS у підгрупах пацієнтів (*Moskowitz et al. 2018*)

	У пацієнтів з ≥1 ризик-фактором			У пацієнтів з ≥2 ризик-факторами			У пацієнтів з ≥3 ризик-факторами		
	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо	HR	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо	HR	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо	HR
<b>5-річна</b>	59% (95% CI	41% (95% CI	0,521 (95% CI	61%	36%	0,424	55%	23%	0,390 (95%

<sup>9</sup><https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120429167?via%3Dihub>

<b>PFS (%)</b>	51-66)	33-49)	0,379-0,717)			(95 % CI 0,30 2-0,59 6)			CI 0,255-0,596)
----------------	--------	--------	--------------	--	--	-------------------------	--	--	-----------------

**Таблиця 4.** Випадки прогресії або смерті по підгрупах пацієнтів

	У пацієнтів з $\geq 1$ ризик-фактором		У пацієнтів з $\geq 2$ ризик-факторами		У пацієнтів з $\geq 3$ ризик-факторами	
	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо
<b>Випадки прогресії або смерті</b>	66	93	56	86	36	63

**Таблиця 5.** Медіана PFS у підгрупах пацієнтів

	У пацієнтів з $\geq 1$ ризик-фактором		У пацієнтів з $\geq 2$ ризик-факторами		У пацієнтів з $\geq 3$ ризик-факторами	
	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо	Група брентуксимабу ведотин	Група плацебо
<b>Медіана PFS (місяців)</b>	не досягнуто	15,8	не досягнуто	9,7 (95% CI 6,1-15,8)	не досягнуто	6,3 (95% CI 3,3-11,9)

Результати дослідження AETHERA показали, що застосування брентуксимабу ведотин значно покращує показник виживаності без прогресування захворювання порівняно з плацебо. В досьє зазначено, що результати із загальної виживаності (OS) не можливо зазначити, оскільки остаточні результати щодо загальної виживаності ще не повідомлені ні у публікації Moskowitz et al. 2015, ні у Moskowitz et al. 2018 та, за повідомленням авторів публікацій, загальна виживаність була вторинною точкою, зріз результатів якої був запланований у 2020 році.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом з державної ОМГ було проведено верифікацію методологічної якості заявлених публікацій та оцінку проведеного статистичного аналізу. Також було проведено додатковий пошук, за результатами якого станом на 13.10.2021 не було знайдено публікацій та результатів РКД AETHERA за показником загальна виживаність (остаточні результати).

Щодо результатів безпеки заявленого ЛЗ брентуксимабу ведотину в досьє за основу було взято результати з публікації Moskowitz et al., 2015



дослідження AETHERA, так як в цій публікації найбільш широко повідомлялося про результати побічних реакцій на фоні застосування брентуксимабу ведотину та плацебо, і дещо доповнено результатами публікації *Moskowitz et al., 2018*.

Як зазначено у досьє, оскільки у самій публікації (*Moskowitz et al., 2015*) для представлення профілю безпеки використовувалась описова статистика та зважаючи, що результати представлено в РКД, для оцінки співвідношення вірогідності настання побічних ефектів в групах брентуксимабу ведотину та плацебо використано відносний ризик (RR - Risk Ratio). Заявником самостійно було перераховано відносний ризик RR для кожного побічного ефекту з оцінкою 95% довірчих інтервалів та визначена статистична значущість результатів. Розрахунки проведено з використанням статистичного пакету Stata 14. Також проведено інтерв'ю з клінічними фахівцями НІР, за результатами якого визначено, що на практиці найбільш часто зустрічаються та впливають на загальний процес лікування такі побічні реакції, що визначені у публікації *Moskowitz et al., 2015*, саме: периферична сенсорна та моторна нейропатія, а також, нейтропенія. Тому в досьє для аналізу включені саме ті побічні реакції, які визначили клінічні експерти, що як найбільш важливі та найбільш часто зустрічаються у реальній клінічній практиці в Україні та які виявилися статистично значущими у дослідженні *Moskowitz et al., 2015*.

