



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:
ібрутиніб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 26.12.2023.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 26.12.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ІМБРУВІКА, капсули по 140 мг; по 90 або 120 капсул у флаконі; по 1 флакону у картонній пачці;

РП UA/14220/01/01, термін дії необмежений з 01.06.2020.

Виробник Каталент СТС, Інк., США; Сілаг АГ, Швейцарія; ЕБВі Інк (контроль якості), США.

Заявник ТОВ "Джонсон і Джонсон Україна", Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ІМБРУВІКА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ibrutinib

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

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

діюча речовина: ibrutinib; 1 капсула містить ібрутинібу 140 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, желатин, титану діоксид (Е 171), глазур фармацевтична, заліза оксид чорний (Е 172), спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, амонію гідроксид, пропіленгліколь.

5) форма випуску:

капсули

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Застосування цього лікарського засобу та спостереження за його застосуванням повинен розпочинати тільки лікар з досвідом застосування антинеопластичних препаратів.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (далі – ХЛЛ)

Рекомендована доза препарату Імбрувіка для лікування ХЛЛ як монотерапії або у комбінації з іншими лікарськими засобами – 420 мг (3 капсули) один раз на добу.

Лікування продовжують до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування.

Спосіб застосування

Препарат Імбрувіка приймають перорально один раз на день, запиваючи склянкою води, приблизно в один і той самий час доби. Капсулу ковтають цілою з водою, не відкриваючи, не розламаючи та не розжовуючи. Не можна запивати капсули грейпфрутовим або померанцевим соком.

Коригування дози

У разі розвитку негематологічної токсичності 3-го ступеня і вище, нейтропенії 3-го ступеня і вище, з інфекцією або лихоманкою, або гематологічної токсичності 4-го ступеня терапію препаратом Імбрувіка слід призупинити. Після зменшення клінічних проявів токсичності до 1-го ступеня або до вихідного рівня (одужання) допускається відновлення прийому препарату Імбрувіка в початковій дозі. У разі повторного розвитку токсичності необхідно знизити добову дозу на одну капсулу (на 140 мг). При необхідності можна розглянути друге зниження дози ще на 140 мг. У разі персистувальних проявів токсичності або їх рецидиву після двох знижень дози слід відмінити препарат Імбрувіка.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Корекція дозування літнім пацієнтам (віком від 65 років) не потрібна.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Окремі клінічні дослідження застосування препарату Імбрувіка пацієнтам з нирковою недостатністю не проводилися, однак пацієнти з легкою або помірною нирковою недостатністю брали участь у клінічних дослідженнях препарату Імбрувіка. Немає необхідності коригувати дозу препарату Імбрувіка пацієнтам із легкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Слід забезпечувати достатню гідратацію та періодично контролювати рівні креатиніну в плазмі. Призначення препарату Імбрувіка пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) допускається, лише якщо очікувана користь переважає можливий ризик та пацієнт знаходиться під клінічним наглядом щодо виникнення ознак токсичності. Даних щодо застосування препарату Імбрувіка пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтам на діалізі немає.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Ібрутиніб метаболізується в печінці. Під час клінічного дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції печінки відбувалося підвищення концентрації ібрутинібу в плазмі крові. Для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня (клас А і В за Чайльдом – П'ю) рекомендована доза становить 280 мг (2 капсули) та 140 мг (1 капсула) на добу відповідно. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами щодо появи ознак токсичності та в разі необхідності

коригувати дозу. Не рекомендується застосовувати препарат Імбрувіка пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайльдом – П'ю).

Пацієнти з тяжкими захворюваннями серця. Пацієнти з тяжкими серцево-судинними захворюваннями виключалися з клінічних досліджень препарату Імбрувіка.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Імбрувіка дітям (віком до 18 років) не встановлені. Даних немає.

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

ІМБРУВІКА, капсули по 140 мг; по 90 або 120 капсул у флаконі; по 1 флакону у картонній пачці; РП UA/14220/01/01, термін дії необмежений з 01.06.2020.

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

Ібрутиніб – потужний низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази Брутона (Bcrp Tyrosine Kinase, ВТК). Ібрутиніб формує ковалентний зв'язок із цистеїновим залишком (Cys 481) в активному центрі ВТК, що призводить до стійкого пригнічення ферментативної активності. Тирозинкіназа Брутона, представник сімейства кіназ Тес, є важливою сигнальною молекулою шляхів метаболізму, що починаються з антигенних рецепторів В-клітин (B-cell receptors, BCR) та цитокінових рецепторів. Сигнальний шлях BCR задіяний у патогенезі деяких В-клітинних злоякісних пухлин, включаючи мантійноклітинну лімфому (МКЛ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ), фолікулярну лімфому та ХЛЛ. Ключова роль ВТК в сигнальній активності В-клітинних поверхневих рецепторів призводить до активації сигнальних шляхів, необхідних для міграції В-клітин, їх хемотаксису та адгезії. Доклінічні дослідження продемонстрували пригнічення ібрутинібом проліферації та виживання злоякісних В-клітин *in vivo*, а також міграцію клітин та їх адгезію до субстратів *in vitro*.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E27.

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

Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

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

Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування мантійноклітинної лімфому у дорослих пацієнтів з рецидивом або відсутністю відповіді на попереднє лікування.

Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Імбрувіка як монотерапія або у комбінації з бендамустином та ритуксимабом застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування.

Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування макроглобулінемії Вальденстрема у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування, або як терапія першої лінії у пацієнтів, яким не можна проводити хіміо-імунотерапію.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

У досє зазначено, що відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) – це злоякісне новоутворення зрілих В-лімфоцитів, що характеризується прогресуючим лімфоцитозом, лімфаденопатією, спленомегалією та цитопенією. Субстратом ХЛЛ є морфологічно зрілі малі В-лімфоцити з характерним імунофенотипом. Прогресивне накопичення лейкоцитарних В-лімфоцитів є наслідком дефектного апоптозу та сигналів виживання, отриманих з оточуючого мікросередовища. Пухлинні лімфоцити функціонально малоактивні і не здатні до повноцінної імунної відповіді. Прогресуюча хвороба призводить до порушення регуляції клітинного та гуморального компонентів ефекторної імунної системи, що призводить до збільшення частоти інфекційних ускладнень, що є основною причиною захворюваності та смертності при цьому захворюванні².

За даними досьє у США щорічно фіксується понад 15000 вперше діагностованих випадків ХЛЛ і приблизно 4500 смертей від ХЛЛ³. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 72 роки. Хворіють більше чоловіки, ніж жінки (співвідношення 1,7 до 1)^{4,5,6}. Оскільки рівень захворюваності зростає з віком, поширеність і смертність від ХЛЛ будуть зростати через демографічні зміни в суспільстві в найближчі десятиліття.

Опис геномних змін при ХЛЛ у великих когортах показує, що захворювання часто ініційоване втратою або додаванням великої кількості хромосомного матеріалу (наприклад, делеція 13q, делеція 11q, делеція 17q, трисомія 12), з подальшими додатковими мутаціями, які можуть зробити лейкомію більш злоякісною⁷. Делеції короткого плеча хромосоми 17 (del[17p]) зустрічаються у 5-8% пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію. Ці делеції майже завжди включають смугу 17p13, де розташований ген-супресор пухлини TP53. Пацієнти з ХЛЛ, які мають del(17p), демонструють виражену стійкість до генотоксичної хіміотерапії⁸. З іншого боку, пацієнти з лейкозними клітинами, що мають del(17p), можуть реагувати на терапію таргетними препаратами в монотерапії або в поєднанні з іншими антилейкозними препаратами^{9,10}.

У досьє зазначено, що ХЛЛ є найчастішою формою лейкозів в Україні та інших країнах Європи. Проте останнім часом підходи до лікування ХЛЛ значно змінилися завдяки суттєвим досягненням спеціалістів у розумінні біології захворювання та появою нових, більш ефективних засобів терапії. Варто зазначити, що ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням, при цьому більшість пацієнтів – це особи похилого віку. Критерії лікування найбільше визначаються віком пацієнта, кількістю й тяжкістю супутніх захворювань, а не біологічними характеристиками пухлинних клітин. Основним методом лікування ХЛЛ для пацієнтів без мутацій та аберацій є хіміоімунотерапія, але для пацієнтів з делецією в хромосомі 17p (del[17p]) та/або мутацією в гені TP53 хіміоімунотерапія неефективна та не використовується.

² Awan F.T., Byrd J.C. Chronic lymphocytic leukemia. In Williams Hematology. Malignant Lymphoid Diseases. McGraw-Hill Education. 2018.

³ Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57:43-66

⁴ Molica S. Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. Leuk Lymphoma. 2006;47:1477-1480

⁵ Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107:265-276

⁶ Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukemia within the European Union. Eur J Haematol. 2008;81: 253-258

⁷ Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. Nature. 2015; 526:525-530

⁸ Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376:1164-1174

⁹ Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:4070-4078

¹⁰ Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia Blood. 2006 Feb 1;107(3):885-91

В Україні станом на 1 січня 2019 р. було виявлено 1277 нових випадків захворювання на ХЛЛ, або 4,19 на 100 тис. населення, поширеність захворювання склала 10 092 випадків, або 33,15 на 100 тис. населення¹¹.

Визначеною цільовою популяцією у досьє є дорослі пацієнти з ХЛЛ із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які попередньо не отримували лікування.

Для розрахунку потреби в лікарському засобі ібрутиніб заявником була визначена кількість пацієнтів із ХЛЛ із del(17p) та/або мутацією в гені TP53 (TP53) на основі даних Звіту про захворювання на злоякісні новоутворення за 2014 – 2022 роки (форма №7) Державної установи "Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України"¹². Оскільки у зазначеному звіті не наведені дані про кількість пацієнтів із ХЛЛ, такі дані були розраховані шляхом віднімання кількості дорослих пацієнтів із гострим лейкозом від кількості дорослих пацієнтів із лімфоїдним лейкозом. Пацієнтів дитячого віку було виключено з розрахунків.

Таким чином, за даними розрахунків заявника кількість дорослих пацієнтів із ХЛЛ в Україні щорічно зменшується та становила ██████ пацієнта у 2014 році, ██████ – у 2015 році, ██████ – у 2016 році, ██████ – у 2017 році, ██████ – у 2018 році, ██████ – у 2019 році, ██████ – у 2020 році, ██████ – у 2021 році та ██████ – у 2022 році. На основі отриманих даних був проведений регресійний аналіз на 2023–2028 рр.

Заявником було враховано частку пацієнтів з ХЛЛ, що мають del(17p)/TP53, за даними українських публікацій (Крячок І. А., 2005¹³, Абраменко І.В., 2016¹⁴, Білоус Н. І., 2018¹⁵, Глузман Д.Ф., 2009¹⁶, Адаптована клінічна настанова “Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу”, 2016¹⁷) та середнє значення становить ██████ %.

