



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

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

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

№ _____

На № _____

від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
обінутузумаб

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: 16.12.2021.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 16.12.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ГАЗІВА®, концентрат для розчину для інфузій по 1000 мг/40 мл по 40 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/14232/01/01, термін дії з 05.12.2019 по 05.12.2024

Виробник

¹<http://www.drlz.com.ua/>

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд (випуск серії; вторинне пакування), Швейцарія
Рош Діагностикс ГмбХ (виробництво нерозфасованої продукції, первинне пакування, випробування контролю якості), Німеччина

Заявник Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

2) торговельна назва лікарського засобу:

Газіва®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Обінутузумаб / Obinutuzumab

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

Діюча речовина: 1 флакон містить 1000 мг обінутузумабу, що відповідає концентрації перед розведенням 25 мг/мл;

допоміжні речовини: L-гістидин; L-гістидину гідрохлорид, моногідрат; трегалози дигідрат; поллоксамер 188; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

концентрат для розчину для інфузій по 1000 мг/40 мл по 40 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

спосіб застосування при лікуванні пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб:

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу обінутузумаб

Схема застосування	Заявлений лікарський засіб
Спосіб введення	Після розведення препарат вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії через інфузійну систему.
Доза	1000 мг на 1 введення
Частота дозування	<i>Індукційна терапія (у комбінації з бендамустином)</i> Препарат Газіва® слід вводити протягом шести 28-денних циклів у комбінації з бендамустином. Цикл 1: День 1 – 1000 мг, День 8 – 1000 мг, День 15 – 1000 мг. Цикли 2-6 День 1 – 1000 мг <i>Підтримуюча терапія</i> Пацієнти, які повністю або частково відповіли на індукційне лікування (тобто початкові 6 циклів лікування) препаратом Газіва® у комбінації з бендамустином або мають стабільний стан захворювання, повинні продовжувати отримувати препарат Газіва® у дозі 1000 мг як підтримуючу монотерапію одноразово кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (залежно від того, що настане раніше).
Середня тривалість курсу лікування	Індукційна терапія – приблизно 6 місяців (шість циклів лікування препаратом Газіва®, кожен тривалістю 28 днів, у комбінації з бендамустином) з наступною підтримуючою терапією кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (залежно від того, що настане раніше).

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні

ГАЗІВА®, концентрат для розчину для інфузій по 1000 мг/40 мл по 40 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/14232/01/01 термін дії з 05.12.2019 по 05.12.2024

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

Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC15.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

ГАЗІВА® у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією препаратом ГАЗІВА® показана для лікування пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб.

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

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ): Газіва® у комбінації із хлорамбуцилом показана для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфолейкозом, які попередньо не отримували лікування та мають супутні захворювання, що унеможлиблює проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах.

Фолікулярна лімфома (ФЛ): Газіва® у комбінації з хіміотерапією з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва® при досягненні відповіді показана для лікування пацієнтів з попередньо не лікованою поширеною фолікулярною лімфомою.

Газіва® у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва® показана для лікування пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб, або захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб.

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

В досьє зазначено, що фолікулярна лімфома (код за МКХ-10 C82.0 – C82.9) входить до Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати (Версія 1.1, 2018)².

² Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати. Версія 1.1. [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України, Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України. 2018. Режим доступу: <https://drive.google.com/file/d/1mz8CBmTwCBxdh2dF889rhtxME6dhFYgd/view> (дата звернення: 03.11.2021). Назва з екрану.

До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться онкологічні захворювання. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування пацієнтів з фолікулярною лімфою комбінацією обінітузумабу з бендамустином, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб.

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)

За даними досьє фолікулярна лімфома (код за МКХ-10 С 82.0 – С 82.9) входить до Переліку пріоритетних захворювань в Україні у віковій групі 15 – 49 років, та 50 – 69 років.

В Україні наразі відсутні систематизовані дані про захворюваність на фолікулярну лімфому. Також відсутня статистика, щодо показників захворюваності, поширеності та смертності від фолікулярної лімфоми в Україні. За даними National Cancer Institute (USA), частота захворюваності на неходжкінські лімфоми (НХЛ) складає 19,6 на 100 000 населення, а частота фолікулярних лімфом – 2,7 на 100 000 населення, тобто частка фолікулярної лімфоми в структурі НХЛ складає близько 13,8%.³

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі було проведено прогнозування популяції пацієнтів з НХЛ на 2020-2025 рр. за даними Національного канцер-реєстру. Прогноз отримано шляхом проведення регресійного аналізу з включенням даних захворюваності на НХЛ за період 2014 - 2019рр. Регресійний аналіз проводився з урахуванням даних Національного канцер реєстру України, починаючи з 2014 року. Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі також використовувався екстрапольований із міжнародної статистики показник - частка фолікулярної лімфоми в структурі НХЛ. Смертність у групі пацієнтів з рефрактерною до ритуксимабу фолікулярною лімфою, що отримували режим обінітузумаб+бендамустин, було розраховано на основі даних щодо виживаності без прогресування на комбінації обінітузумаб+бендамустин з дослідження GADOLIN.

Таблиця 2. Орієнтовна кількість пацієнтів з рефрактерною до ритуксимабу фолікулярною лімфою

Популяція хворих	2021	2022	2023	2024	2025
Загальна кількість випадків захворювання	2500	2558	2616	2674	2732
Кількість пацієнтів з ФЛ	344	352	360	368	376

³ <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html>

Охоплено спеціальним лікуванням, лише первинних хворих	300	313	326	339	352
Первинно резистентні до ритуксимабу (із вперше діагностованих пацієнтів) - 10%	30	31	33	34	35
Кількість пацієнтів, що закінчують терапію, в т.ч. померлих пацієнтів (серед тих, хто розпочав терапію + хто закінчив терапію в поточному році)	-	10	18	31	32
Потребують лікування препаратом Газіва® (вперше виявлені + ті, що продовжують лікування)	30	51	66	69	72

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

Під час проведення експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ) знайдена додатково інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті за 2019 рік (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME).⁴ За даними IHME в Україні у 2019 році неходжкінська лімфома займає 16 позицію серед онкологічних захворювань. За даними IHME при Вашингтонському університеті у 2019 році за показником втрачених років життя, у зв'язку з непрацездатністю або передчасною смертю (DALY) в Україні неходжкінська лімфома у всіх вікових категоріях спричинила втрату 55023 років життя, смертність - 1664 осіб, захворюваність - 3139, поширеність - 11095.

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) – пацієнти з фолікулярною лімфою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб.

Втручання (I, intervention)– обінітузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією препаратом обінітузумаб.

Компаратор (C, comparator) – бендамустин (монотерапія).