#### Побічні реакції будь-якого ступеню:

Периферична сенсорна нейропатія: 94 випадків в групі брентуксимабу ведотину проти 25 випадків в групі плацебо (RR 3,6 (2,45-5,29); CI 95%  $p < 0,0001$ );

Нейтропенія: 58 випадків в групі брентуксимабу ведотину проти 25 випадків в групі плацебо (RR 2,92 (1,82-4,67); CI 95%  $p < 0,0001$ );

Периферична моторна нейропатія: 38 випадків в групі брентуксимабу ведотину проти 3 випадків в групі плацебо (RR 12,14 (3,82-38,54); CI 95%  $p < 0,0001$ )

#### Побічні реакції ступеню тяжкості $\geq 3$ :

Периферична сенсорна нейропатія: 17 випадків в групі брентуксимабу ведотину проти 2 випадків в групі плацебо (RR 8,14 (1,91-34,67); CI 95%  $p = 0,001$ );

Нейтропенія: 49 випадків в групі брентуксимабу ведотину проти 16 випадків в групі плацебо (RR 2,93 (1,74-4,93); CI 95%  $p < 0,0001$ );

Периферична моторна нейропатія: 10 випадків в групі брентуксимабу ведотину проти 1 випадку в групі плацебо (RR 9,58 (1,24-73,99); CI 95%  $p = 0,007$ ).

Відповідно до інформації у досьє та результатів додаткового пошуку під час фахової експертизи знайдені третинні джерела доказових даних щодо ведення пацієнтів з лімфомою Ходжкіна (в тому числі щодо застосування брентуксимабу ведотину в разі CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна за

наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після АТСК):

- **Довідник Європейського товариства з гематології та трансплантації кісткового мозку The European Society for Blood and Marrow Transplantation Handbook, 2019 (Carreras et al.)**

#### **88.7.4 Консолідоване лікування після АТСК (Consolidation Treatment After Auto-HSCT):**

Брентуксимабу ведотин на сьогодні є єдиним препаратом, затвердженим для консолідованого лікування після АТСК у пацієнтів із ризиком рецидиву або прогресування.

#### **88.4 Терапевтичні варіанти в разі рецидиву після АТСК**

Брентуксимабу ведотин - на теперішній час дозволений для лікування класичної лімфому Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL proved) при рецидиві після АТСК (ORR 75%, CR 34% PFS 5.6 місяців).

Ніволумаб - на теперішній час дозволений для лікування лікування класичної лімфому Ходжкіна при рецидиві після АТСК та брентуксимабу ведотину (ORR 69%, CR 16% 1-рік OS 92%, median PFS 12–18 місяців).

Пембролізумаб - на теперішній час дозволений для лікування класичної лімфому Ходжкіна при рецидиві після АТСК (ORR 69%, CR 22% PFS 72% 6 місяців).

*Відповідно до інструкції для медичного застосування ЛЗ пембролізумаб показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії.*

- **Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2019-July 15, 2019 - Hodgkin Lymphoma (The National Comprehensive Cancer Network 2020), оновлена версія Version 4.2040-April 20, 2021**

Застосування підтримуючої терапії рекомендоване протягом 1 року пацієнтам з високим ризиком рецидиву після високодозної терапії з АТСК.

#### **Рівні доказовості:**

**Efficacy** (ефективність) - рівень 4 з 5 (very effective);

**Safety** (безпека) - рівень 3 з 5 (mildly toxic);

**Quality of evidence** (якість доказів) - рівень 4 з 5 (good quality);

**Consistency of evidence** (послідовність доказів) - рівень 4 з 5 (mainly consistent);

**Affordability of regimen/agent** (доступність) - рівень 1 з 5 (very expensive).

- **Лімфома Ходжкіна: настанови з клінічної практики європейського товариства медичної онкології Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2018<sup>10</sup>:**

Показано, що консолідоване лікування кон'югатом антитіло-лікарський засіб брентуксимабу ведотин після ВДХТ (високодозової хіміотерапії) та АТСК покращує контроль пухлини у пацієнтів, які мають принаймні один із таких факторів ризику: первинне прогресування захворювання, ранній рецидив захворювання <12 місяців після закінчення лікування та екстранодальна локалізація на момент рецидиву [рівні доказовості II, B]

- **Лімфома Ходжкіна: Настанови Бельгійського товариства з гематології щодо діагностики, лікування та спостереження Hodgkin's lymphoma: Belgian Hematology Society guidelines in diagnosis, treatment and follow-up. BELG J HEMATOL 2018<sup>11</sup>; (Belgian Hematology Society): рекомендований брентуксимабу ведотин або пембролізумаб/ніволумаб в разі рецидиву після АТСК.**
- **Настанови Американського товариства трансплантації гемопоетичних клітин та кісткового мозку American Society for Blood and Marrow Transplantation. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma (2015)<sup>12</sup>.** Підтримуюча терапія брентуксимабу ведотином після АТСК рекомендована пацієнтам високого ризику (критерії в дослідженні AETHERA) (рівень доказів А 1+).