Відповідно до огляду поточного алгоритму лікування ХЛЛ *Hampel et al, 2022*¹⁸ наявність у пацієнта прогностичного фактору аберацій del(17p)/TP53 присвоює 4 бали за Міжнародним прогностичним індексом CLL (The CLL-International Prognostic Index, CLL-IPi) та відповідає високому або дуже високому рівню ризику для таких пацієнтів.

У досьє зазначено, що пацієнтам на початкових стадіях хвороби (Binet стадія А-В, Rai 0-II стадії) жодного медикаментозного лікування не призначається, а ведеться динамічне спостереження. Лікування розпочинають у пацієнтів із запущеною хворобою (Binet стадія С, Rai III-IV стадії) або активним симптоматичним захворюванням. Такий підхід (watch and wait strategy) описаний в міжнародних клінічних рекомендаціях, а також у вітчизняній Клінічній настанові, заснованій на доказах «Хронічний лімфоцитарний лейкоз», 2023 року. За даними джерела *Hampel et al, 2022* кількість пацієнтів з ХЛЛ, що мають del(17p)/TP53 в Україні умовно була розділена заявником на групи пацієнтів високого (█████ %) та дуже високого ризику (█████ %) та враховано відповідний 5-річний ризик потреби в терапії в групах

¹¹Новак В.Л., Масляк З.В., Горяїнова Н.В. і співавт. Показники діяльності гематологічної служби науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України в 2018 році. 2018. – С. 52

¹²Звіт про захворювання на злоякісні новоутворення (форма №7), Центр громадського здоров'я МОЗ України, <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>; Електронний ресурс, дата звернення 15.05.2023 р.

¹³Крячок І.А. Ризик-адаптована стратегія терапії хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію. Український медичний часопис. 2005 <https://www.umj.com.ua/article/597/rizik-adaptovana-strategiya-terapii-xvorix-na-xronichnu-limfocitarnu-lejkemiyu>

¹⁴Абраменко І.В., Білоус Н.І., Крячок І.А., Мартіна З.В., Дягіль І.С., Чумак А.А., Фактори, асоційовані з розвитком прогностично несприятливих мутацій генів TP53 і SF3B1 у хворих на хронічний лімфолейкоз. Клінічна онкологія. 2016, <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2016/05/500.pdf>

¹⁵Білоус Н. І., Абраменко І. В., Чумак А. А., Дягіль І. С., Мартіна З. В., Саєнко В., Базика Д. А., Спектр мутацій генів TP53, SF3B1 та NOTCH1 у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології 2018. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-283-301

¹⁶Глузман Д.Ф., д.м.н., професор, Скляренко Л.М., д.м.н., Надгорная В.А., к.б.н., Коваль С.В., к.б.н., Хронічний лімфолейкоз: сучасні уявлення про етіологію, патогенез, класифікація і діагностика. Медична газета «Здоров'я України», 2009, https://health-ua.com/pics/pdf/O_1_5/38-40.pdf

¹⁷Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (оновлена) “Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу”. 2016, https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_439_akn_hll.pdf;

¹⁸Paul J. Hampel and Sameer A. Parikh, Current treatment algorithm, Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022, Blood Cancer Journal (2022) 12:161; <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00756-9>

високого і дуже високого ризику CLL-ІРІ, який становив відповідно ██████% і ██████%; частка пацієнтів, які в 5-річному горизонті не потребуватимуть терапії, була виключена заявником з розрахунків.

Таким чином, кількість пацієнтів із вперше виявленим ХЛЛ, що мають del(17p)/TP53 та потребуватимуть лікування, складає від ██████ пацієнта у 2024 р., ██████ – 2025 р., ██████ – 2026 р., ██████ – 2027 р., ██████ – 2028 р..

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

В основу розрахунків потреби у заявленому лікарському засобі було взято кількість нових діагностованих випадків ХЛЛ, тобто лише показник захворюваності, розрахований за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України шляхом віднімання кількості дорослих пацієнтів із гострим лейкозом від кількості дорослих пацієнтів із лімфоїдним лейкозом.

Уповноважений орган зазначає, що Національний канцер-реєстр України також не містить даних щодо поширеності та захворюваності саме ХЛЛ (МКХ-10 С91.1), натомість містить лише об'єднані статистичні дані щодо лейкемій за кодами МКХ-10 С91-С95. Уповноваженим органом було знайдено показники діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України в 2020 році¹⁹. Захворюваність на ХЛЛ серед дорослого населення склала 760 осіб (2,71 на 100 тис.), а поширеність – 10169 осіб (36,3 на 100 тис.). Варто зазначити, що дані гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України за показником захворюваності (2019 р. – 1277 осіб; 2020 р. – 760 осіб) відрізняються від даних, розрахованих заявником шляхом віднімання кількості пацієнтів з гострим лейкозом від кількості дорослих пацієнтів із лімфоїдним лейкозом відповідно до Звіту про захворювання на злоякісні новоутворення за 2014 – 2022 роки (форма №7) Державної установи "Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України (2019 р. – ██████ осіб; 2020 р. – ██████ осіб), що може свідчити про потенційно більшу кількість пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб.

Додатково уповноваженим органом була знайдена інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)²⁰. За даними IHME у 2019 році поширеність ХЛЛ в Україні у всіх вікових категоріях становила 8 428 осіб, захворюваність - 1 441 особи, смертність - 627 осіб, кількість втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю (DALYs, disability-adjusted life years) - 15 745 років; показник захворюваності є вищим порівняно з даними, що були розраховані заявником.

Заявником було зазначено, що показник поширеності включав усіх пацієнтів з ХЛЛ із del(17p)/TP53 із раніше діагностованим захворюванням, але які за прогностичним індексом не потребували лікування одразу. Відповідно до представлених заявником розрахунків в 5-річний період ██████% пацієнтів з високим і ██████% з дуже високим ризиком потребуватиме терапії. Враховуючи особливості перебігу даного захворювання та те, що даний лікарський засіб пропонується до застосування у пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо не отримували лікування, уповноважений орган вважає прийнятним підхід заявника до розрахунків орієнтованої потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі з використанням розрахованого показника захворюваності на ХЛЛ. Щодо врахування показника смертності заявником було зазначено, що офіційних статистичних даних щодо смертності пацієнтів із ХЛЛ та del(17p)/TP53 в Україні немає, а даний показник було враховано на етапі аналізу впливу на бюджет з урахуванням даних щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та обраного компаратора.

¹⁹ <http://www.ipktm.com.ua/news.html>

²⁰ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Уповноваженим органом були надіслані листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо частки (%) серед пацієнтів з ХЛЛ тих, хто має del17p та/або мутацію TP53 та щодо рутинної практики визначення у пацієнтів з ХЛЛ del17p та мутації TP53. У листі відповіді на запит уповноваженого органу від КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради” вказано, що в рутинній практиці в Україні визначається лише del17p методом FISH. Для визначення TP53 потрібно секвенування, яке майже не виконується. Таким чином втрачається відсоток пацієнтів, що мають патологію хромосоми 17. Серед пацієнтів Черкаської області з ХЛЛ методом FISH визначено близько 1% del17p. Фахівці ДНП “Національний інститут раку” зазначили, що визначення у пацієнтів з ХЛЛ del17p або мутації TP53 є вимогою існуючих стандартів терапії хворих на ХЛЛ в Україні та фінансується за кошти державного бюджету в рамках реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення по пакету медичних послуг “Лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в стаціонарних та амбулаторних умовах”. На сьогодні не існує бази даних з інформацією про охопленість пацієнтів з ХЛЛ молекулярно-генетичних тестуванням. За даними літературних джерел частка (%) серед пацієнтів з ХЛЛ тих, хто має del17p та/або мутацію TP53, складає 5-7%. За даними фахівців КНП “Київська міська клінічна лікарня №9” визначення у пацієнтів з ХЛЛ del17p та/або мутації TP53 в Україні входить до рутинної практики, проте проводиться в основному за кошти пацієнта або в рамках науково-дослідних та благодійних програм. Відсоток пацієнтів, яким проводяться зазначені молекулярно-генетичні тестування становить близько 60%. Частота виявлення del17p13 варіює в межах 7-11%. Наявність у пацієнта del17p13 обумовлює вкрай несприятливий перебіг ХЛЛ та резистентність до стандартних схем терапії.

Таким чином, частка (%) серед пацієнтів з ХЛЛ тих, хто має del17p та/або мутацію TP53, що використана заявником при розрахунках (██████%) є прийнятною, враховуючи отримані дані від клінічних фахівців. В той же час, дані щодо рутинної практики та забезпечення проведення в рамках державного бюджету молекулярно-генетичних досліджень визначення del17p та мутації TP53 різняться між закладами охорони здоров'я. У специфікації надання медичних послуг за пакетом “Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах” передбачено проведення молекулярно-генетичних досліджень, крім методів секвенування наступного покоління.

У листі відповіді на запит уповноваженого органу від КНП “Київська міська клінічна лікарня №9” зазначено, що традиційно перебіг ХЛЛ поділяється на початкову стадію, під час якої здійснюється лише спостереження за перебігом захворювання, і стадію розгорнутих клінічних проявів, коли з'являється необхідність починати терапію. За даними міжнародних клінічних рекомендацій ESMO, 2021 року²¹ стандартним лікуванням пацієнтів із ранньою стадією хвороби з безсимптомним перебігом є стратегія “watch and wait”. Відповідно до клінічних практичних рекомендацій Канади, 2023 (Alberta Health Services)²² більшість пацієнтів з ранньою стадією ХЛЛ спочатку підлягають динамічному спостереженню; рішення про початок лікування повинно ґрунтуватися на симптомах, прогресуванні захворювання (об'ємна або симптоматична аденопатія/спленомегаля чи цитопенія) або даних про швидке прогресування хвороби (наприклад, подвоєння кількості лімфоцитів протягом 6 місяців).

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затверджений наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635²³ перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта

²¹[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)

²²<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

²³https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpm_d_hll.pdf

з метою оцінки протипоказань та показань до застосування спеціального лікування. Показанням до початку спеціального лікування ХЛЛ є наявність одного із зазначених патологічних станів: прогресуючий лімфоцитоз (збільшення кількості лімфоцитів > 50% за 2 місяці, період подвоєння кількості лімфоцитів менше ніж 6 місяців); анемія (Гб < 100 г/л) та/або тромбоцитопенія (Тр < 100 Г/л), що обумовлені інфільтрацією кісткового мозку патологічними лімфоцитами; симптоми пов'язані з ХЛЛ (лихоманка без ознак інфекційного процесу, нічні спітніння протягом 1 місяця без ознак інфекційного процесу; ненавмисна втрата ваги $\geq 10\%$ за 6 місяців, значна втомлюваність, виражена слабкість, ECOG ≥ 2); аутоімунна анемія та/або тромбоцитопенія, яка слабо відповідає на лікування кортикостероїдами; масивна (> 10 см у найбільшому діаметрі) або прогресуюча лімфаденопатія або симптоматична лімфаденопатія; масивна (> 6 см нижче лівої реберної дуги) або прогресуюча спленомегаля, або симптоматична спленомегаля.