Кінцеві точки (O, outcomes) – **первинною кінцевою точкою** була виживаність без прогресування (PFS, Progression-free survival) оцінена

⁴ <http://www.healthdata.org>

незалежним комітетом (IRC). Вторинними кінцевими точками були: PFS оцінений дослідниками; загальна виживаність (OS); час до наступної терапії (TTNT); профіль безпеки.

В досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора бендамустину (монотерапія). Заявником зазначено, що хоча дана опція не входить до оновлених рекомендацій NCCN, але станом на сьогодні вона є одним з найбільш доступних варіантів лікування пацієнтів, що мали прогресію захворювання після терапії ритуксимабом в Україні та надано лист від громадської організації “Асоціація онкологів в Україні”. Бендамустин є широко доступним для пацієнтів лікарським засобом, тому що закуповується в рамках Номенклатури централізованих закупівель лікарських засобів за напрямком “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих” та згідно бази даних експертно-аналітичного дослідження фармацевтичного ринку України “PharmXplorer”, займав найбільшу долю ринку у 2020 році. Бендамустин також включений до Національного переліку основних лікарських засобів (лікування фолікулярної лімфоми) та наявний у Державному формулярі лікарських засобів, 13 випуск (монотерапія індолентних неходжкінських лімфом при прогресуванні хвороби під час або через 6 міс. після лікування ритуксимабом чи терапії, що містила ритуксимаб).

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ обінутузумаб представлена в досьє за результатами одного відкритого рандомізованого клінічного дослідження (РКД) фази III (дослідження **GADOLIN** з різним терміном спостереження та різними кінцевими точками), описаного в чотирьох публікаціях (*Cheson et al. 2018⁵, Dhillon et al. 2017⁶, Pott et al. 2019⁷ та Sehn et al. 2019⁸*).

GADOLIN - рандомізоване, відкрите, багатоцентрове дослідження фази III, в якому загалом було рандомізовано 413 пацієнтів з індолентними неходжкінськими лімфомами (популяція ITT: обінутузумаб-бендамустин, n = 204; монотерапія бендамустином, n = 209), **серед яких 335 (81%) мали діагноз фолікулярна лімфома** (обінутузумаб-бендамустин, n = 164; монотерапія бендамустином, n = 171).

Уповноваженим органом з ОМТ встановлено, що в дослідженні **GADOLIN**, на основі якого проведений аналіз порівняльної клінічної ефективності, дозування монотерапії бендамустину становило 120 мг/м² в 1-й, 2-й день циклу, всього циклів 6, **кожен 28-й день**. В інструкції для медичного застосування за

⁵ Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study / Bruce D Cheson et al. // J Clin Oncol . 2018 Aug 1;36(22):2259-2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656. Epub 2018 Mar 27.

⁶ Obinutuzumab: A Review in Rituximab-Refractory or -Relapsed Follicular Lymphoma / Sohita Dhillon // Target Oncol . 2017 Apr;12(2):255-262. doi: 10.1007/s11523-017-0485-6.

⁷ MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial / Christiane Pott et al. // Leukemia . 2020 Feb;34(2):522-532. doi: 10.1038/s41375-019-0559-9. Epub 2019 Aug 28.

⁸ Sustained Overall Survival Benefit of Obinutuzumab Plus Bendamustine Followed By Obinutuzumab Maintenance Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Gadolin Study/ Laurie H Sehn et al.// bloodjournal Blood blood (2019) 134 (Supplement_1) : 2822. doi: 10.1182/blood-2019-123422/ Nov 13, 2019

показанням монотерапія індолентних неходжкінських лімфом при прогресуванні хвороби під час або через 6 місяців після лікування ритуксимабом чи терапії, що містила ритуксимаб, бендамустин вводять у дозі 120 мг/м² у 1-й і 2-й день курсу; курс повторюють **кожні 3 тижні** (кількість курсів не вказана).

Пацієнти, які були включені у дослідження GADOLIN, мали рефрактерність до ритуксимабу, яка визначалася як відсутність відповіді або прогресування захворювання під час будь-якої попередньої лінії терапії, що містила ритуксимаб (монотерапія або комбінація з хіміотерапією) або прогресування захворювання протягом 6 місяців після введення останньої дози ритуксимабу при індукційній або підтримуючій терапії.

Необхідно зазначити, що обрана у досьє популяція - це пацієнти, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб, тобто звужена, порівняно з популяцією дослідження GADOLIN.

У дослідженні GADOLIN кінцева точка PFS визначалась як час від рандомізації до найбільш раннього прогресування, рецидиву або смерті в результаті будь-якої з причин.

Результати ефективності представлені з публікації *Cheson et al., 2018* (дата зрізу 1 квітня **2016 рік**).

Заявником представлені результати як для всієї популяції ІТТ, тобто пацієнтів з індолентними неходжкінськими лімфомами, так і для популяції пацієнтів з фолікулярною лімфомою. Враховуючи, що досьє заявником подано для популяції пацієнтів з фолікулярною лімфомою, далі наведені результати саме для цієї групи.

При середньому спостереженні 31,8 місяців, PFS (оцінені дослідниками) серед пацієнтів з фолікулярною лімфомою виникли у 93 пацієнтів у групі обінутузумаб-бендамустину (56,7%) та у 125 пацієнтів у групі монотерапії бендамустином (73,1%). Медіана PFS була значно довшою у групі обінутузумаб-бендамустин (25,3 місяців; 95% СІ 17,4, 36,0 місяців), ніж у групі бендамустину (14,0 місяців; 95% СІ 11,3, 15,3 місяців), HR 0,52 (95% СІ 0,39-0,69; P <0,01).

Перевага від лікування для пацієнтів з фолікулярною лімфомою у групі обінутузумаб-бендамустин також спостерігалася для загальної виживаності (OS): 39 пацієнтів у групі обінутузумаб-бендамустин (23,8%) та 64 пацієнта у групі бендамустину (37,4%) померли. Медіана OS не була досягнута у групі обінутузумаб-бендамустину порівняно з 53,9 місяцями для бендамустину (HR 0,58; 95% СІ 0,39, 0,86; p = 0,0061).

Час до наступної терапії (TTNT) у групі обінутузумаб-бендамустин був значно довший, ніж у групі бендамустину (33,6 проти 18 місяців відповідно).

Результати ефективності у пацієнтів з фолікулярною лімфомою відповідали результатам ІТТ популяції, що мали значні переваги на користь групи обінутузумаб-бендамустин для PFS, OS та TTNT.