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>13</sup>:

- **Чинний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна, затверджений наказом МОЗ України від 08.10.2013 №866: заявлений ЛЗ брентуксимабу ведотин відсутній (на час затвердження протоколу не був зареєстрований в Україні):**

3.3.12. Лікування пацієнтів з рецидивною формою лімфоми Ходжкіна;

Обов'язкова терапія: ХТ (хіміотерапія) 2 лінії (4-6 курсів) (може бути пріоритетною при рецидиві після довгої ремісії, що вирішується у кожному випадку окремо разом із спеціалістом з високодозної ХТ)

Бажана терапія: ВДХТ (високодозова хіміотерапія) з АТСК (аутологічна трансплантація стовбурових клітин).

- **Адапована клінічна настанова, заснована на доказах ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ЛІМФОМ У ДОРΟΣЛИХ** (адапованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної

<sup>10</sup><https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/hodgkin-lymphoma>

<sup>11</sup><https://bhs.be/storage/app/media/uploaded-files/HL%202018%20BG.pdf>

<sup>12</sup><https://www.astctjournal.org/action/showPdf?pii=S1083-8791%2815%2900152-4>

<sup>13</sup>[https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

настанови Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. A National Health and Medical Research Council, Australia. December 2005).

*Брентуксимабу ведотин згадується в коментарях робочої групи, яка проводила адаптацію настанови:*

11.17.10 Рецидив протягом одного року.

Рецидив після комбінованої хіміотерапії повинен лікуватися з ВДХТ та АТСК.

11.17.11 Рецидив після одного року

Високодозна терапія з використанням АТСК також покращує результати лікування в цих підгрупах і, зокрема, може бути розглянута у групах високого ризику. Іншого вибору терапії порятунку для пацієнтів цієї категорії, якщо вони не отримували лікування високодозовою терапією з трансплантацією стовбурових клітин, не відомо.

Коментар робочої групи з адаптації настанови: при лікуванні пацієнтів з рефрактерними і рецидивними формами лімфоми Ходжкіна рекомендоване призначення наступних схем ПХТ: Брентуксимаб в режимі монотерапії.

- **Настанова DUODECEM Medical Publications, Ltd. Настанова 00329. Лімфоми (:2018-07-25):**

при рецидивній лімфомі Ходжкіна для досягнення нової ремісії призначають цитостатичну терапію, після чого іноді проводять трансплантацію аутологічних стовбурових клітин; до нових лікарських засобів для лікування лімфоми Ходжкіна належать брентуксимабу ведотин, комбінація цитостатика та анти-CD30 антитіла, а також інгібітори імунних контрольних точок ніволумаб та пембролізумаб.

- **В чинному (13) випуску Державного формуляра лікарських засобів<sup>14</sup>** (затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 №792) брентуксимабу ведотин наявний в тому числі за визначеним показанням (CD30-позитивна лімфома Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин у дорослих).

**3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні**

З урахуванням спеціальної цінової пропозиції від заявника значення інкрементального коефіцієнта ефективності витрат (ICER) при додаванні брентуксимабу ведотину до найкращої підтримуючої терапії для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після АТСК в Україні згідно моделі заявника становить:

<sup>14</sup><https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

- ██████████ грн/QALY - з урахуванням продуктивності витрат (податків, які щомісячно сплачуються з середньомісячної заробітної плати в бюджет держави кожним працездатним громадянином і не будуть сплачуватися в разі інвалідизації або смерті);
- ██████████ грн/QALY - без урахування продуктивності витрат.

Значення коефіцієнта ефективності витрат ICER в базовому сценарії перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України (301 405,92 грн), що є порогом готовності платити для України. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є неефективними, оскільки значення ICER перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України (301 405,92 грн) та 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2020 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 22.03.2021<sup>15</sup>.

Показники ICER для базового та альтернативних сценаріїв розраховувалися, виходячи з конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб брентуксимабу ведотин ██████████ грн за 1 флакон, що містить 50 мг брентуксимабу ведотину, що є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України №1584 від 13.07.2020 оптово-відпускну ціну на ██████████%.

**4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу**

#### **Дані щодо ефективності витрат**

Ефективність витрат брентуксимабу ведотину була оцінена із застосуванням методу витрати-корисність (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування брентуксимабу ведотину.