У статті “Хронічна лімфоцитарна лейкемія: від розпачу до надії”, автор Л.М. Лукавецький, к. мед. н., провідний науковий співробітник відділення гематології з лабораторною групою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», 2020 року²⁴ зазначається, що ХЛЛ може проявлятися та перебігати по-різному, і тому при певному клінічному варіанті й особливостях ХЛЛ медикаментозне лікування може не знадобитися. Терапія може бути не потрібна безпосередньо після діагностики захворювання для частини пацієнтів (близько 70%). А деякі хворі (менше 20%) із встановленим діагнозом ХЛЛ взагалі ніколи не потребують лікування. Дуже важливою проблемою ХЛЛ є вибір оптимального часу старту активного лікування. У 15-20% пацієнтів прогресування хвороби та відповідно потреби у лікуванні може не бути багато років. У кількох рандомізованих дослідженнях було продемонстровано, що початок лікування безпосередньо після встановлення діагнозу не збільшує загальну тривалість життя при ХЛЛ, тому терапію не слід починати за стабільного перебігу і мінімальних проявів ХЛЛ (0-I за Rai, стадія A за Binet). Сьогодні дослідники дотримуються аналогічної думки про відтермінування терапії та дотримання тактики «дивись та чекай» (watch and wait) при початкових стадіях хвороби. Таким чином, виключення заявником з розрахунків потреби пацієнтів, які не потребуватимуть терапії в 5-річному періоді є прийнятним у даному випадку.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган приймає підхід заявника до розрахунку потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі ібрутиніб. Однак, зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності ХЛЛ з del17p та/або мутацією TP53 в Україні, неповне охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p та мутації TP53 у пацієнтів з ХЛЛ, потреба у заявленому лікарському засобі може бути більшою, проте є невизначеною.

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 з раніше нелікованим ХЛЛ та del(17p) та/або мутацією TP53.

Втручання (I, intervention) – ібрутиніб 420 мг, капсули п/о 1 раз на добу щоденно до прогресування хвороби або розвитку неприйнятної токсичності.

Компаратор (C, comparator) – високі дози метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом (ВДМП+ритуксимаб).

Кінцеві точки (O, outcomes) – виживаність без прогресування, відповідь на лікування, загальна виживаність, якість життя, переносимість, побічні реакції, роки життя скориговані за якістю, тощо.

²⁴ <https://health-ua.com/article/50055-hronchna-lmfocitarna-lejkemya-vdrozpachu-donad>

При обґрунтуванні вибору компаратора комбінації ВДМП+ритуксимаб заявником були враховані наступні критерії:

– наявність метилпреднізолону (ін'єкції: 40 мг/мл (у вигляді натрію сукцинату) по 1 мл в однодозових флаконах та по 5 мл у багатодозових флаконах; 80 мг/мл (у вигляді натрію сукцинату) по 1 мл в однодозових флаконах; 125 мг (у вигляді натрію сукцинату) у флаконі; 250 мг (у вигляді натрію сукцинату) у флаконі; 500 мг (у вигляді натрію сукцинату) у флаконі; 1000 мг (у вигляді натрію сукцинату) у флаконі; таблетки: 4 мг; 8 мг; 16 мг; 32 мг) та ритуксимабу (ін'єкції/інфузії: 100 мг/10 мл по 10 мл у флаконі; 10 мг/мл по 10 мл; по 50 мл у флаконі; 500 мг/50 мл по 50 мл у флаконі) у розділі VIII «Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби»;

– наявність рекомендацій щодо застосування схеми ВДМП+ритуксимаб при лікуванні ХЛЛ із del17p/TP53 у вітчизняному Уніфікованому клінічному протоколі первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затвердженому наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635;

– наявність метилпреднізолону (500 мг; 1000 мг) та ритуксимабу (100 мг; 500 мг) в Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих»;

– відповідне показання в інструкції для медичного застосування: за даними Державного реєстру лікарських засобів України ритуксимаб показаний для лікування раніше нелікованого і рецидивуючого/рефрактерного хронічного лімфолейкозу у комбінації з хіміотерапією та метилпреднізолон показаний у якості паліативного лікування лейкозів та лімфом у дорослих.

– наявність в міжнародних рекомендаціях з лікування ХЛЛ – Alberta 2023, Canadian guide 2022, ESMO CLL 2021 та NCCN 2, 2023 та інших міжнародних рекомендаціях.

На етапі вибору компаратора за торговельною назвою були проаналізовані укладені договори про закупівлю ЛЗ за результатами тендерів з електронної платформи публічних закупівель Prozorro в 2021 році. Торговельною назвою метилпреднізолону для проведення розрахунків було обрано СОЛУ-МЕДРОЛ, а для ритуксимабу – Риксатон як ЛЗ, що закуповувалися в найбільшій кількості в загальному об'ємі закупівель метилпреднізолону та ритуксимабу.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору в якості компаратора комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 №1741 (далі – Настанова).

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635, при лікуванні пацієнтів з вперше виявленою хронічною лімфоїдною лейкемією з наявністю del(17p)/мутації TP53 застосовуються наступні схеми: венетоклакс + обінутузумаб, ібрутиніб або акалабрутиніб та як альтернативна схема – ВДМП+ритуксимаб. Наразі венетоклакс, обінутузумаб та акалабрутиніб відсутні у Національному переліку основних лікарських засобів та Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я. Натомість метилпреднізолон та ритуксимаб включені до зазначених регуляторних переліків.

Відповідно до інструкцій для медичного застосування ритуксимаб показаний для лікування раніше нелікованого і рецидивуючого/рефрактерного хронічного лімфолейкозу у комбінації з хіміотерапією, а метилпреднізолон для паліативного лікування лейкемії або лімфому у дорослих.

Уповноважений орган зауважує, що комбінація ВДМП+ритуксимаб відсутня в міжнародних рекомендаціях від Alberta Health Service 2023²⁵, Європейського товариства медичної онкології 2021²⁶ та в канадських рекомендаціях заснованих на доказах 2022²⁷, про які заявник зазначає при обґрунтуванні вибору компаратора. Комбінацію ВДМП+ритуксимаб включено до оновлених рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Version 1.2024, 03.11.2023²⁸ як корисний режим за певних обставин, коли інгібітори ВТК та венетоклакс недоступні або протипоказані, або коли необхідне швидке лікування.

За даними, отриманими уповноваженим органом від клінічних фахівців КНП “Київська міська клінічна лікарня №9”, в першій лінії терапії пацієнти з ХЛЛ отримують в основному курси імунохіміотерапії за рахунок державного та міського бюджетів, такі як: ритуксимаб + бендамустин, ритуксимаб + флударабін + циклофосфамід, обінутузумаб + хлорамбуцил, ритуксимаб + хлорамбуцил, ритуксимаб + циклофосфамід + вінкрисдин + преднізолон, ритуксимаб + преднізолон. Клінічні фахівці КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради” зазначають, що поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовується в клінічній практиці лікування пацієнтів з ХЛЛ та наявністю del17p та/або мутації TP53, які попередньо не отримували лікування, є застосування комбінацій венетоклакс+ритуксимаб та ритуксимаб+метилпреднізолон. Як зазначають фахівці ДНП “Національний інститут раку” при виявленні у пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо не отримували лікування, del17p або мутації TP53 їм проводиться терапія ритуксимабом у поєднанні з великими дозами метилпреднізолону. Лікування лікарськими засобами ритуксимаб та метилпреднізолон забезпечуються за кошти державного та місцевих бюджетів України.

Враховуючи вищезазначене, вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови та є прийнятним, обґрунтованим в умовах системи охорони здоров'я України для визначеної цільової популяції.

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

Заявником було проведено пошук прямих порівняльних досліджень застосування ібрутинібу та високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом для лікування пацієнтів з раніше нелікованим ХЛЛ та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, за результатами якого не було знайдено прямих порівняльних досліджень, які б відповідали сфері дослідження за принципом РІСО. За результатами пошуку вторинних джерел інформації не було знайдено відповідних систематичних оглядів та мета-аналізів.

Заявником було прийнято рішення про пошук клінічних досліджень при застосуванні окремо ібрутинібу у пацієнтів з ХЛЛ та del (17p)/TP53 та окремо комбінації ВДМП+ритуксимаб у цієї групи пацієнтів.

За результатами пошуку клінічних досліджень застосування монотерапії ібрутинібом при лікуванні пацієнтів з ХЛЛ та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, було відібрано публікацію *Farooqui et al., 2014*²⁹. В публікації представлено результати одноцентрового відкритого одногрупового дослідження II фази

²⁵<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

²⁶[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)

²⁷<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212623000012?via%3Dihub>

²⁸https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

²⁹Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):169-76. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71182-9. Epub 2014 Dec 31.

(NCT01500733) з медіаною спостереження 2 роки. За даними ручного пошуку літератури в інтернеті заявником було знайдено результати дослідження NCT01500733 з медіаною спостереження 5 років, що представлені у публікації *Ahn et al., 2018*³⁰. За результатами пошуку клінічних досліджень застосування комбінації ВДМП+ритуксимаб при лікуванні пацієнтів з ХЛЛ заявником було відібрано публікацію *Castro et al., 2009*³¹, в якій описано дослідження дозування і токсичності ВДМП+ритуксимаб у пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не проходили лікування.

Оскільки проведення прямого та непрямого порівняльного аналізу ефективності застосування ібрутинібу та ВДМП+ритуксимаб у визначеній популяції пацієнтів в умовах відсутності порівняльних досліджень неможливе, то клінічний аналіз у досьє був проведений із використанням методу наївного порівняння за даними одноступового дослідження II фази NCT01500733 монотерапії ібрутинібом (*Ahn et al., 2018*) з медіаною спостереження 5 років та за даними дослідження дозування і токсичності комбінації ВДМП+ритуксимаб (*Castro et al., 2009*) з медіаною спостереження 3 роки.

Заявником було проаналізовано публікацію *Farooqui et al., 2014* та представлено у досьє результати дослідження NCT01500733 з медіаною спостереження 2 роки. Для подальшого фармакоеконічного аналізу було взято дані дослідження NCT01500733 з 5-річним спостереженням, що представлені публікації *Ahn et al., 2018*.

Дослідження NCT01500733 є відкритим одноцентровим дослідженням фази II, до якого було залучено пацієнтів віком старше 18 років, які мали діагноз ХЛЛ, у тому числі дрібнолімфоцитарну лімфому за критеріями ВООЗ, з del17p13.1 або наявною мутацією TP53 за відсутності del17p13.1, активне захворювання, яке потребує терапії згідно з критеріями IWCLL (Міжнародного семінару з хронічного лімфолейкозу); бал за ECOG 0, 1 або 2; кількість нейтрофілів не менше 500/мкл; кількість тромбоцитів не менше 30 000/мкл.