Таблиця 3. Узагальнені дані ефективності для популяції з індолентною неходжкінською лімфомою (популяція ІТТ) та популяції з фолікулярною лімфомою (*Cheson et al., 2018*)

Кінцеві точки	Популяція ІТТ, n (%)		Пацієнти з ФЛ, n (%)	
	обінітузумаб-бендамустин	бендамустин	обінітузумаб-бендамустин	бендамустин
Пацієнти	204	209	164	171
Медіана спостереження	34,0 (0.4-65.9)	30,0 (0.0-65.1)	32,6 (0.4-65.9)	29,3 (0.0-65.1)
Кількість випадків PFS (за оцінкою дослідників)	115 (56.4)	146 (69.9)	93 (56.7)	125 (73.1)
Медіана (міс) (95% CI)	25,8 (19.5, 41.1)	14,1 (12.6, 16.0)	25,3 (17.4, 46.0)	14,0 (11.3, 15.3)
HR (95% CI)	0,57 (0.44, 0.73); p<0.001		0,52 (0.39, 0.69); p<0.001	
Загальна виживаність				
Кількість подій	52 (25.5)	73 (34.9)	39 (23.8)	64 (37.4)
Медіана (міс) (95% CI)	NE	NE (48.2, NE)	NE	53,9 (40.9, NE)
HR (95% CI)	0,67 (0.47, 0.96); p<0.0269		0,58 (0.39, 0.86); p<0.0061	
Час до наступної терапії				
Кількість подій	100 (49.0)	139 (66.5)	82 (50.0)	121 (70.8)
Медіана (міс) (95% CI)	40,8 (28.3, NE)	19,4 (16.2, 24.3)	33,6 (25.3, NE)	18,0 (15.4, 21.3)
HR (95% CI)	0,59 (0.45, 0.77);		0,57 (0.43, 0.75);	
NE - не розраховано				

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ з публікації *Cheson et al., 2018* було вилучені результати PFS для пацієнтів з фолікулярною лімфомою з різним типом рефрактерності.

Кількість пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування або у яких відбулося прогресування захворювання під час індукційної

терапії або протягом 6 місяців після неї, у групі обінітузумаб-бендамустину становила 57, а у групі бендамустину 65. Серед даної стратифікаційної групи існує перевага PFS у групі обінітузумаб-бендамустин (кількість випадків 35) порівняно з групою бендамустину (кількість випадків 49) (HR 0,51; 95% CI 0.33, 0.80).

Серед пацієнтів з фолікулярною лімфомою, у яких відбулося прогресування під час або протягом 6 місяців після підтримуючої терапії, існує перевага PFS у групі обінітузумаб-бендамустин (у 47 пацієнтів з 79) порівняно з групою бендамустину (у 48 пацієнтів з 63), (HR 0,60; 95% CI 0.40, 0.90).

Серед пацієнтів з фолікулярною лімфомою рефрактерних до монотерапії ритуксимабом, також існує перевага PFS у групі обінітузумаб-бендамустин (у 10 пацієнтів з 25) порівняно з групою бендамустину (у 27 пацієнтів з 42), (HR 0,37; 95% CI 0.17, 0.79).

Перевага PFS у пацієнтів з фолікулярною лімфомою при всіх видах рефрактерності до ритуксимабу спостерігалася у групі обінітузумаб-бендамустину в порівнянні з групою бендамустину.

Результати ефективності представлені з публікації *Sehn et al. 2019* (дата зрізу 30 листопада **2018 рік**):

Медіана часу спостереження групи обінітузумаб-бендамустин становила 57,5 (0,4 - 97,6) місяців, а групи монотерапії бендамустином 47,9 (0-100,9) місяців.

Медіана PFS для пацієнтів із фолікулярною лімфомою становила 24,1 місяці для групи обінітузумаб-бендамустин та 13,7 місяців для групи монотерапії бендамустином (HR 0,51; 95% CI 0.39, 0.67; $p < 0.0001$).

Щодо OS також спостерігалась перевага у групі обінітузумаб-бендамустин (у групі обінітузумаб-бендамустин померли 84/204 (41,2%), у групі монотерапії бендамустином померло 100/203 пацієнтів (49,3%)). Медіана OS для пацієнтів з фолікулярною лімфомою не була досягнута у комбінованій групі порівняно з 60,3 місяцями у групі бендамустину (HR 0,71; 95% CI 0,51, 0,98; $p = 0,0343$).

Медіана часу до наступної терапії (TTNT) для пацієнтів з фолікулярною лімфомою для групи обінітузумаб-бендамустин становила 33,6 місяців порівняно з групою монотерапії бендамустином 18,0 місяців (HR 0,56; 95% CI 0.43, 0.73).

Далі заявником представлені результати мінімальної залишкової хвороби (minimal residual disease, МЗХ) з публікації *Pott et al. 2019* (дата зрізу 1 квітня 2016 року).

Порівняння мінімальної залишкової хвороби у периферичній крові і кістковому мозку демонструє, що при застосуванні режиму обінітузумаб+бендамустин, показник негативної МЗХ більше ніж на 30%

перевищує монотерапію бендамустином. Такий показник характеризує більш глибоку відповідь на терапію у групі обінітузумаб+бендамустин.

В кінці періоду індукційної терапії, 54/63 (86%) пацієнтів, які отримують обінітузумаб-бендамустин, мали негативний МЗХ статус, порівняно з 30/55 (55%), які отримували монотерапію бендамустином ($p = 0,0002$). МЗХ-негативні пацієнти в кінці періоду індукції мали кращий показники PFS (HR 0,33, 95% CI 0.19-0.56, $p < 0,0001$) та OS (HR 0,39, 95% CI 0,19- 0,78, $p = 0,008$) порівняно з пацієнтами з МЗХ-позитивним статусом. Також пацієнти, які отримували підтримуючу терапію обінітузумабом, зберігали свій МЗХ-негативний статус довше, ніж пацієнти які його не отримували.

Отримані результати дозволяють припустити (базуючись на статистично значимих оцінках), що додавання обінітузумабу до бендамустину під час індукції може значно сприяти швидкості та глибині відповіді, а підтримуюча терапія обінітузумабом у пацієнтів з МЗХ-негативним статусом, потенційно затримує повторний ріст лімфоми.

Заявником проведена оцінка якості дослідження GADOLIN за допомогою інструмента AHRQ. За оцінкою заявника дослідження GADOLIN відповідає всім критеріям даного інструмента.

Під час проведення фахової експертизи ЛЗ обінітузумаб уповноваженим органом з державної ОМТ альтернативно проведена оцінка методологічної якості за допомогою адаптованого листа оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи.