Розрахунки ефективності витрат базуються на моделі марківського ланцюга з 3-місячними циклами та часовим горизонтом 50 років. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 3 стани здоров'я для обох груп дослідження: перед прогресуванням, прогресування хвороби та смерть. В модель було включено як прямі витрати, так і витрати у зв'язку з втратою продуктивності пацієнта (непрямі витрати).

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 6.

**Таблиця 6.** Результати фармакоеконічного аналізу брентуксимабу ведотину за даними заявника

№	Розділ	Опис
---	--------	------

<sup>15</sup><http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>



1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> найкраща підтримуюча терапія + брентуксимабу ведотин</p> <p><i>Компаратор:</i> найкраща підтримуюча терапія без брентуксимабу ведотину</p> <p>Оскільки порівнювані медичні технології мають різну терапевтичну ефективність, а одиницею виміру ефективності є якість життя пов'язана із здоров'ям (корисність), для оцінки ефективності витрат був використаний метод “витрати-корисність” (cost-utility analysis). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти із гістологічно підтвердженою класичною CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна, яким була виконана високодозова хіміотерапія та АТСК та які мають більше, ніж 1 ризик-фактор:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● первинна рефрактерна лімфома Ходжкіна (недосягнення повної ремісії);</li> <li>● рецидив/прогресування через менше, ніж 12 місяців після початкової терапії;</li> <li>● екстранодальне залучення на початку хіміотерапії перед АТСК.</li> </ul> <p>Фармакоєкономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання 50 років, враховуючи що початковий середній вік когорти становив 32,5 роки.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: Moskowitz et al. 2015 (дослідження AETHERA, пацієнти із більше ніж 1 ризик-фактором)<sup>16</sup>. Дані щодо корисності при обраних станах: Swinburn et al. 2015<sup>17</sup>, Beusterien et al. 2010<sup>18</sup>.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 50-річного часового горизонту було отримано результат 7,62 QALY для</p>

<sup>16</sup> Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9. Epub 2015 Mar 19. Erratum in: *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):532. Erratum in: *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):532. PMID: 25796459.

<sup>17</sup> Swinburn P, Shingler S, Acaster S, Lloyd A, Bonthapally V. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun;56(6):1839-45. doi: 10.3109/10428194.2014.970542. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25284490.

<sup>18</sup> Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 May 18;8:50. doi: 10.1186/1477-7525-8-50. PMID: 20482804; PMCID: PMC2890699.

		найкращої підтримуючої терапії без додавання брентуксимабу ведотину і 9,36 QALY з додаванням брентуксимабу ведотину до найкращої підтримуючої терапії, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,74 QALY.
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <p>1. Прямі медичні витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Витрати на застосування брентуксимабу ведотин</li> <li>● Витрати на застосування найкращої підтримуючої терапії</li> <li>● Витрати на лікування побічних реакцій</li> <li>● Витрати на моніторинг стану хворого</li> <li>● Витрати на діагностику та лікування рецидиву</li> </ul> <p>2. Непрямі витрати для сценарію “з урахуванням продуктивності витрат” (податки, які щомісячно сплачуються з середньомісячної заробітної плати в бюджет держави кожним працездатним громадянином і не будуть сплачуватися в разі інвалідизації або смерті).</p> <p>Вартість брентуксимабу ведотин розрахована на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника. Вартість підтримуючої терапії розраховано на основі даних Київського обласного онкологічного диспансеру щодо вартості послуг станом на 10.01.2019 рік.</p> <p>Результат моделювання Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн Сумарні витрати на компаратор на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн Різниця витрат: ██████████ грн</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY - з урахуванням продуктивності витрат; ██████████ грн/QALY - без урахування продуктивності витрат.</p> <p>Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 10%. Результат ICER був найбільш чутливим до кількості циклів лікування брентуксимабом ведотином та ціни брентуксимабу ведотину. Оскільки модель враховує максимально можливу кількість циклів лікування брентуксимабом ведотином згідно до інструкції для медичного застосування, а надана цінова пропозиція гарантується заявником, результати економічного аналізу можна вважати надійними.</p>

		При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER без урахування продуктивності витрат знаходився в межах від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY.
	Припущення та обмеження, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Заявник зазначив, що у рамках даного проміжного аналізу показник загальної виживаності не використовувався, оскільки його було заплановано оцінити після завершення клінічного дослідження AETHERA. Для побудови моделі Маркова у фармакоекономічному аналізі заявником самостійно було розраховано показники смертності у обох досліджуваних групах.