Пацієнти отримували ібрутиніб у дозі 420 мг перорально 1 раз на день за постійним графіком до прогресування захворювання або до настання неприйнятної токсичності. Кожен цикл становив 28 днів. Моніторинг побічних реакцій проводився через тиждень протягом 1 місяця, потім щомісяця до 6 місяця, а потім кожні 3 місяці. Етичне схвалення для дослідження було надано Національним інститутом серця, легень і крові. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Первинною кінцевою точкою дослідження була загальна відповідь (overall response, OR) на лікування після шести циклів терапії через 24 тижні. **Вторинними кінцевими точками** у дослідженні були профіль безпеки, загальна виживаність (overall survival, OS), виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), найкраща відповідь.

З 22 грудня 2011 року по 2 січня 2014 року було проведено скринінг 85 пацієнтів та включено 51 пацієнта в аналіз, що представлено у публікації *Farooqui et al., 2014*, з яких 35 попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ і наявними TP53 абераціями та 16 попередньо лікованих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою ХЛЛ.

Під час аналізу, що представлено у публікації *Farooqui et al., 2014*, медіана спостереження для всіх пацієнтів становила 24 місяці (IQR 12,9-27,0). Медіана спостереження для когорти пацієнтів, які раніше не отримували лікування становила 15 місяців (IQR 12,5-25,7) і 26 місяців (25,4-28,3) для когорти пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною формою ХЛЛ. 42 (82%) із 51 зареєстрованого пацієнта перебували на лікуванні без прогресування захворювання. 9 (18%) пацієнтів припинили лікування. Причинами припинення лікування були прогресування захворювання у 5 (10%) пацієнтів і 3 (6%) летальних випадки. Одного пацієнта, у якого була виявлена лімфома Ходжкіна, яка

³⁰Ahn I.E., Farooqui M.Z.H., Tian X. et al. A. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018 May 24;131(21):2357-2366. doi: 10.1182/blood-2017-12-820910. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29483101; PMCID: PMC5969380

³¹Castro J. E., Danelle F. James I, Jose D. Sandoval-Sus et al. Rituximab in combination with high dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2009 October ; 23(10): 1779–1789. doi:10.1038/leu.2009.133

передувала включенню в дослідження, було вилучено з дослідження та включено лише в аналіз безпеки. У трьох пацієнтів прогресування хвороби було викликане трансформацією Ріхтера. Ще у двох пацієнтів була пролімфоцитарна трансформація. Середній час до прогресування для цих 5 пацієнтів становив 7,5 місяців (IQR 7,2-15,0).

Через 24 тижні можна було оцінити відповідь у 48 пацієнтів з ХЛЛ (у 33 пацієнтів, які раніше не отримували лікування та у 15 пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною формою ХЛЛ). Загалом 44 (92%; 95% CI 84–100) із 48 пацієнтів досягли об'єктивної відповіді, в тому числі 32 пацієнти (97%; 95% CI 86–100) із 33, які раніше не лікувалися, досягли об'єктивної відповіді, включаючи часткову відповідь у 18 (55%) і часткову відповідь із лімфоцитозом у 14 (42%). Один раніше нелікований пацієнт мав прогресуюче захворювання через 0,4 місяці.

Найкраща відповідь була досягнута у 45 (94%; 95% CI 87-100) з усіх 48 пацієнтів, які підлягали оцінці, в тому числі у 32 (97%; 86-100) з 33 попередньо нелікованих пацієнтів (повна відповідь досягнута у 5 пацієнтів (10%), часткова – у 32 (67%)). Середній час для повної відповіді становив 48 тижнів (IQR 48–48).

Аналіз PFS та OS було проведено в ІТТ-популяції (intention-to-treat). PFS для всіх пацієнтів через 24 місяці становила 82 % (95% CI 71-94). OS для всіх пацієнтів через 24 місяці становила 80% (95% CI 68-94); для попередньо нелікованих пацієнтів загальна виживаність становила 84% (95% CI 72-100).

Критеріями включення пацієнтів в аналіз **5-річного спостереження** за даними публікації *Ahn et al., 2018* були активний перебіг ХЛЛ, у тому числі дрібнолімфоцитарної лімфоми за критеріями ВООЗ; наявність del(17p), визначеної методом FISH (fluorescence in situ hybridization) або наявність мутації TP53 (когорта TP53); вік 65 років і старше (когорта пацієнтів старшого віку). До даного аналізу було включено 86 пацієнтів, серед яких 53 пацієнти з TP53-абераціями і 35 пацієнтів старше 65 років, в яких TP53-аберації були відсутні відповідно до критерій включення до даного дослідження.

На дату зрізу 31 грудня 2017 року 49 (57,0%) пацієнтів залишалися в дослідженні (медіана спостереження становила 4,8 років, діапазон 4,0-6,0 років). 37 пацієнтів припинили дослідження. 4 (4,7%) померли під час дослідження з причин, відмінних від прогресування захворювання: 3 від інфекції, 1 через ймовірну раптову серцеву смерть. 20 (23,3%) пацієнтів припинили прийом ібрутинібу через прогресування захворювання та 5 (5,8%) через побічні реакції, у тому числі вперше діагностований рак легенів та яєчників в однієї пацієнтки; 6 (7,0%) пацієнтів відкликали згоду з різних причин. Двоє пацієнтів, які не відповідали критеріям зарахування були включені тільки в аналіз безпеки. Таким чином, в аналіз безпеки було включено 86 пацієнтів, а до аналізу клінічних показників – 84 пацієнта.

Відповідь на лікування через 6 місяців оцінювали у 81 пацієнта (3 пацієнта не підлягали оцінці: 2 померли протягом перших двох місяців, в одного розвинувся рак легень). Загальна частота відповіді на лікування (overall response rate, ORR) для всіх пацієнтів становила 95,1% (95% ДІ, 87,8%-98,6%) в тому числі 95,8% для когорти пацієнтів з TP53-абераціями (95% CI, 85,7%-99,5%). Сукупний рівень повної відповіді становив 9,9% через 2 роки, 21,0% через 3 роки та 28,4% через 5 років.

Із середнім періодом спостереженням 57 місяців (орієнтовно 5 років) PFS становила 58,2% для пацієнтів з TP53-абераціями (95% CI, 44,5%-74,5%).

В обох когортах PFS була більш сприятливою для пацієнтів, які отримували ібрутиніб як терапію першої лінії. У когорті пацієнтів з TP53-абераціями оцінювана 5-річна PFS становила 74,4% (95% CI, 60,2%-92,1%) для попередньо нелікованих пацієнтів порівняно з 19,4% (95% ДІ, 6,3%-60%, p=0,0002) для пацієнтів з рецидивним або рефрактерним ХЛЛ.

Для когорти пацієнтів з TP53-абераціями при медіані спостереження 57 місяців (орієнтовно 5 років) медіана OS становила 75,7% (95% CI, 64,7%-88,7%); для попередньо

нелікованих пацієнтів у когорті пацієнтів з TP53-абераціями OS становила 85,3% (95% CI, 74,2%-98,1%).

Загалом прогресування захворювання спостерігалось у 20 (23,8%) пацієнтів із 84, які підлягали оцінці. Середній час до прогресування становив 37,6 місяців (діапазон 0,4-54,7 місяців). Середня виживаність пацієнтів із прогресуючою ХЛЛ становила 20,5 місяців з моменту прогресування.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження NCT01500733 (Farooqui et al., 2014 та Ahn et al., 2018) за шкалою Jadad та встановлено низьку методологічну якість.

Ефективність визначеного компаратору у досьє представлена за даними публікації **Castro et al., 2009**. У даній публікації описано дослідження, метою якого було оцінити дозування і токсичність ритуксимабу в комбінації з високими дозами метилпреднізолону у пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не проходили лікування. Щоб оцінити, чи можуть вищі дози ритуксимабу підвищити частоту клінічної відповіді на комбінацію було оцінено дві різні дози ритуксимабу.

Критеріями включення пацієнтів були вік >18 років, діагноз ХЛЛ та показання до лікування відповідно до рекомендацій робочої групи Національного інституту раку (NCI-WG). Жоден з пацієнтів до цього не отримував жодного лікування, мав статус продуктивності 2 і менше, з нормальною функцією печінки та нирок.

Дослідження проводилось відповідно до положень Гельсінської декларації. До проведення дослідження пацієнти надали письмову згоду, затверджену Human Research Protections program.

Загалом у дослідженні взяли участь 28 пацієнтів, які були розподілені у дві групи: 16 – у групу 1, 12 – у групу 2. Середній вік включених пацієнтів становив 65 років.

Лікарські засоби вводили у вигляді внутрішньовенних інфузій протягом 3 циклів кожні 4 тижні. Усі пацієнти отримували 1 г/м² метилпреднізолону внутрішньовенно протягом 90 хв на 1-3 дні кожного циклу з внутрішньовенним введенням циметидину для премедикації. Для зменшення початкових інфузійних реакцій першу дозу ритуксимабу було розділено протягом 2 перших днів циклу 1. Для премедикації перед введенням ритуксимабу використовували ацетамінофен або димедрол. Пацієнти 1 групи (n = 16) отримали 12 доз ритуксимабу 375 мг/м² щотижня протягом 3 циклів. Пацієнти 2 групи (n = 12) отримали 9 доз ритуксимабу 750 мг/м², що вводився за двома різними графіками: група 2A – 750 мг/м² перші 3 дні на початку кожного циклу, група 2B – 750 мг/м² щотижня перші 3 дні протягом циклу 1 і перші 3 дні для циклів 2 і 3. Пацієнтам попередньо проводили фізикальне і лабораторне обстеження перед початком кожного циклу, через 2 місяці після завершення лікування та кожні 3-6 місяців до призначення додаткової терапії або смерті.

Пацієнти отримували антибіотикопрофілактику триметопримсульфаметоксазолом, ацикловіром і флуконазолом або еквівалентними до них препаратами під час лікування та протягом 2 місяців після його завершення. Для профілактики лізису пухлини був призначений алопуринол в дозі 300 мг/добу за 3 дні до початку терапії і періодично під час терапії. Пацієнти з рівнем глюкози в крові 200 мг/кг в день лікування метилпреднізолоном отримували підшкірно інсулін.

Первинною ціллю дослідження було оцінити клінічну активність, безпеку і переносимість комбінації ритуксимабу та високих доз метилпреднізолону.

Вторинні цілі дослідження включали оцінку PFS, виживаність без лікування (treatment free survival, TFS), OS, дослідження фармакокінетики ритуксимабу, частоту виникнення інфекцій, вплив терапії на гематологічні та імунні параметри.