У публікації Cheson et al., 2018 зазначено, що дослідження GADOLIN було **відкритим**. Первинні і вторинні критерії оцінки ефективності наведено і їх результати відповідають запланованим критеріям оцінки. Статистичний формат представлення результатів аналізу в цілому відповідає поставленим завданням дослідження. Оформлення результатів наведено з статистичною оцінкою довірчих інтервалів та ризиком похибки. Розділ аналізу безпеки наведено описово без статистичної оцінки порівняння груп.

Описані результати дослідження GADOLIN з статистичної точки зору мають коректне оформлення результатів: об'єм вибірки, рандомізація за визначеними параметрами, визначені критерії оцінки ефективності і відповідність їм результатів аналізу; оформлення результатів дозволяє оцінювати та інтерпретувати результати з визначеним рівнем статистичної значимості. Дана публікація оцінена як така, що має прийнятну методологічну якість, результати якої можна використовувати для порівняльної оцінки ефективності.

Публікація Sehn et al. 2019 відображає фінальні результати дослідження GADOLIN з більшим періодом спостереження (дата зрізу 30 листопада 2018 рік). Результати представлено з логічним структуруванням і аналогічним оформленням відносно попередньої публікації Cheson et al. 2018 (дата зрізу 1 квітня 2016 рік.).

В цілому наведені результати в даних публікаціях та їх оформлення підтверджують отримані (описані вище) результати лікування. Не виявлено ознак корекції первинних результатів, що дозволяє зробити висновок про послідовність дослідження і прийнятну якість оформлення результатів.

Щодо результатів аналізу безпеки заявленого ЛЗ обінутузумабу у досє за основу було взято результати з публікації *Cheson et al. 2018* дослідження **GADOLIN з датою зрізу 1 квітня 2016 року**, так як в цій публікації найбільш широко повідомлялося про результати побічних явищ на фоні застосування обінутузумаб-бендамустин у порівнянні з бендамустином, і дещо доповнено результатами публікації *Sehn et al. 2019* з датою зрізу 30 листопада 2018 рік.

Шість пацієнтів, рандомізованих до групи бендамустину, не отримували лікування, тому 407 пацієнтів (обінутузумаб-бендамустин, n = 204; бендамустин монотерапія, n = 203) відповідали критеріям включення в аналіз безпеки.

У більшості пацієнтів (n = 402 (98,8%)) повідомлялося про виникнення принаймні одного побічного явища протягом дослідження. Про виникнення побічних явищ ступеня 3–5 повідомлялося у 148 (72,5%) та 133 (65,5%) пацієнтів у групах обінутузумаб-бендамустин та бендамустину, відповідно. Про побічні явища, що призвело до припинення лікування, повідомлялося у 41 (20,1%) та 35 (17,2%) пацієнтів у групах обінутузумаб-бендамустин та бендамустину, відповідно.

Під час індукційної фази профілі безпеки для двох варіантів терапії були подібними. У 29 пацієнтів у групі обінутузумаб-бендамустин (14,2%) та 35 у групі бендамустину монотерапії (17,1%) повідомлялося про побічні явища, що спричинили припинення принаймні однієї лінії терапії. Найпоширенішим побічними явищами 3–5 ступеня під час індукційної терапії в обох групах була нейтропенія, яка виникала з однаковою частотою у групах (обінутузумаб-бендамустин, n = 56 (27,5%); бендамустину монотерапії, n = 55 (26,8%)). Інфузійні реакції 3 або 4 ступеня під час індукційної фази мали місце у 18 пацієнтів у групі обінутузумаб-бендамустин (8,8%) та у семи пацієнтів групи бендамустину (3,4%).

Упродовж усього дослідження про серйозні побічні явища повідомлялося у 89 (43,6%) та 75 (36,9%) пацієнтів у групах обінутузумаб-бендамустин та бендамустину відповідно; фебрильна нейтропенія (n = 11 (5,4%)), інфузійні реакції (n = 7 (3,4 %)) та пневмонія (n = 7 (3,4%)) були найчастішими серйозними побічними явищами у групі обінутузумаб-бендамустин, а пневмонія (n = 12 (5,9%)) та сепсис (n = 7 (3,4%)) найчастіше у групі бендамустину.

52 пацієнта у групі обінітузумаб-бендамустин (25,5%) та 73 пацієнта групи бендамустину (36,0%) померло, в більшості випадків через прогресування захворювання (n = 36 (17,6%) та n = 60 (29,6%) обінітузумаб-бендамустин та бендамустину відповідно). Частка пацієнтів з побічними явищами ступеня 5 (летальні випадки) були подібними в кожній з груп (n = 16 (7,8%) та n = 13 (6,4%) обінітузумаб-бендамустин та бендамустину відповідно. Випадки смерті пов'язані з лікуванням виникли у 5 пацієнтів у групі обінітузумаб-бендамустин та у 4 пацієнтів у групі бендамустину.

Злоякісні або неуточнені (unspecified) пухлини будь-якого ступеня, що почалися щонайменше через 6 місяців після початку лікування відмічені у 14 пацієнтів у групі обінітузумаб-бендамустин (6,9%) та 11 у групі бендамустину (5,4%). Серцеві розлади частіше зустрічалися в групі обінітузумаб-бендамустин, причому найбільш типовими побічними явищами ступенів від 3 до 5 є фібриляція передсердь (обінітузумаб-бендамустин, n = 2; бендамустин монотерапія, n = 1) та серцева недостатність (обінітузумаб-бендамустин, n = 2). Результати безпеки у пацієнтів із фолікулярною лімфомою співставні з тими, що зазначені для пацієнтів загальної ІТТ популяції дослідження.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ встановлено, що аналіз безпеки публікації Cheson et al. 2018 наведено описово без статистичної оцінки порівняння груп; відсутня статистична значима різниця за частотою побічних явищ дозволяє припустити, що оцінка результатів за побічними явищами фактично було проведена.

За даними публікації *Sehn et al. 2019* з датою зрізу 30 листопада 2018 рік, серед пацієнтів ІТТ популяції побічні явища ≥ 3 ступеня спостерігалися у 149/204 (73,0%) пацієнтів у групі обінітузумаб-бендамустин та у 134/203 (66%) у групі бендамустину. Нейтропенія ≥ 3 ступеня (37,3% проти 30,0%) та інфузійні реакції ≥ 3 ступеня (11,3% проти 5,4%) зустрічалися частіше у групі обінітузумаб-бендамустини порівняно з групою бендамустину, а тромбоцитопенія ≥ 3 ступеня (10,8% проти 15,8%) та анемія (7,4% проти 10,8%) зустрічалися рідше. Частота інфекцій ≥ 3 ступеня (22,5% проти 19,2%) та вторинні злоякісні новоутворення ≥ 3 (7,8% проти 5,9%) була однаковою в обох групах.