Отже, брентуксимабу ведотин забезпечує додаткові 1,74 QALY порівняно із найкращою підтримуючою терапією. При додаванні брентуксимабу ведотин додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають ██████ грн з урахуванням продуктивності витрат та ██████ грн/QALY - без урахування продуктивності витрат, що перевищує поріг готовності платити для України.

**Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають найбільший вплив на результат аналізу ефективності витрат:**

- 1. Розрахунки у моделі фармакоекономічного аналізу були проведені з припущенням, що маса тіла пацієнтів становить 70 кг. Якщо флакони будуть поділятися між пацієнтами (в т.ч. з урахуванням маси тіла пацієнтів), сумарні витрати можуть бути значно знижені (ICER без урахування продуктивності витрат становитиме ██████ грн/QALY, а з урахуванням продуктивності - ██████ грн/QALY).*
- 2. У базовому сценарії заявником використано припущення, згідно з даними випробування, що 31% пацієнтів потребуватимуть зниження дози брентуксимабу ведотину з 1,8 мг/кг до 1,2 мг/кг, що в середньому відбуватиметься у 4 з 16 циклів лікування. Модель дозволяє зробити розрахунки без урахування зниження дозування при побічних реакціях, а також оцінює дане обмеження в аналізі чутливості. Без врахування даного припущення ICER становитиме ██████ грн/QALY без урахування продуктивності витрат та ██████ грн/QALY з урахуванням продуктивності.*
- 3. Показники корисності та відсутності корисності (utilities and disutilities) для розрахунку QALY були взяті за даними, отриманими для Великої Британії (Swinburn et al. 2015), що пов'язано із відсутністю відповідних даних для умов України. Крім того, показники корисності, що включені в модель, були визначені для клінічних станів, а не при застосуванні заявленої інтервенції.*

### **Аналіз впливу на бюджет**

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету брентуксимабу ведотину порівняно з найкращою підтримуючою терапією на підставі прямих медичних та непрямих витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом брентуксимабу ведотин, розраховано заявником на підставі даних щодо поширеності лімфому Ходжкіна, із яких було розраховано частку пацієнтів із CD30+ лімфомою Ходжкіна, які потребуватимуть трансплантації (рефрактерні форми або прогресування захворювання), кількість пацієнтів, охоплених лікуванням, зокрема АТСК, та частку пацієнтів з високим ризиком рецидиву захворювання.

Кількісний склад когорти містить невизначеність, оскільки великою мірою залежить від доступності до вчасної діагностики ПЕТ/КТ та можливостей і технічного потенціалу служби трансплантації виконувати АТСК для пацієнтів з лімфомою Ходжкіна. Кількість пацієнтів в когорті прямо пропорційна кількості виконаних АТСК. Заявником зроблено розрахунок прогнозованої кількості пацієнтів з припущенням, що ступінь задоволення потреби в АТСК складатиме 90% у перший рік прогнозування та 100% у наступних роках.

Варто зауважити, що заявник зазначив, що витрати, які передбачені протоколом, але не забезпечуються за державний кошт не враховувалися у аналізі витрат, проте витрати на ПЕТ діагностику було включено в аналіз ефективності витрат у схемі лікування рецидиву та, відповідно, у аналіз впливу на бюджет у складі недисконтованих прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

За результатами аналізу впливу на бюджет заявником встановлено, що вплив на бюджет для пацієнтів, які отримують допомогу в 2022 році, уже на другий рік буде від'ємним, не дивлячись на те, що ці пацієнти ще будуть потребувати додаткових витрат з боку держави на проведення постійного моніторингу протягом 5 років після отриманого лікування, оскільки витрати на другий рік лікування будуть більшими при застосуванні стандартної терапії. Це означає, у 2023 році держава почне отримувати вигоду від інвестицій в лікування своїх громадян, зроблених у 2022 році, який відповідно, зменшує загальний вплив на бюджет у другому та подальших роках.

Витрати на цільову популяцію пацієнтів при використанні найкращої підтримуючої терапії протягом п'ятирічного часового горизонту будуть зростати з огляду на те, що більше пацієнтів вимагатиме лікування рецидиву захворювання, порівняно із тими, хто перебуватиме на лікуванні брентуксимабу ведотином.

Витрати на лікування цільової популяції пацієнтів брентуксимабу ведотином є нижчими у перший рік, ніж у наступні, оскільки починаючи із

другого року відбуватиметься як лікування нових пацієнтів, так і моніторинг стану хворих, які отримували лікування у попередні роки.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, надано в таблиці 7.