У досьє представлені наступні результати даного дослідження. При середньому періоді спостереження 3 роки (36,3 місяців) OS склала 96%. З усіх пацієнтів 46% (n = 13) прогресували, а 39% (n = 11) потребували додаткової терапії. Медіана PFS та TFS становила

30,5 і 33,3 місяці відповідно. У пацієнтів, які досягли повної ремісії за відповіддю на лікування медіана PFS склала 40,3 місяці, медіана TFS не була досягнута. У пацієнтів, які не досягли повної ремісії медіана PFS і TFS склала 23,9 і 31,5 місяць відповідно. Лише 19% (n = 3) пацієнтів в групі 1 досягли повної ремісії, в групі 2 показник ремісії склав 50% (6) пацієнтів.

Загалом, пацієнти які отримували терапію ВДМП+ритуксимаб мали високий показник ORR (96%), повної ремісії (32%), PFS (54%), TFS (61%) та OS (96%) протягом середнього періоду спостереження 3 роки.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження, що описане у публікації *Castro et al., 2009*, за шкалою Jadad та встановлено низьку методологічну якість.

Заявником було проведено додатковий аналіз вторинних джерел. За результатами пошуку відібрано публікацію *Allan et al., 2022*, в якій представлено об'єднаний аналіз чотирьох досліджень (PCYC-1122e, RESONATE-2 (PCYC-1115/16), iLLUMINATE (PCYC-1130) та ECOG-ACRIN E1912), метою якого було оцінити довгострокову ефективність та безпеку терапії першої лінії на основі ібрутинібу у пацієнтів з ХЛЛ з абераціями TP53 (del17p, TP53). Заявник зауважує, що не всі дослідження, які були включені в об'єднаний аналіз, відповідають критеріям відбору (монотерапія ібрутинібу), однак через відсутність більш детальних релевантних публікацій, даний зведений аналіз був включений у подальший аналіз.

У дослідженні оцінювались PFS за оцінкою дослідника, OS, загальна частота відповіді (ORR), частота повної відповіді (CR) та безпека. PFS та OS оцінювали за допомогою методу Каплана-Мейєра. ORR оцінювалась дослідниками відповідно до рекомендацій Міжнародного семінару з хронічної лімфоцитарної лейкемії 2008 р. Час у дослідженні розраховували на основі часу спостереження OS з використанням зворотних оцінок Каплана-Мейєра.

В об'єднаний аналіз було включено 89 пацієнтів з абераціями TP53, які отримували лікування першої лінії монотерапією ібрутинібом (n = 45) або ібрутинібом у комбінації з анти-CD20 антитілами (n=44). Середній вік становив 65 років (діапазон 33-87), 69% пацієнтів були чоловіками. Всі пацієнти мали del(17p) та/або мутацію TP53. З 89 пацієнтів 47 (53%) мали мутацію del(17p); з 58 пацієнтів, у яких були доступні результати секвенування TP53, 53 (91%) мали мутацію TP53. Серед 16 пацієнтів з del(17p), які мали результати секвенування TP53, 11 мали як del(17p), так і мутацію TP53.

При медіані спостереження 49,8 місяців (до 95,9 місяців) медіана PFS не була досягнута в загальній об'єднаній популяції (95% CI: від 67,3 місяців до НО (неможливо оцінити)). Чотирирічна частота PFS становила 79% (95% CI: 68-87). Для 47 пацієнтів, які мали тільки мутацію del(17p) або тільки мутацію TP53, медіана PFS не була досягнута (95% CI: 60,0 місяців до НО). Для 11 пацієнтів, які мали обидві мутації del(17p) і TP53, медіана PFS становила 42,8 місяців (95% CI: 72 місяці до НО). Для 31 пацієнта, які мали мутацію del(17p) і невідомий статус мутації TP53, медіана PFS не була досягнута (95% CI: 66,8 місяців до НО). У загальній об'єднаній популяції чотирирічна OS становила 88% (95% CI: 78-93). Більшість пацієнтів (83/89) досягли відповіді, що призвело до рівня ORR 93% (95% ДІ: 86-98), у тому числі 39% пацієнтів досягли CR.

У досє зазначено, що оцінка методологічної якості дослідження *Allan et al., 2022*, як підвиду мета-аналізу, повинна проводитись за AMSTAR checklist, але у силу відсутності пошукової стратегії та відбору публікацій, нормальних для класичного мета-аналізу, об'єднаний аналіз, що представлено у публікації *Allan et al., 2022* не може бути адекватно оцінений за допомогою інструменту AMSTAR (автоматично отримує дуже низьку якість).

Таким чином, відповідно до проведеного клінічного аналізу порівняльної ефективності застосування ібрутинібу та ВДМП+ритуксимаб у хворих на ХЛЛ із del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, на основі клінічних досліджень, описаних у публікаціях *Ahn et al.,*

2018 та Castro *et al.*, 2009 заявником було визначено вищу ефективність ібрутинібу порівняно з ВДМП+ритуксимаб за показником виживаності без прогресування. П'ятирічний показник PFS в групі ібрутинібу в когорті TP53 для попередньо нелікованих пацієнтів становив 74,4% (95% CI 60,2%-92,1%), а 3-річний показник PFS у групі ВДМП+ритуксимаб – 54%. OS в групі ібрутинібу в когорті TP53, протягом 5 років становила 85,3% (95% CI 74,2%-98,1%), а в групі ВДМП+ритуксимаб протягом 3 років – 96%. Додатково проведений заявником порівняльний клінічний аналіз за даними об'єднаного аналізу 4 досліджень ібрутиніб-вмісних режимів, що описаний у публікації Allan *et al.*, 2022 та дослідження ВДМП+ритуксимаб, що представлено у публікації Castro *et al.*, 2009, за твердженням заявника також доводить вищу ефективність ібрутинібу порівняно із ВДМП+ритуксимаб за аналогічними показниками.

З огляду на незначний розмір вибірки в дослідженні ібрутинібу (Ahn *et al.*, 2018), що було відібрано відповідно до схеми PICO, а також низьку методологічну якість Ahn 2018, у досє було використано результати щодо ефективності ібрутинібу за даними обох публікацій для побудови двох окремих сценаріїв (головний - Ahn *et al.*, 2018, додатковий - Allan *et al.*, 2022) при проведенні фармакоеконічного аналізу.

Додатково заявником було проведено аналіз **реальної клінічної практики** застосування ібрутинібу в першій лінії терапії у пацієнтів з ХЛЛ та наявністю del17p та/або мутації TP53 за даними ретроспективного дослідження, що описане у публікації Mato A.R *et al.*, 2022³², в якому порівнювалися реальні клінічні результати у пацієнтів з ХЛЛ з і без del(17p), які отримували монотерапію ібрутинібом в якості першої лінії терапії. Оцінювали загальну виживаність, час до наступного курсу лікування, час до припинення лікування та причини відміни ібрутинібу.

Використовуючи дані з реальних баз даних, у дослідження були включені пацієнти віком ≥ 18 років, у яких було діагностовано ХЛЛ в період з 1 січня 2011 р. по 31 грудня 2019 р., які пройшли цитогенетичне дослідження та отримували монотерапію ібрутинібом в якості першої лінії терапії. Всього в аналіз було включено 1069 пацієнтів (62,7% чоловіків; середній вік 69 років); 23,8% (n=254) мали del(17p).

Медіана OS була коротшою в групі з del17p (57,7 місяця), ніж у групі без del17p, в якій медіана не була досягнута (p=0,0006). Медіана часу до наступного лікування також була значно коротшою в групі з del17p, ніж у групі без del17p (49,4 місяця проти недосягнення медіани; P=0,0330). Медіана часу до припинення лікування була коротшою в групі з del17p, ніж у групі без del17p, однак ця різниця не була статистично значущою (32,5 місяця проти 42,9; p=0,3370). Частота смерті серед пацієнтів з del17p була вищою - 25,2% проти 11,8%, так само як і частота початку нового лікування та його припинення (33,9% проти 21,2% та 37,4% проти 30,4% відповідно). Значно більша частка пацієнтів з del17p, ніж без del17p, припинили лікування ібрутинібом через прогресування захворювання (20% проти 6%; p<0,0001).

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів порівняльної клінічної ефективності заявленого ЛЗ ібрутинібу та визначеного компаратора, комбінації високих доз метилпреднізолону з ритуксимабом, та зазначає наступне.

Відповідно до рекомендацій Настанови за відсутності відповідних досліджень, які безпосередньо порівнюють лікарський засіб, що вивчається та компаратор (прямі дослідження), рекомендується непряме порівняння. Якщо неможливо здійснити непряме порівняння за допомогою загальної контрольної групи (неконтрольовані дослідження або дослідження без порівняння (англ. single arm study), наприклад, у випадку лікарських засобів, які застосовуються для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, можуть бути розглянуті інші методи, одним з яких є метод простого порівняння досліджень без коригування (англ. naive comparison).

³² Mato A.R., Tang B., Azmi S., et al. A clinical practice comparison of patients with chronic lymphocytic leukemia with and without deletion 17p receiving first-line treatment with ibrutinib. *Haematologica*. 2022 Nov 1;107(11):2630-2640. doi: 10.3324/haematol.2021.280376.

Такий метод передбачає порівняння конкуруючих клінічних втручань за даними окремих груп різних досліджень на основі припущення, що групи лікування клінічно однорідні за складом.

Основним недоліком методу наївного порівняння є упередженість через відмінності між дослідженнями. Упередженість непрямих порівнянь потенційно може виникнути через відмінність в дизайнах досліджень, розташуванні центрів, в роках проведення досліджень, демографічних характеристиках пацієнтів, у визначених дослідниками критеріях включення та виключення пацієнтів, в оцінці кінцевих результатів та інших аспектах³³.

При проведенні верифікаційного аналізу уповноваженим органом не було знайдено прямих порівняльних досліджень, опублікованих непрямих досліджень заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора.

Уповноваженим органом були знайдені порівняльні дослідження застосування ібрутинібу у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ (RESONATE - 2³⁴, Alliance A041202³⁵), однак результати у даних дослідженнях для підгрупи з del17p та/або TP53 або не були рапортовані (RESONATE - 2) або стосувались малої вибірки пацієнтів (Alliance A041202, 9 пацієнтів з 181 у групі ібрутинібу мали del(17p13.1) і 15 мали мутацію TP53). Публікації даних досліджень були виключені заявником на етапі відбору у зв'язку з невідповідними препаратами порівняння (RESONATE - 2, Alliance A041202) та у зв'язку з невідповідною популяцією (RESONATE-2 – пацієнти без del17p). Порівняльних досліджень високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом при застосуванні у пацієнтів із ХЛЛ та del17p та/або мутацією TP53 уповноваженим органом не було знайдено.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості представленого заявником у досьє наївного порівняння ібрутинібу та високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом за даними публікацій Ahn et al., 2018 та Castro et al., 2009 за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної ОМТ (Додаток 2 Настанови).