Серйозні побічні явища становили 91/204 (44,6%) у групі обінітузумаб-бендамустин і 76/203 (37,4%) у групі бендамустину. Побічні явища, що призвели до смерті, були повідомлені у 20/204 (9,8%) у групі обінітузумаб-бендамустин та у 15/203 (7,4%) у групі бендамустину.

Результати безпеки у пацієнтів з фолікулярною лімфомою були співставні з результатами безпеки для загальної ІТТ популяції дослідження.

Варто зазначити, що у публікації *Sehn et al. 2019* вказано, що результати безпеки у пацієнтів з фолікулярною лімфомою були співставні з результатами безпеки у пацієнтів з індолентними неходжкінськими лімфомами (ІТТ популяцією), але результати для пацієнтів з фолікулярною лімфомою не наведені, а статистична оцінка суттєвості різниці (*p*) не вказана.

При подальших фармакоеконічних розрахунках у досьє заявник обрав наступні побічні явища: анемія, нейтропенія 3 ст. та 4 ст., нудота.

В досьє представлений перелік чинних міжнародних клінічних рекомендацій, настанов щодо ведення пацієнтів з фолікулярною лімфомою:

1. **Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: В-клітинна лімфома (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2019 - B-Cell Lymphomas).** Під час альтернативного пошуку знайдена оновлена версія *Version 5.2021, 22.09.21⁹*, яка представлена нижче.

Друга лінія та подальша терапія:

Бендамустин + обінутузумаб або ритуксимаб;

Циклофосфамід-доксорубіцин-вінкристин-преднізолон (CHOP) + обінутузумаб або ритуксимаб;

Циклофосфамід-вінкристин-преднізолон (CVP) + обінутузумаб або ритуксимаб;

Леналідомід + ритуксимаб;

Обінутузумаб.

Друга лінія консолідації або розширеної дози (опціонально):

При фолікулярній лімфомі рефрактерній до ритуксимабу рекомендовано у другій лінії терапії обінутузумаб в якості підтримуючої терапії (1 г кожні 8 тижнів, 12 доз).

2. **Вперше діагностована та рецидивуюча фолікулярна лімфома: настанови з клінічної практики європейського товариства медичної онкології (Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020)¹⁰**

Рекомендації: У випадку коли пацієнт з фолікулярною лімфомою не відповів на лікування ритуксимабом або коли ремісія тривала менше 6 місяців, рекомендується приймати обінутузумаб з бендамустином (або інший режим хіміотерапії) з подальшою підтримуючою терапією.

3. **Лімфома: Керівні принципи клінічної практики, Канада (Lymphoma: Clinical Practice Guidelines, Canada, 2021)¹¹**

Знайдено уповноваженим органом з державної ОМТ під час альтернативного пошуку міжнародних рекомендацій щодо застосування заявленого ЛЗ

⁹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

¹⁰ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43163-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43163-1/fulltext)

¹¹ <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>

Виходячи з результатів дослідження GADOLIN, рекомендується розглянути хіміотерапію обінітузумабом для пацієнтів з індолентною неходжкінською лімфомою, які мають резистентність до ритуксимабу.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹² є чинним **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 обінітузумаб відсутній.

Рекомендоване 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 (високодозна хіміотерапія) з АТСК (аутологічна трансплантація стовбурових клітин).

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 показника ефективності витрат ICER для схеми лікування обінітузумабом у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом у порівнянні з монотерапією бендамустином в Україні згідно моделі заявника становить:

█ грн за доданий рік життя (LYG);

█ грн за рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Значення інкрементального показника ефективності витрат ICER за LYG та ICER за QALY перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України (301 405,92 грн), що є рекомендованим порогом готовності платити для України. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є малоефективними, оскільки значення ICER знаходиться в діапазоні від 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) до 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 22.03.2021¹³.

Показник ICER за LYG та ICER за QALY розраховувалися, виходячи з конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб обінітузумаб █ грн. Заявлена конфіденційна цінова пропозиція за 1 флакон, що містить 1000 мг обінітузумабу, є на █ % нижчою за задекларовану наказом

¹² https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹³ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

МОЗ України № 2118 від 17.09.2020 оптово-відпускну ціну, що становить 79 150,00 грн.

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

Дані щодо ефективності витрат

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

Вибір методу фармакоеконічного аналізу “витрати-ефективність” та “витрати-користь” обґрунтовується тим, що лікування обінутузумабом у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінутузумабом має клінічні переваги у порівнянні з монотерапією бендамустином, що підтверджується даними дослідження GADOLIN (Sehn et al., 2019 (останній зріз даних - 30 листопада 2018 року)¹⁴, Cheson et al., 2018 (зріз даних - 1 квітня 2016 року)¹⁵). За даними публікації Sehn et al., 2019 лікування обінутузумабом у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінутузумабом порівняно з монотерапією бендамустином призводить до зниження ризику прогресії або смерті на 49% при тривалій та клінічно значущій загальній виживаності для пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб, або захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб.

Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі марковського ланцюга з місячними циклами та часовим горизонтом 25 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: без прогресування захворювання; з прогресуванням захворювання та смерть. В модель було включено лише прямі витрати, непрямі витрати не враховувалися у дослідженні.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

¹⁴ Laurie H Sehn, Marek Trněný, Kamal Bouabdallah, Gregory Dueck, John G. Gribben, P.J. Lugtenburg, Gilles A. Salles, Andrea Knapp, Tina G Nielsen, Wenxin Liu, Bruce D. Cheson; Sustained Overall Survival Benefit of Obinutuzumab Plus Bendamustine Followed By Obinutuzumab Maintenance Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Gadolin Study. Blood 2019; 134 (Supplement_1): 2822. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123422>.

¹⁵ Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, Fowler N, Delwail V, Press O, Salles G, Gribben JG, Lennard A, Lugtenburg PJ, Fingerle-Rowson G, Mattiello F, Knapp A, Sehn LH. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2259-2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29584548.