**Таблиця 7.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом брентуксимабом ведотин	48	51	48	46	44
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують найкращу підтримуючу терапію	48	51	48	46	44
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб брентуксимаб ведотин	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують найкращу підтримуючу терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб брентуксимаб ведотин	48	51	48	46	44

<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	██████████*	██████████*	██████████*	██████████*	██████████*
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом	██████████*	██████████*	██████████*	██████████*	██████████*



брентуксимабу ведотин, грн					
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████*	██████████*	██████████*	██████████*	██████████*

Примітка \*результати для сценарію “з урахуванням продуктивності витрат”

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію експансії, тобто, за відсутності поточної практики лікування, повний перехід до нової медичної інтервенції, додатковий вплив на бюджет брентуксимабу ведотину впродовж 5 років буде середнім, оскільки не перевищуватиме 80 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу («базовий сценарій») складатимуть ██████████ грн, а при додаванні брентуксимабу ведотину – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу брентуксимабу ведотину потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн. Результати аналізу впливу на бюджет представлені без урахування продуктивності витрат.

Заявником зроблено підсумок, що збереження досягнутого результату збільшення безрецидивної виживаності, шляхом попередження ризику невдачі АТСК та рецидиву лімфоми Ходжкіна за допомогою застосування брентуксимабу ведотину у пацієнтів з високим ризиком є суттєвим внеском в економіку країни та у здоров'я нації. Особливо, враховуючи той факт, що лімфома Ходжкіна - захворювання, що в більшій мірі вражає працездатне населення.

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)**

Дані щодо клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності лікарського засобу брентуксимабу ведотин заявником в досє надано коректно.

**Розглянуті в публікаціях Moskowitz et al., 2015 та Moskowitz et al., 2018** результати дослідження *AETHERA* свідчать про високу статистичну обґрунтованість результатів порівняння на користь (перевагу) брентуксимабу ведотину.

Проведена, відповідно до рекомендацій ЕМА, оцінка відносного ризику (HR) за параметром 2-річної виживаності без прогресії (PFS) дорівнює 0,55 (95% CI 0,39-0,77), що свідчить про статистично значуще зниження ризику прогресування в групі брентуксимабу ведотин в середньому на 45% відносно групи плацебо. Результати оцінки за параметром 5-річної PFS свідчать про

зниження ризику прогресування в групі брентуксимабу ведотин в середньому на 47,9% (HR=0,521; 95% CI 0,379–0,717) порівняно з групою плацебо.

Окремий аналіз PFS показує клінічну перевагу брентуксимабу ведотин в групах пацієнтів з наявністю двох, трьох і більше факторів ризику прогресування. У пацієнтів з  $\geq 2$  факторами ризику в групі брентуксимабу ведотин зниження ризику прогресування є статистично значущим та дорівнює 57,6% (HR=0,424; 95% CI 0,302–0,596), а у пацієнтів з  $\geq 3$  факторів ризику дорівнює 61% (HR=0,390; 95% CI 0,255–0,596).

Оцінка за критерієм повторної терапії чи смерті впродовж 5-річного періоду вказує на зниження ризику повторної терапії чи смерті в групі брентуксимабу ведотину в середньому на 34,4% у порівнянні з групою плацебо (HR=0,656; 95% CI 0,467–0,922).

Застосовані статистичні методи аналізу відповідають поставленим завданням дослідження, а представлені результати є статистично значущими та свідчать про клінічну перевагу брентуксимабу ведотину за критерієм повторної терапії чи смертності. Значення ймовірності (p-value) не були вказані, але зниження ризику прогресування у групі брентуксимабу ведотин є статистично значущим порівняно з групою плацебо, враховуючи діапазони довірчих інтервалів.

Слід зазначити, що при прийнятті рішення щодо ведення пацієнтів із CD30+ з лімфомою Ходжкіна із підвищеним ризиком рецидиву або прогресування після АТСК, в країнах лікарі відштовхуються від ризиків, що включають критерії застосування позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ) перед та після АТСК, для виявлення рецидиву у подальшому та можливістю за допомогою ПЕТ/КТ просто спостерігати за пацієнтом у майбутньому. В Україні сьогодні відсутня можливість ведення пацієнта на всьому шляху за допомогою ПЕТ/КТ.