Отже, заявником було проведено додатковий систематичний пошук досліджень для непрямого порівняння. Непряме наївне порівняння базувалось на непорівняльних дослідженнях, в яких пацієнти отримували або досліджувався лікарський засіб, ібрутиніб (Ahn et al., 2018) або компаратор - високі дози метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009). Дослідження мали різний дизайн: дослідження ібрутинібу (Ahn et al., 2018) – відкрите, одноцентрове дослідження II фази, в той час як дослідження компаратору (Castro et al., 2009) – дослідження дозування і токсичності ритуксимабу в комбінації з високими дозами метилпреднізолону. У публікації Castro et al., 2009 фаза дослідження не вказана, заявником було зазначено, що дане дослідження може мати 4 фази, так як метою було дослідити токсичність дозування зареєстрованих лікарських засобів, ритуксимабу в комбінації з високими дозами метилпреднізолону. Оскільки ритуксимаб було схвалено Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA)³⁶ для лікування пацієнтів із ХЛЛ у комбінації із флударабіном та циклофосфамідом 18 лютого 2010 року, дослідження описане у публікації Castro et al., 2009 не може бути віднесено до 4 фази, так як на момент проведення дослідження та публікації результатів лікарський засіб не був зареєстрований за відповідним показанням.

Групи пацієнтів не були порівнювані за наявністю del17p та/або мутації TP53 у включених дослідженнях, оскільки дослідження ібрутинібу (Ahn et al., 2018) включало як

³³Workshop: ISPOR 20th Annual International Meeting, Philadelphia, PA, USA, May 18, 2015; https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/233.pdf?sfvrsn=750a5ee8_1

³⁴Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015;373:2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388

³⁵Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018;379:2517-2528.

³⁶<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

попередньо лікованих так і нелікованих дорослих пацієнтів з ХЛЛ з абераціями TP53 (del17p та/або мутація TP53), n=51, або пацієнтів старше 65 років, n=35 (заявником були використані результати саме для підгрупи пацієнтів з абераціями TP53, які були попередньо неліковані (n=35)). В той час заявником були використані дані дослідження високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009), до якого було включено 28 дорослих пацієнтів із ХЛЛ, з яких лише 1 мав del17p.

Крім того, у дослідженні ібрутинібу (Ahn et al., 2018) у когорті пацієнтів з TP53-абераціями (попередньо ліковані та неліковані) більшість пацієнтів мали стадію за Rai III/IV (62,7%) та IGHV-немутований статус (66,7%), в той час як у дослідженні високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009) переважала кількість пацієнтів зі стадією 0-II за Rai (54%), а частка пацієнтів з IGHV-немутований статусом склала 54%.

У дослідженні, що описане у публікації Ahn et al., 2018 ібрутиніб застосовували перорально в дозі 420 мг 1 раз на добу до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності, що відповідає інструкції для медичного застосування та рекомендаціям уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635. У клінічному дослідженні, що представлено у публікації Castro et al., 2009 пацієнти отримували 375 мг/м² ритуксимабу внутрішньовенно щотижня протягом 4-тижневого циклу та 1 г/м² метилпреднізолону внутрішньовенно у 1-3 дні циклу або 750 мг/м² ритуксимабу внутрішньовенно за двома різними режимами (щоденно або щотижня) по 3 призначення на цикл та 1 г/м² метилпреднізолону внутрішньовенно у 1-3 дні. Такі режими застосування компаратору не відповідають рекомендованому режиму в уніфікованому клінічному протоколі первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635: 375 мг/м² ритуксимабу внутрішньовенно в день 1 та 1 г/м² метилпреднізолону внутрішньовенно у 1-5 дні, проводиться кожні 3 тижні.

Заявником наведено результати окремих клінічних досліджень, що включені до найвищого непрямого порівняння. Результати клінічної ефективності вилучено коректно та представлено у формі таблиці.

У обраних дослідженнях використовувались наступні кінцеві точки, що були подібними між дослідженнями: оцінка відповіді на лікування, безпека, OS та PFS. У дослідженні ібрутинібу (Ahn et al., 2018) проводили оцінку відповіді через 6 циклів терапії, а в дослідженні компаратора (Castro et al., 2009) було оцінено TFS, фармакокінетику ритуксимабу та вплив терапії на гематологічні та імунні показники. Медіани спостереження при яких повідомляються результати OS та PFS є різними у дослідженнях (Ahn et al., 2018 – 5 років; Castro et al., 2009 – 3 роки). У дослідженні високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом 95% довірчі інтервали (Castro et al., 2009) при оцінці OS та PFS авторами не наводяться.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості включених досліджень за шкалою Jadad та визначено, що обидва дослідження мають низьку методологічну якість. Проте уповноважений орган зауважує, що дана шкала використовується для оцінки лише рандомізованих контрольованих досліджень, а тому не може бути використана в даному випадку.

Варто зауважити, що за даними рекомендацій Міжнародного семінару з хронічної лімфоцитарної лейкемії (iwCLL) 2018 року³⁷ пацієнти з del(17p) та/або мутацією TP53 мають гірший прогноз та резистентні до стандартних схем хіміотерапії, а за даними

³⁷<https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-indications-for>

Європейського товариства медичної онкології (ESMO) 2021 року мають найгірший прогноз з медіаною загальної виживаності 2-5 років у випадку застосування хіміоімунотерапії.

Таким чином, у зв'язку з відмінностями цільової популяції у дослідженнях ібрутинібу (Ahn et al., 2018) та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009), а саме за наявністю *del(17p)* та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, різним періодом спостереження за пацієнтами, різним дизайном досліджень проведено заявником наївне порівняння заявленого лікарського засобу та компаратору має низьку методологічну якість.

Дослідження монотерапії ібрутинібу NCT01500733, що описане у публікаціях Farooqi et al., 2014 та Ahn et al., 2018, є дослідженням, що містить результати для визначеної заявником популяції, а саме дорослих пацієнтів з ХЛЛ *del(17p)* та/або мутацією TP53, які раніше не отримували лікування, з найбільшим розміром вибірки; за даними ресурсу ClinicalTrials.gov дане дослідження ще триває, очікувана дата завершення 30 вересня 2025 року. Уповноваженим органом не було знайдено досліджень комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу при застосуванні у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ та наявністю *del(17p)* та/або мутації TP53.

За результатами проведеного заявником наївного порівняння при застосуванні ібрутинібу у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ *del(17p)* та/або мутацією TP53 ($n=35$) при медіані спостереження 5 років PFS становить 74,4% (95% CI, 60,2% - 92,1%), а показник OS становить 85,3% (95% CI, 74,2% - 98,1%); при застосуванні високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом у попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ (1 пацієнт з *del(17p)*) при медіані спостереження 3 роки PFS становить 54%, OS – 96%. Однак сам метод наївного порівняння має суттєві недоліки, що впливає на достовірність результатів, а враховуючи високий ступінь невизначеності проведеного заявником наївного порівняння у зв'язку з вищезазначеними обмеженнями та відсутністю інших доказових даних, які б відповідали клінічному питанню та PICO, неможливо підтвердити або спростувати заявлену заявником у досьє клінічну перевагу ібрутинібу та високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу ібрутинібу, що представлена в досьє.

Заявником не було виявлено прямих порівняльних клінічних досліджень застосування ібрутинібу порівняно з високими дозами метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом у пацієнтів, хворих на ХЛЛ з *del(17p)* та/або мутацією TP53, які раніше не отримували лікування.

Заявником зазначено, що оскільки в дослідження ібрутинібу, що описане у публікації Farooqi et al., 2014, було включено тільки 51 пацієнта, було прийнято рішення для більш детального аналізу безпеки проаналізувати побічні реакції (ПР) при застосування ібрутинібу в першій лінії терапії у пацієнтів з ХЛЛ в іншому дослідженні, знайденому в результаті пошукової стратегії – RESONATE-2 (Burger J.A. et al., 2015³⁸), в яке в групу застосування ібрутинібу було залучено 136 пацієнтів. Заявником зроблене припущення, що профіль безпеки ЛЗ у пацієнтів з ХЛЛ не залежить від наявності хромосомної аберації.

У дослідженні RESONATE-2 136 пацієнтів отримували 420 мг ібрутинібу і 133 пацієнти – до 12 курсів хлорамбуцилу в дозуванні 0,5 мг/кг маси тіла в 1 і 15 день кожного 28-денного циклу. Популяція пацієнтів включала пацієнтів з ХЛЛ або пацієнтів з малою лімфоцитарною лімфомою. Аналіз профілю безпеки включав 135 пацієнтів у групі ібрутинібу та 132 пацієнти у групі хлорамбуцилу.

Середній період впливу досліджуваного лікарського засобу в аналізі профілю безпеки у групі ібрутинібу становив 17,4 місяці.

³⁸ Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015;373:2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388

ПР призвели до припинення лікування у 9 % в групі ібрутинібу і у 23 % пацієнтів в групі хлорамбуцилу. Був зафіксований 1 випадок смерті пов'язаний з дослідженням в групі хлорамбуцилу, інші випадки смерті не були пов'язані з дослідженням.

ПР, які виникли не менш ніж у 20 % пацієнтів в групі ібрутинібу включали діарею, стомлюваність, кашель і нудоту. ПР, які виникли не менш ніж у 20% пацієнтів в групі хлорамбуцилу включали нудоту, втомлюваність, нейтропенію, анемію і блювання. Всі ПР виникали з більшою частотою в групі хлорамбуцилу, ніж в групі ібрутинібу. В групі ібрутинібу діарея була найбільш частою небажаною побічною реакцією (у 42% пацієнтів, в тому числі діарея 3 ступеня важкості у 4%).

Заявником проведено аналіз профілю безпеки застосування високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом у пацієнтів з ХЛЛ, за даними дослідження, що представлено у публікації *Castro J. E. et al., 2009*.

У дослідженні високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом у пацієнтів з ХЛЛ, що представлено у публікації *Castro J. E. et al., 2009* взяли участь 28 пацієнтів з ХЛЛ. Лікарські засоби вводили у вигляді внутрішньовенних інфузій протягом 3 циклів кожні 4 тижні (загалом 12 тижнів). Усі пацієнти отримували 1 г/м² метилпреднізолону внутрішньовенно протягом 90 хв на 1-3 дні кожного циклу з внутрішньовенним введенням циметидину для премедикації. Пацієнти 1 групи (n = 16) отримували ритуксимабу у дозі 375 мг/м² щотижня протягом 3 циклів, пацієнти 2 групи (n = 12) отримали у дозуванні ритуксимабу 750 мг/м², за двома різними режимами (щоденно або щотижня) по 3 призначення на цикл. Медіана спостереження становила 36,3 місяці.

Найбільш поширені небажані ПР включали втомлюваність, гіперглікемію, синусит і диспепсію. Гіперглікемія виникала тільки при введенні метилпреднізолону. У пацієнтів спостерігалися лихоманка та нейтропенія під час дослідження. Синусит та інфекції верхніх дихальних шляхів були найбільш частими інфекційними подіями за перший рік лікування, серед яких було 2 випадки пневмонії 3 ступеня тяжкості. Був зафіксований один епізод шлунково-кишкової кровотечі на фоні виразки дванадцятипалої кишки, що розцінювався як 3 ступінь тяжкості. Під час дослідження не було жодного смертельного випадку.