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу обінітузумабу у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом за даними заявника

№	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> обінітузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом</p> <p><i>Компаратор:</i> монотерапія бендамустином</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: пацієнти з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб.</p> <p><i>В аналізі ефективності витрат заявником було зазначено, що цільовою популяцією є пацієнти з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб. В той час як в дослідженні GADOLIN, на основі якого було проведено аналіз ефективності витрат, було включено як пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб, так і пацієнтів, захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб.</i></p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 25 років, враховуючи що середній вік когорти пацієнтів становить 62,06 років відповідно до дослідження GADOLIN.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів становить 3%.</p> <p><i>Дані щодо ефективності:</i> дані з індивідуальних карток пацієнтів, отримані за допомогою пакету статистичного програмного забезпечення SAS (дослідження GADOLIN, пацієнти з фолікулярною лімфомою, останній зріз даних від 30 листопада 2018 року, якому відповідає публікація Sehn et al., 2019¹⁶).</p> <p><i>Дані щодо безпеки:</i> дані з індивідуальних карток пацієнтів, отримані за допомогою пакету статистичного програмного забезпечення SAS (дослідження GADOLIN, пацієнти з фолікулярною лімфомою, проміжний зріз даних від 1 травня 2015 року).</p>

¹⁶ Laurie H Sehn, Marek Trněný, Kamal Bouabdallah, Gregory Dueck, John G. Gribben, P.J. Lugtenburg, Gilles A. Salles, Andrea Knapp, Tina G Nielsen, Wenxin Liu, Bruce D. Cheson; Sustained Overall Survival Benefit of Obinutuzumab Plus Bendamustine Followed By Obinutuzumab Maintenance Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Gadolin Study. Blood 2019; 134 (Supplement_1): 2822. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123422>.

		<p>Дані щодо корисності при обраних станах: Wild et al., 2006¹⁷.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 25-річного часового горизонту було отримано результат: 6,17 LYG для монотерапії бендамустином і 7,42 LYG для схеми лікування обінітузумабом у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,25 LYG; 4,06 QALY для монотерапії бендамустином і 5,12 QALY для схеми лікування обінітузумабом у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,06 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>У модель було включено лише прямі витрати, непрямі витрати не враховувалися у дослідженні. Прямі витрати включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на лікарські засоби обінітузумаб та бендамустин; ● витрати на лікування побічних реакцій; ● витрати на медичні послуги, діагностику, обстеження, що включені у пакет НСЗУ “Лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями у дорослих та дітей у амбулаторних та стаціонарних умовах” (постанова КМУ від 15.02.2021 №133¹⁸). <p>Вартість обінітузумабу розраховано на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника та дозування, що затверджено в інструкції для медичного застосування.</p> <p>Вартість бендамустину розраховано на основі ціни з наказу МОЗ України від 03.08.2020 № 1764 про розподіл лікарського засобу бендамустин, 25 мг для лікування онкогематологічних хворих, закупленого за кошти Державного бюджету України на 2018 рік (435,48 грн за флакон)¹⁹ та ціни з наказу МОЗ України від 13.10.2020 № 2320 про розподіл лікарського засобу бендамустин, 100 мг для лікування онкогематологічних хворих, закупленого за кошти Державного бюджету України на 2019 рік (914,31 грн)²⁰.</p> <p>Витрати на обінітузумаб та бендамустин для комбінованої терапії (обінітузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом) та витрати на бендамустин для монотерапії бендамустином на</p>

¹⁷ Wild, Diane & Walker, Meaghan & Pettengell, Ruth & Lewis, G. (2006). Utility elicitation in patients with follicular lymphoma [abstract no. PCN62]. Value in Health - VALUE HEALTH. 9. 10.1016/S1098-3015(10)63491-2.

¹⁸<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/133-2021-%D0%BF#Text>

¹⁹<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-03082020--1764-pro-rozpodil-likarskogo-zasobu-bendamustina-bendamustin-25-mg-dlja-likuvannja-onkogematologichnih-hvorih-zakuplenogo-za-koshti-derzhavnogo-bjudzhetu-ukraini-na-2018-rik>

²⁰<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13102020--2320-pro-rozpodil-likarskogo-zasobu-bendamustina-bendamustin-100-mg-dlja-likuvannja-onkogematologichnih-hvorih-zakuplenogo-za-koshti-derzhavnogo-bjudzhetu-ukraini-na-2019-rik>

		<p>повні курси лікування (2 роки 6 місяців і 6 місяців відповідно) наведено нижче:</p> <table border="1" data-bbox="627 344 1485 645"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Обінутузумаб + бендамустин</th> <th rowspan="2">Монотерапія бендамустином</th> </tr> <tr> <th>Обінутузумаб</th> <th>Бендамустин</th> <th>Разом</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 рік</td> <td>████████</td> <td>████████</td> <td>████████</td> <td>32 394,96</td> </tr> <tr> <td>2 рік</td> <td>████████</td> <td>████████</td> <td>████████</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3 рік</td> <td>████████</td> <td>████████</td> <td>████████</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Разом</td> <td>████████</td> <td>████████</td> <td>████████</td> <td>32 394,96</td> </tr> </tbody> </table> <p>Результат моделювання Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 25 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Сумарні витрати на компаратор на горизонт моделювання 25 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Різниця витрат: ██████████ грн.</p>		Обінутузумаб + бендамустин			Монотерапія бендамустином	Обінутузумаб	Бендамустин	Разом	1 рік	████████	████████	████████	32 394,96	2 рік	████████	████████	████████	0	3 рік	████████	████████	████████	0	Разом	████████	████████	████████	32 394,96
	Обінутузумаб + бендамустин			Монотерапія бендамустином																										
	Обінутузумаб	Бендамустин	Разом																											
1 рік	████████	████████	████████	32 394,96																										
2 рік	████████	████████	████████	0																										
3 рік	████████	████████	████████	0																										
Разом	████████	████████	████████	32 394,96																										
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/LYG; ██████████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості В досьє було зазначено, що заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 20%, в той час як в Excel-моделі зазначено, що однофакторний аналіз чутливості проведено зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 25%. Заявником зроблено висновок, що результат ICER був найбільш чутливим до витрат на підтримуючу терапію у стані відсутності прогресії (6-36 місяць), показник корисності у стані прогресії захворювання.</p> <p><i>Проведений аналіз чутливості не відповідає рекомендованим методологічним підходам, тому неможливо підтвердити висновок заявника про фактори, які мають найбільший вплив на показник ICER.</i></p>																												
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника	<p>- При виборі торговельної назви компаратора заявником було зроблено припущення, що генеричний лікарський засіб Бендамустин-Віста має відповідати вимогам біоеквівалентності та проявляти аналогічні показники ефективності і безпеки як оригінальний ЛЗ бендамустин, який був включений у рандомізоване дослідження GADOLIN.</p> <p>- У моделі фармакоекономічного аналізу використано показники смертності для Великобританії за 2008-2012 роки із припущенням, що дані відповідають контексту України.</p> <p>- У зв'язку з тим, що інструкціями для медичного застосування обінутузумабу та бендамустину не визначена доза та схема застосування бендамустину у комбінації, розрахунки заявником було проведено на основі дози та схеми</p>																												