У 2018 році відбулася 92 Інтегрована місія МАГАТЕ з можливостей контролю раку та оцінки потреб (ImPACT) в Україні (далі – Місія)<sup>19</sup>, забезпечення роботи якої здійснювали Міністерство охорони здоров'я України та Держатомрегулювання. Експертами МАГАТЕ було проведено оцінку можливостей України у сфері профілактики онкологічних захворювань, їх раннього виявлення, діагностики та лікування, надання паліативної допомоги та поінформованості населення, та забезпечення радіаційної безпеки пацієнтів та персоналу при проведенні діагностичних та лікувальних процедур. За результатами роботи Місії був створений «Огляд imPACT. Звіт з оцінки потенціалу боротьби з онкозахворюваннями та визначення потреб» (далі – Огляд) поданий на розгляд Міністерства охорони здоров'я України в травні 2018 року. Так за даними Огляду, у Києві та області експлуатуються всього 4 пристрої ПЕТ/КТ (два у Київському міському клінічному онкологічному центрі, по одному у Клінічній лікарні «Феофанія»

<sup>19</sup><https://unci.org.ua/mizhnarodna-misiya-magate-v-instituti-raku/>

ДУС та Ізраїльської онкологічної лікарні «ЛІСОД»). Відповідно до сучасних клінічних міжнародних настанов, Україні необхідно 20-40 нових систем ПЕТ/КТ. При цьому радіофармпрепарати (РФП) (ізоотоп фтордезоксиглюкоза-18 (FDG<sup>18</sup>)) для проведення діагностики можуть напрацьовувати лише 2 циклотрона (у Київському міському клінічному онкологічному центрі та у Клінічній лікарні «Феофанія» ДУС).

Під час проведення фахової експертизи на звернення уповноваженого органу з державної ОМТ до закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану та високоспеціалізовану медичну допомогу онкологічним хворим щодо реальної практики ведення, в тому числі діагностики із застосуванням ПЕТ/КТ та медикаментозного лікування пацієнтів з CD30+ лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після АТСК та кількості цих пацієнтів, яким було проведено ПЕТ/КТ діагностику за останні 5 років, були отримані відповіді від:

КНП “5-а міська клінічна лікарня м. Львова” - для діагностики рецидиву лімфому та оцінки ефективності проведеного лікування оптимальним є проведення ПЕТ/КТ; за останні 5 років за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування було проведено ПЕТ/КТ діагностику орієнтовно 30 пацієнтам;

КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної Ради” - діагностика із застосуванням ПЕТ/КТ виконується у 15 з 20 хворих на лімфому Ходжкіна (75%) незалежно від стадії захворювання та факторів ризику. Оплата - коштом пацієнтів. ПЕТ/КТ виконується максимально тричі - до лікування, між курсами, по завершенню лікування; мінімально - 1 раз після завершення лікування, незалежно від стадії та факторів ризику. В середньому, за рік пацієнти Черкаської області, хворі на лімфому Ходжкіна виконують до 50 досліджень ПЕТ/КТ;

Національний інститут раку - 100% хворих пацієнтів з CD30+ лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після АТСК потребують діагностики із застосуванням ПЕТ/КТ та медикаментозного лікування брентуксимабу ведотин. АТСК в Національному інституті раку почали проводити з 2019 року, за цей час кількість пацієнтів, яким проведено АТСК складає: 2019 рік - 14 пацієнтів, з них високого ризику 10; 2020 рік - 9 пацієнтів, з них високого ризику 8; 2021 рік - 2 пацієнти, з них високого ризику 2. 100% пацієнтів проведено ПЕТ/КТ.

В аналізі ефективності витрат не було враховано використання ПЕТ/КТ діагностики до та після трансплантації у зв'язку із обмеженим доступом до діагностики ПЕТ в Україні (ПЕТ враховано лише у схемі лікування рецидиву, що розраховувалась на основі “Локального протоколу медичної допомоги та клінічного маршруту хворих на рецидив лімфому Ходжкіна та неходжкінських лімфом” Національного інституту раку, дата перегляду

протоколу – 05.05.2017<sup>20</sup>, за умови використання компаратора - найкращої підтримуючої терапії). Варто зауважити, що заявник зазначив, що витрати, які передбачені протоколом, але не забезпечуються за державний коштом не враховувалися, проте витрати на ПЕТ діагностику було включено в аналіз ефективності витрат.

В аналізі впливу на бюджет кількісний склад когорти є невизначеним. Заявником зазначено, що дані щодо кількості пацієнтів на 5 років, які наведені в аналізі впливу на бюджет є орієнтовними, базуються на показниках захворюваності і припущеннях, щодо можливостей гематологічної служби виконувати аутологічну трансплантацію стовбурових клітин в наступних роках.