Заявником зазначено, що до даного дослідження була включена нечисленна кількість пацієнтів (n = 28 осіб), що могло суттєво спотворити реальні вірогідності ПР. При порівнянні частоти виникнення ПР при застосуванні високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом у пацієнтів з ХЛЛ з дослідження, що представлено у публікації *Castro J. E. et al., 2009* та наведених в Drug Product Monograph Канади³⁹ для ритуксимабу при гематоонкологічних захворюваннях була помічена суттєва різниця, тому було вирішено використовувати дані зі збору досліджень, пов'язаних з монотерапією ритаксимабу при гематоонкологічних захворюваннях, ПР із якого були описані в Drug Product Monograph Канади. Оскільки частоту виникнення ПР при застосуванні монотерапії високих доз метилпреднізолону у пацієнтів з ХЛЛ не знайдено, заявником наведено порівняння з ПР для монотерапії ритуксимабу. Період реєстрації для ПР монотерапії ритуксимабом, вказаний у Drug Product Monograph Канади, складає 12 місяців і 4 тижні.

Таким чином, аналіз порівняльної безпеки у досьє представлено за даними дослідження застосування ібрутинібу у пацієнтів з ХЛЛ (публікація *Burger J.A. et al., 2015*) та за даними зі збору досліджень, пов'язаних з монотерапією ритаксимабу при гематоонкологічних захворюваннях, ПР із якого були описані в **Drug Product Monograph Канади**.

Сукупні дані щодо частоти виникнення ПР 3-4 ступеня, які виникали у ≥ 1 % пацієнтів з ХЛЛ при застосуванні ібрутинібу та ритуксимабу, які наведені у досьє, представлено у таблиці 1.

³⁹ <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=100265>

Таблиця 1. Побічні реакції 3 та 4 ступеню у ≥ 1 % пацієнтів з ХЛЛ

ПР 3 або 4 ступеня з частотою виникнення ≥ 1 %	Ібрутиніб N=135 (%)	Ритуксимаб N=356 (%)
Нейтропенія	14 (10)	15 (4,2)
Анемія	8 (6)	4 (1,1)
Гіпертензія	6 (4)	1 (0,3)
Пневмонія	5 (4)	1 (0,3)
Діарея	5 (4)	-
Макулопапульозний висип	4 (3)	-
Зниження кількості тромбоцитів	4 (3)	-
Біль у животі	4 (3)	2 (0,6)
Гіпонатріємія	4 (3)	-
Тромбоцитопенія	3 (2)	6 (1,7)
Фебрильна нейтропенія	3 (2)	-
Інфекція верхніх дихальних шляхів	3 (2)	-
Плевральний випіт	3 (2)	-
Целюліт	3 (2)	-
Втомлюваність	1 (1)	-
Непритомність	1 (1)	-
Базально-клітинна карцинома	5 (4)	-
Лихоманка	1 (1)	2 (0,6)
Лейкопенія	-	10 (2,8)
Озноб	-	8 (2,2)
Бронхоспазм	-	5 (1,4)
Синусит	-	1 (3,6)
Кровотеча з верхніх відділів ШКТ	-	1 (3,6)

Заявником проведено узагальнення аналізу профілю безпеки ібрутинібу порівняно із ритуксимабом у пацієнтів з ХЛЛ та розраховано відносний ризик (relative risk, RR) і відмінності ризиків (risk difference, RD) за допомогою онлайн калькулятора⁴⁰ за показниками “загальна кількість ПР та загальна кількість серйозних ПР”. Підрахунок результатів в повній мірі з представленням результатів за показниками “загальна кількість смертей, пов’язаних із ПР”, “загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування” та “загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР” неможливий, оскільки в Drug Product Monograph Канада недостатньо таких даних. Результати розрахунків з дос’є представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки ритуксимабу та ібрутинібу

Показник	Ібрутиніб, n (%) (n = 135)	Ритуксимаб, n (%) (n = 356)	RR, 95 % CI	ВР, відмінність ризиків (risk difference, RD), 95 % CI*
Загальна кількість ПР	133 (98,5)	324 (91,0)	1,082 від 1,041 до 1,125	-
Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов’язаних із застосуванням ЛЗ)	14 (10,4)**	63 (17,7)	0.586 від 0.34 до 1.01	-

⁴⁰<http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

*Уповноважений орган зазначає, що результат у виснову не представлено оскільки RD розраховано заявником не коректно.

** Відсоткове значення було розраховане уповноваженим органом, оскільки результат розрахунку заявника не коректний.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів порівняльної безпеки заявленого ЛЗ, ібрутинібу, та визначеного компаратора, комбінації високих доз метилпреднізолону з ритуксимабом, та зазначає наступне.

У відібраній заявником для аналізу безпеки ібрутинібу публікації Burger J.A. et al., 2015 представлено рандомізоване багатоцентрове відкрите дослідження фази III RESONATE-2 за участі пацієнтів віком 65 років і старше з ХЛЛ або дрібноклітинною лімфомою, які раніше не отримували лікування. Варто зазначити, що критерієм виключення пацієнтів у даному дослідженні була наявність del17p. Заявником було зроблене припущення, що профіль безпеки ЛЗ у пацієнтів з ХЛЛ не залежить від наявності хромосомної аберації.

Уповноважений орган проаналізував публікації Farooqui et al., 2014 та Ahn et al., 2018, що були відібрані заявником для аналізу клінічної ефективності ібрутинібу у попередньо нелікованих пацієнтів з наявністю del17p та/або TP53 та зазначає наступне.

Аналіз профілю безпеки ібрутинібу з 2-річним періодом спостереження, представлений у публікації Farooqui et al., 2014 включав 51 пацієнта з TP53-абераціями (35 попередньо неліковані і 16 з рецидивуючою та рефрактерною ХЛЛ), в той час як аналіз з 5-річним періодом спостереження, представлений у публікації Ahn et al., 2018, включав усіх пацієнтів з ХЛЛ включених до дослідження, а саме 86 пацієнтів, серед яких 53 пацієнти мали TP53-аберації (35 попередньо неліковані і 16 з рецидивуючою та рефрактерною ХЛЛ) і 35 пацієнтів старше 65 років, які не мали TP53-аберацій.

За результатами аналізу з 2-річним періодом спостереження, представлений у публікації Farooqui et al., 2014, лікування ібрутинібом переносилося добре. Більшість негематологічних ПР, що пов'язані з лікуванням (англ. treatment-related) були 1 або 2 ступеня тяжкості, найчастішими були артралгія, діарея, висип, розшарування нігтів, синці та м'язові спазми або судоми. Найпоширенішою негематологічною ПР, пов'язаною з лікуванням 3-го ступеня була пневмонія у трьох (6%) пацієнтів. Кровотечі 3-го або вищого ступеня не спостерігалися. Один пацієнт (2%) потребував зниження дози через ПР 3 ступеня (висип). Гематологічні небажані ПР 3 або 4 ступеня, що пов'язані з лікуванням, включали нейтропенію у 12 (24%) пацієнтів, анемію у 7 (14%) пацієнтів і тромбоцитопенію у 5 (10%) пацієнтів. Цитопенії переважно виникали протягом перших кількох місяців терапії, покращувалися при продовженні лікування і не були пов'язані з інфекціями або кровотечами.

За результатами аналізу профілю безпеки ібрутинібу з 5-річним періодом спостереження, що представлений у публікації Ahn et al., 2018, встановлено що ПР, що були пов'язані з лікуванням та призвели до його припинення включали інтерстиціальні легеневі інфільтрати з безсимптомним перебігом (1 пацієнт), прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія на тлі одночасного прийому мікофенолату мофетилу (1 пацієнт) та персистуюча діарея 3-го ступеня з підтвердженням біопсією мікроскопічним колітом (1 пацієнт). Двоє (2,3%) пацієнтів припинили лікування через інші зл�якісне новоутворення, що потребувало системної терапії. Дев'ять (10,5%) пацієнтів потребували зниження дози: 6 - через фібриляцію передсердь, 1 - через висип 3-го ступеня та 1 - через діарею 3-го ступеня, а 1 пацієнт звернувся з проханням про зниження дози через артралгію 2-го ступеня. Гематологічними ПР 3 або 4 ступеня, що виникали під час лікування (англ. treatment-emergent), були нейтропенія у 33 (38,4%), тромбоцитопенія у 13 (15,1%) та анемія у 6 (7,0%) пацієнтів, переважно протягом перших кількох місяців прийому ібрутинібу. Більшість гематологічних ПР були пов'язані із захворюванням і покращувалися при лікуванні ібрутинібом. Пов'язані з лікуванням негематологічні ПР 3 або 4 ступеня, про які

повідомлялося у 2 або більше пацієнтів, були інфекція (9,3%), фібриляція передсердь (5,8%), діарея (3,5%), висип (2,3%) та артрит (2,3%). Слід зазначити, що загальна частота інфекцій, незалежно від їхньої етіології, зменшувалася з часом лікування, що свідчить про покращення імунної функції. Фібриляція передсердь виникла у 18 (20,9%) пацієнтів, 13 випадків 1-2 ступенів та 5 випадків 3 ступеня. Всі пацієнти з фібриляцією передсердь відновили прийом ібрутинібу; 5 пацієнтам доза була знижена до 280 мг/добу, а 1 пацієнту - до 140 мг/добу. Один пацієнт з рецидивом фібриляції передсердь вирішив припинити прийом ібрутинібу після 2 років дослідження. Під час дослідження не було зафіксовано жодної кровотечі 3-го ступеня або вище. Прогресування хвороби стало причиною припинення лікування у 20 пацієнтів (з них 6 попередньо неліковані з TP53-абераціями), всього 5 пацієнтів померло (з них 2 попередньо неліковані з TP53-абераціями; смерть одного пацієнта можливо була пов'язана з дослідженням – передбачувана серцева причина).

Уповноважений орган зауважує, що заявником було проведено аналіз профілю безпеки високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом за даними дослідження, що включало попередньо нелікованих пацієнтів з ХЛЛ (включено лише одного пацієнта з del(17p)), що описане у публікації Castro J. E. et al., 2009, однак узагальнені результати та дані для представлення порівняльного профілю безпеки були використані заявником з Drug Product Monograph Канада для ритуксимабу. Відповідно до монографії ПР щодо монотерапії ритуксимабом, що були враховані заявником, базувались на даних 356 пацієнтів, які щотижня отримували ритуксимаб як монопрепарат для лікування або повторного лікування неходжкінської лімфоми до 4 тижнів у більшості пацієнтів; заявником відібрані пов'язані з лікуванням ПР, про які повідомлялося під час або до 12 місяців після лікування.