		<p>застосування бендамустину у комбінації, що застосовувалась у дослідженні GADOLIN.</p> <ul style="list-style-type: none">- Відповідно до інструкції для медичного застосування бендамустину у якості монотерапії курси введення ЛЗ необхідно повторювати кожні 3 тижні, а тривалість лікування не встановлена. У розрахунках заявником було враховано, що курс монотерапії бендамустином повторюється кожні 4 тижні, а лікування триває максимально 6 циклів відповідно до даних дослідження GADOLIN.- Розрахунок витрат на бендамустин у моделі фармакоекономічного аналізу було проведено з припущенням, що площа поверхні тіла пацієнтів становить 1,92 м² відповідно до розрахунків на основі даних середньої маси тіла та росту пацієнтів, включених у дослідження GADOLIN.- Заявником зроблено припущення, що при прогресуванні захворювання пацієнти отримують підтримуючу хіміотерапію, витрати на яку відповідають вартості пакету НСЗУ.
--	--	--

Отже, за даними заявника обінітузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом забезпечує додаткові 1,25 LYG та 1,06 QALY порівняно з монотерапією бендамустином. При терапії обінітузумабом у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом витрати на один додатковий LYG складають [REDACTED] грн та [REDACTED] грн за один додатково набутий QALY.

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

1. Відповідно до базового сценарію заявника у якості даних щодо тривалості лікування було використано інформацію щодо фактичної тривалості лікування пацієнтів відповідно до дослідження GADOLIN (2 роки 7 місяців для обінітузумабу у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом та 8 місяців для монотерапії бендамустином). При використанні сценарію щодо тривалості лікування на основі інструкцій для медичного застосування (2 роки 6 місяців для обінітузумабу у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом та 6 місяців для монотерапії бендамустином) ICER зростає до [REDACTED] грн/LYG та [REDACTED] грн/QALY.

2. Показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними, отриманими для Великої Британії (Wild et al. 2006), 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. Зауважуємо, що повнотекстова публікація періоджерела показників корисності із описом способу їх визначення в досьє відсутня, анотація статті не містить числових значень показників корисності, тому оцінка її методологічної якості неможлива.

У моделі фармакоеконічного аналізу є можливість обрання джерела даних щодо показників корисності:

- Включення в модель фармакоеконічного аналізу показників корисності з публікації *Bec et al., 2015*²¹ призведе до зниження показника ефективності витрат ICER. При такому сценарії ICER становить ██████████ грн/QALY. Проте варто зауважити, що повнотекстова публікація першоджерела показників корисності із описом способу їх визначення в досьє відсутня, анотація статті не містить числових значень показників корисності, тому оцінка її методологічної якості неможлива.

- Включення в модель фармакоеконічного аналізу показників корисності "GADOLIN EQ-5D" призведе до зростання показника ефективності витрат ICER. При такому сценарії ICER становить ██████████ грн/QALY. Варто зауважити, що джерелом цих даних є дані з індивідуальних карток пацієнтів, отримані за допомогою пакету статистичного програмного забезпечення SAS.

Заявником зазначено, що в якості джерела даних показників корисності обрано *Wild et al. 2006*, оскільки це найбільш цитоване джерело даних, що використовується в фармакоеконічних публікаціях.

3. В аналіз ефективності витрат було включено витрати на лікування таких побічних реакцій як нейтропенія 3 ступеня, нейтропенія 4 ступеня, анемія 3 ступеня, нудота 3 ступеня, що були отримані за даними з індивідуальних карток пацієнтів дослідження GADOLIN за проміжним зрізом даних від 1 травня 2015 року. Зауважуємо, що опубліковані результати дослідження GADOLIN (*Cheson et al., 2018*²²) також включають такі побічні реакції, як тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія, діарея, блювання, пневмонія, сепсис, інфекції сечовивідних шляхів, інфекція легень, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфузійні реакції, гіпокаліємія, непритомність, легенева емболія, гіпоксія, витрати на які доцільно включати в аналіз ефективності витрат.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Однак його значення залишається в межах від 3 до 5 ВВП, що відповідає рівню малоефективних витрат.

Аналіз впливу на бюджет

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету обінітузумабу у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою

²¹ Bec M, Cognet M, Taieb V, Pacou M, Gauthier A. French Utility Elicitation in Previously Treated European Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (INHL). *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A646. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2340. Epub 2014 Oct 26. PMID: 27202323.

²² Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, Fowler N, Delwail V, Press O, Salles G, Gribben JG, Lennard A, Lugtenburg PJ, Fingerle-Rowson G, Mattiello F, Knapp A, Sehn LH. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2259-2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29584548.

терапією обінітузумабом на підставі прямих медичних витрат, необхідних для отримання повного курсу терапії.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом обінітузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом розраховано заявником на підставі даних щодо захворюваності на неходжкінські лімфоми, із яких було розраховано частку пацієнтів з фолікулярною лімфомою (13,8%)²³, кількість пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням, та частку пацієнтів, первинно резистентних до ритуксимабу (10%).

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі було враховано, що терапія обінітузумабом у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом триває 2,5 роки. Отже, починаючи з другого року в когорті будуть присутні пацієнти, що тільки починають терапію та пацієнти, що будуть отримувати схему другого року терапії. Відповідно, на третьому році планування, додатково з'явиться когорта пацієнтів, що будуть отримувати лікування відповідно до схеми третього року.

Перехід на наступні роки терапії у групі пацієнтів з рефрактерною до ритуксимабу ФЛ, що отримували обінітузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом було розраховано на основі даних щодо виживаності без прогресії при лікуванні цією комбінацією у дослідженні GADOLIN (Sehn et al., 2019²⁴).

Для прогнозування кількості пацієнтів на 2020-2025 роки заявником було використано ретроспективні дані Національного канцер-реєстру України щодо захворюваності на неходжкінські лімфоми за 6 попередніх років (2014-2019 рр). Заявником зазначено, що використання даних попередніх періодів (до 2014 р.) унеможлиблює отримання коректного прогнозу захворюваності, оскільки ці дані включають дані Донецької, Луганської областей, АР Крим та м. Севастополь.

Звертаємо увагу, що заявником було враховано тільки частку пацієнтів (10%), які є первинно резистентними до ритуксимабу в той час, як лікарський засіб показаний також для пацієнтів, захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб, що може потенційно збільшити вплив на бюджет.

Заявником було розраховано базовий сценарій (100% пацієнтів отримують монотерапію бендамустином) та 10 альтернативних сценаріїв (10%-100%

²³National Cancer Institute [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html>

²⁴ Laurie H Sehn, Marek Trněný, Kamal Bouabdallah, Gregory Dueck, John G. Gribben, P.J. Lugtenburg, Gilles A. Salles, Andrea Knapp, Tina G Nielsen, Wenxin Liu, Bruce D. Cheson; Sustained Overall Survival Benefit of Obinutuzumab Plus Bendamustine Followed By Obinutuzumab Maintenance Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results of the GadoLin Study. Blood 2019; 134 (Supplement_1): 2822. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123422>.