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я**

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 проведено державну оцінку медичних технологій для ЛЗ брентуксимабу ведотин щодо можливості включення заявленого ЛЗ до номенклатур, 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».

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 аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки брентуксимабу ведотин для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після АТСК на основі даних в представлених публікаціях *Moskowitz et al. 2015* та *Moskowitz et al. 2018* (результати одного дослідження AETHERA, NCT01100502), показали, що застосування

<sup>20</sup>[https://unci.org.ua/wp-content/uploads/2021/04/7.3\\_39\\_protocol\\_unci.org\\_ua\\_.doc](https://unci.org.ua/wp-content/uploads/2021/04/7.3_39_protocol_unci.org_ua_.doc)

брентуксимабу ведотин значно покращує показник виживаності без прогресування захворювання порівняно з плацебо.

Після медіани часу спостереження 30 місяців PFS за оцінкою *independent review* була значно покращена в групі брентуксимабу ведотин HR 0,77 (95 % CI 0,40–0,81; p = 0,0013).

Медіана PFS у групі брентуксимабу ведотин становила 42,9 місяця (95% CI 30,4-42,9) порівняно з 24,1 місяця (11,5 місяців – не визначена) у групі плацебо.

Підгруповий аналіз (в залежності від кількості факторів ризику) PFS за оцінкою *independent review* показав послідовну перевагу (HR <1) у групі брентуксимабу ведотин для всіх підгруп. Проміжний аналіз OS не показав суттєвої різниці між групами лікування.

Через 5 років спостереження медіана PFS не була досягнута в групі брентуксимабу ведотин та складала 15,8 місяців в групі плацебо; показник 5-річної PFS становив 59% (95% CI (51-66)) в групі брентуксимабу ведотин порівняно з 41% (95% CI (33-49)) в групі плацебо (HR 0,521; 95% CI, (0,379-0,717)).

Подібним чином кращий показник 5-річної PFS і у пацієнтів, що отримували брентуксимабу ведотин в підгрупах із  $\geq 2$  факторами ризику та  $\geq 3$  факторами ризику. Застосування брентуксимабу ведотин суттєво затримало час до другої наступної терапії, що є показником постійного контролю захворювання порівняно з групою плацебо.

Профіль безпеки брентуксимабу ведотин в досьє оцінювався на основі даних публікації *Moskowitz et al., 2015*, та інтерв'ю з клінічними фахівцями Національного інституту раку. ПР, що найбільш часто зустрічаються та впливають на загальний процес лікування: периферична сенсорна та моторна нейропатія, нейтропенія.

За результатами аналізу ефективності витрат проведеного заявником брентуксимаб ведотин забезпечує додаткові 1,74 QALY порівняно із найкращою підтримуючою терапією. При додаванні брентуксимабу ведотин додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають ██████████ грн з урахуванням продуктивності витрат та ██████████ грн/QALY - без урахування продуктивності витрат, що перевищує поріг готовності платити для України.

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію експансії, тобто, за відсутності поточної практики лікування, повний перехід до нової медичної інтервенції, додатковий вплив на бюджет брентуксимабу ведотину впродовж 5 років буде середнім, оскільки не перевищуватиме 80 млн. грн відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу («базовий сценарій») складатимуть ██████████ грн, а при додаванні брентуксимабу ведотину –



■■■■■■■■■■ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ■■■■■■■■■■ до ■■■■■■■■■■ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу брентуксимабу ведотину потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ■■■■■■■■■■ грн. Результати аналізу впливу на бюджет представлені без урахування продуктивності витрат.

Отже, застосування брентуксимабу ведотину має додану клінічну користь для пацієнтів із CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після АТСК, проте витрати за заявленою ціною на брентуксимаб ведотин є неефективними у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією.

Рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу брентуксимабу ведотин за показанням лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після АТСК для зниження ціни до економічно доцільного рівня з можливим подальшим включенням до номенклатури закупівель за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”.

Для досягнення ефективності витрат на рівні порогу готовності платити для України на рівні 3 ВВП на душу населення необхідним є зниження ціни брентуксимабу ведотину на ■■■■■% від наданої заявником спеціальної цінової пропозиції, до порогу на рівні 5 ВВП - на ■■■■■% (відповідно до сценарію розрахунків без урахування продуктивності праці).

## **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.