пацієнтів отримують обінітузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом).

У таблиці 5 представлено вплив на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при порівнянні базового сценарію (100% пацієнтів отримують монотерапію бендамустином) та сценарію 100% покриття пацієнтів терапією обінітузумабом у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом відповідно до наданої заявником інформації з виокремленням вартості лікарських засобів.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування обінітузумабу у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінітузумабом порівняно з монотерапією бендамустином

	Рік				
	2021	2022	2023	2024	2025
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (захворюваність)	30	31	33	34	35
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують бендамустин (розраховано на основі показника захворюваності, оскільки терапія бендамустином триває максимально 6 циклів)	30	31	33	34	35
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати схему обінітузумаб + бендамустин	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують бендамустин	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується	30	51	66	69	72

Обінітузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією препаратом обінітузумаб для лікування пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб, 16.12.2021

використовувати схему обінітузумаб + бендамустин (розраховано на основі показника захворюваності та кількості пацієнтів, які переходитимуть на наступні роки терапії)					
• Кількість пацієнтів, які перебувають на першому році лікування	30	31	33	34	35
• Кількість пацієнтів, які перебувають на другому році лікування	0	20	20	21	22
• Кількість пацієнтів, які перебувають на третьому році лікування	0	0	13	14	15
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій - витрати пов'язані з монотерапією бендамустином, грн					
• Витрати на бендамустин					
• Інші витрати, пов'язані з монотерапією бендамустином					
Новий сценарій - витрати на лікування комбінацією обінітузумаб + бендамустин, грн					
• Витрати на обінітузумаб у схемі обінітузумаб + бендамустин					
• Витрати на схему обінітузумаб +					

бендамустин					
• Інші прямі витрати, пов'язані з лікуванням схемою обінутузумаб + бендамустин	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що за сценарієм повного переходу до нової медичної інтервенції, а саме застосування обінутузумабу у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінутузумабом, вплив на бюджет обінутузумабу буде незначним, оскільки не перевищуватиме 22 млн грн щороку. Сукупні витрати на монотерапію бендамустином (“діючий сценарій”) протягом часового горизонту 5 років складатимуть ██████████ грн, а при переході до комбінації обінутузумаб та бендамустин (“новий сценарій”) - ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на рік залежно від кількості пацієнтів. При цьому перехід на застосування комбінації обінутузумабу з бендамустином потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

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)

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу обінутузумаб в комбінації з бендамустином порівняно з монотерапією бендамустином заявником надана коректно.

Результати дослідження GADOLIN показали, що застосування обінутузумаб разом з бендамустином значно покращує показник виживаність без прогресування захворювання (PFS) та показник загальної виживаності (OS) порівняно з монотерапією бендамустину. Профіль безпеки був однаковим для обох технологій.

В досьє вибір в якості компаратора монотерапія бендамустином є коректним.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що обінутузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінутузумабом має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з монотерапією бендамустином, що можна вважати коректним. Описані у підпункті 4 пункту 3

Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER), проте, його значення залишається в межах від 3 до 5 ВВП, що відповідає рівню малоефективних витрат.

В аналізі впливу на бюджет заявником було зроблено обмеження цільової популяції пацієнтами, які є первинно резистентними до ритуксимабу в той час, як лікарський засіб показаний також для пацієнтів, захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб, що може потенційно збільшити вплив на бюджет.

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 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу обінутузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією препаратом обінутузумаб для лікування пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб, 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 проведеної експертизи встановлено, що за даними клінічного дослідження GADOLIN обінутузумаб у комбінації з бендамустином має клінічно та статистично значуще покращення PFS (виживаність без прогресування захворювання) та OS (загальна виживаність) порівняно з монотерапією бендамустином у дорослих пацієнтів з фолікулярною лімфомою;

профіль безпеки комбінації обінутузумабу з бендамустином був порівнюваним з профілем безпеки бендамустину.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, обінутузумаб у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінутузумабом забезпечує додаткові 1,25 LYG та 1,06 QALY порівняно з монотерапією бендамустином. При додаванні обінутузумабу до бендамустину додаткові витрати складають ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Такі витрати вважаються малоефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) знаходиться в межах від 3 ВВП (301 405,92 грн) до 5 ВВП (502 343,20 грн) на душу населення.

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що за сценарієм повного переходу до нової медичної інтервенції, а саме застосування обінутузумабу у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією обінутузумабом, вплив на бюджет обінутузумабу буде незначним, оскільки не перевищуватиме 22 млн грн на рік впродовж 5 років. Сукупні витрати на монотерапію бендамустином (“діючий сценарій”) протягом часового горизонту 5 років складатимуть ██████████ грн, а при переході до комбінації обінутузумаб та бендамустин (“новий сценарій”) - ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на рік в залежності від кількості пацієнтів. При цьому перехід на застосування комбінації обінутузумабу з бендамустином потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн. В аналізі впливу на бюджет заявником було зроблено обмеження цільової популяції пацієнтами, які є первинно резистентними до ритуксимабу в той час, як лікарський засіб показаний також для пацієнтів, захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб, що може потенційно збільшити вплив на бюджет.

З метою забезпечення конфіденційності заявленої цінової пропозиції заявника при закупівлі лікарського засобу обінутузумаб, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу обінутузумаб за показанням лікування *пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб*, з можливим подальшим включенням до номенклатури закупівель за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”.

Для забезпечення рівного доступу пацієнтів до лікарського засобу обінутузумаб, який продемонстрував переваги щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та ефективності витрат порівняно з монотерапією бендамустином для лікування *пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала*

ритуксимаб, або захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб, та враховуючи невизначеність даних про вплив заявленого лікарського засобу на бюджет у зв'язку з включенням у розрахунок лише пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, рекомендовано це врахувати при зборі потреби в регіонах та верифікувати потенційну потребу в лікарському засобі обінітузумаб для вищезазначеної ширшої популяції пацієнтів.

Для досягнення ефективності витрат на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України на рівні 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) рекомендовано розглянути зниження ціни на обінітузумаб на ██████% (відповідно до аналізу “витрати-ефективність”) або на ██████% (відповідно до аналізу “витрати-корисність”) від поточної спеціальної цінової пропозиції заявника ██████ грн за 1 флакон 1000 мг обінітузумабу, що є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України № 2118 від 17.09.2020 оптово-відпускну ціну на ██████%.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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