Відповідно до представлених заявником результатів аналізу профілю безпеки загальна частота виникнення ПР є вищою при застосуванні ібрутинібу ніж при застосуванні ритуксимабу, а частота виникнення серйозних ПР є вищою при застосуванні ритуксимабу. Однак в аналізі профілю безпеки компаратора було враховано профіль безпеки лише ритуксимабу, що не відображає профіль безпеки комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу. Результати оцінки профілю безпеки комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу, що представлені у публікації Castro J.E. et al., 2009 є обмеженими, оскільки базуються на даних невеликої кількості пацієнтів (n=28). Також варто зазначити, що цільова популяція в проведеному заявником аналізі профілю безпеки як для ібрутинібу так і для ритуксимабу не відповідає визначеній у PICO цільовій популяції.

Таким чином, враховуючи вищезазначене, оцінка профілю безпеки компаратора, а саме високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом є обмеженою у зв'язку із малою кількістю пацієнтів та відповідно є невизначеність щодо порівняльної безпеки з ібрутинібом.

Уповноважений орган додатково зауважує, що Європейською медичною агенцією (EMA) у 2022 році було опубліковано звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я з інформацією для медичних працівників, які призначають лікарські засоби, що містять ібрутиніб⁴¹, в якому зазначається про підвищений ризик виникнення летальних і серйозних серцевих аритмій та серцевої недостатності. Перед початком лікування ібрутинібом слід провести оцінку анамнезу серцевих захворювань та функції серця. У пацієнтів з факторами ризику виникнення серцевих подій слід оцінити користь/ризик перед початком лікування ібрутинібом; можна розглянути альтернативне лікування. Прийом ібрутинібу слід припинити у разі появи або погіршення серцевої недостатності 2-го ступеня або серцевої аритмії 3-го ступеня. Лікування можна поновити з урахуванням рекомендацій щодо модифікації дози.

⁴¹<https://www.dec.gov.ua/materials/imbruvika-ibrutynib-novi-zahody-z-minimizacziyi-ryzyku-vklyuchayuchy-rekomendacziyi-shhodomodyfikacziyi-dozy-u-zvyazku-z-pidvyshhenym-ryzykom-rozvytku-serjoznyh-sercevyh-podij/?role=applicant>

Ібрутиніб включений до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)⁴² за показанням рецидивуючий/рефрактерний хронічний лімфолейкоз (relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia).

Уповноваженим органом було проаналізовано звіт 23-го засідання Комітету експертів ВООЗ з відбору та використання основних лікарських засобів (*The Selection and Use of Essential Medicines, 2021 - TRS 1035*)⁴³. Одна з пропозицій, що розглядалися, стосувалась включення ібрутинібу до додаткового переліку Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для лікування ХЛЛ/малої лімфоцитарної лімфоми у пацієнтів з високим ризиком прогресування до агресивного захворювання та пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ. Комітет розглянув результати мета-аналізу, представленого в заяві, який охоплював усіх пацієнтів з ХЛЛ (перша лінія терапії та рецидивуючий/рефрактерний перебіг). Комітет зазначив, що дані щодо застосування ібрутинібу при рецидивуючому/рефрактерному ХЛЛ були більш зрілими та демонстрували значно довшу загальну виживаність і виживаність без прогресування, ніж імунотерапія офатумумабом, в тому числі у пацієнтів з ознаками захворювання високого ризику, такими як del17p або інші генетичні мутації, пов'язані з поганим прогнозом. Дані щодо застосування ібрутинібу в першій лінії терапії були менш зрілими, але вони також демонстрували перевагу ібрутинібу щодо виживаності без прогресування та частоти відповіді порівняно з хіміоімунотерапією, в тому числі у пацієнтів з ознаками захворювання високого ризику. Однак Комітет зазначив, що докази щодо застосування ібрутинібу в підгрупі пацієнтів з ХЛЛ з делецією 17p, не є такими ж повними, як для всієї популяції пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ХЛЛ, та є незрілими для пацієнтів, які попередньо не отримували лікування.

Що стосується безпеки, то Комітет відзначив значну серцево-судинну токсичність, пов'язану з ібрутинібом, зокрема, фібриляцію передсердь та артеріальну гіпертензію. У деяких пацієнтів також спостерігаються великі кровотечі.

Комітет визнав потенційну роль ібрутинібу як препарату першої лінії лікування, особливо в підгрупі пацієнтів з ХЛЛ з делецією 17p, але зауважив, що наявні докази, хоча і є багатообіцяючими, на даний момент є недостатніми, на відміну від доказів щодо рецидивуючого/рефрактерного захворювання. Тому Комітет не рекомендував включати ібрутиніб до переліку препаратів першої лінії на даний момент.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України ібрутиніб не включений до **15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011⁴⁴).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁴⁵ наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний лімфоїдний лейкоз”, затверджений наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1635⁴⁶**. Відповідно до даного протоколу для лікування пацієнтів з вперше виявленою хронічною лімфоїдною лейкемією та наявністю del(17p)/мутації TP53 рекомендовано застосування венетоклаксу у комбінації з обінутузумабом, ібрутиніб або акалабрутиніб та, як альтернативний режим високі дози метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом.

Пацієнти перед початком першої лінії спеціального лікування повинні бути дообстежені методом FISH на наявність del(17p) та (бажано) методом секвенування на наявність мутацій генів TP53 та IGHV. Також бажане обстеження методом FISH на del(11q).

⁴² <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

⁴³ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351172/9789240041134-eng.pdf?sequence=1>

⁴⁴ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

⁴⁵ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁴⁶ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ykpmh_hll.pdf

Вибір першої лінії терапії ХЛЛ ґрунтується в першу чергу на наявності чи відсутності прогностичних факторів (del(17p), мутації TP53, та статусу мутації IGHV), віку пацієнта, супутніх захворювань та медикаментозного лікування з приводу інших захворювань.

Виявлення маркерів негативного прогнозу, у тому числі del(17p), мутації TP53, при невеликій масі пухлини не є показанням до початку терапії; визначення цих мутацій не рекомендовано проводити пацієнтам, які не потребують лікування.

У досє представлені наступні **міжнародні клінічні рекомендації, настанови** щодо ведення пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом, в яких згадується ібрутиніб.

1. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Хронічна лімфоцитарна лейкемія/Лімфома з малих лімфоцитів (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2023 - Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma). Під час верифікаційного аналізу уповноваженим органом знайдена оновлена версія Version 1.2024, 03.11.2023⁴⁷, дані з якої представлені нижче.

Терапія першої лінії ХЛЛ/ЛМЛ з мутацією del(17p)/TP53.

Хіміоімунотерапія не рекомендована, оскільки наявність del(17p)/TP53 мутації асоціюється з низькою частотою відповіді.

Переважні режими лікування:

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

Інші рекомендовані режими:

- ібрутиніб;
- ібрутиніб + венетоклак (категорія 2B).

Корисні режими за певних обставин, коли інгібітори ВТК та венетоклак недоступні або протипоказані, або коли необхідне швидке лікування:

- високі дози метилпреднізолону + анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб або обінутузумаб);
- обінутузумаб.

Зазначається, що рішення експертної комісії включити ібрутиніб до категорії “інші рекомендовані режими” базується на профілі токсичності. Перед початком лікування ібрутинібом слід провести базову оцінку серцевої функції. У пацієнтів з відсутністю непереносимості прийом ібрутинібу можна продовжувати його застосування до прогресування захворювання.

2. Клінічні практичні рекомендації: Хронічний лімфоїдний лейкоз, Канада, 2023 (Chronic Lymphocytic Leukemia, Alberta Health Services, Clinical practical guideline LYHE-007, Version 6, 2023). Під час верифікаційного аналізу уповноваженим органом знайдена оновлена версія Version 9, липень 2023⁴⁸, дані з якої представлені нижче.

Цитогенетичний аналіз FISH для визначення del(17p) і мутацій TP53 слід проводити, коли пацієнти потребують лікування. FISH-аналіз не рекомендується проводити при постановці діагнозу у пацієнтів, які не потребують терапії.

Більшість пацієнтів з ранньою стадією ХЛЛ спочатку підлягають динамічному спостереженню. Рішення про початок лікування повинно ґрунтуватися на симптомах, прогресуванні захворювання (об'ємна або симптоматична аденопатія/спленомегалія чи цитопенія) або даних про швидке прогресування хвороби (наприклад, подвоєння кількості лімфоцитів протягом 6 місяців).

⁴⁷https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

⁴⁸<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

Пацієнти з del(17p) та/або мутацією TP53 погано реагують на стандартну хіміотерапію, тому для таких пацієнтів найкращим вибором лікування є таргетна терапія інгібіторами тирозинкінази Брутона.

3. Хронічна лімфоцитарна лейкемія: настанови з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження (Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021)⁴⁹.

Монотерапія ібрутинібом рекомендована:

- пацієнтам з ХЛЛ без мутації IGHV та без мутації TP53 або del(17p) (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- пацієнтам з ХЛЛ з мутацією IGHV та без мутації TP53 або del(17p) (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- пацієнтам з ХЛЛ з мутацією TP53 або del(17p) (рівень доказів III, ступінь рекомендації A);
- пацієнтам з раннім рецидивом (рівень доказів I, ступінь рекомендації A).

Загалом на першій лінії лікування пацієнтів з мутацією TP53 або del(17p) рекомендовано застосовувати: ібрутиніб або акалабрутиніб, венетоклак+обінутузумаб, венетоклак, іделалізіб+ритуксимаб (рівень доказів III, ступінь рекомендації A).

4. Пан-Лондонські гематоонкологічні клінічні рекомендації щодо лімфоїдних злоякісних пухлин, Частина 4: Хронічна лімфоцитарна лейкемія та В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз (Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines Lymphoid Malignancies, Part 4: Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and B-prolymphocytic Leukaemia (B-PLL), 2020)⁵⁰.

Виявлення порушень TP53 у пацієнтів без клінічних показань до терапії не є показанням до лікування; однак пацієнти завжди повинні проходити скринінг на наявність порушень TP53 (як делеції 17p, так і мутацій TP53) як перед початковим, так і перед подальшим лікуванням.

Меншість пацієнтів (~5-10%) матимуть порушення TP53 під час початкового лікування. Пацієнти з такою аномалією мають неадекватну відповідь при застосуванні стандартних схем хіміоімунотерапії, тому їх не слід пропонувати.

Ібрутиніб є засобом вибору для першої лінії лікування пацієнтів з ХЛЛ із порушеннями TP53.

5. Рекомендації щодо лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії Британського товариства гематології (Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, British Society for Haematology Guideline, 2018)⁵¹.

Вибір лікування та його цілі слід обговорювати з пацієнтом та фахівцем з ХЛЛ (ступінь рекомендації III) і ґрунтуватися на побажаннях пацієнта, супутніх захворюваннях і можливих побічних ефектах лікарських засобів (ступінь рекомендації IV).

Усім пацієнтам має бути запропонована можливість взяти участь у клінічних випробуваннях, якщо це можливо.

Тестування на виявлення порушень TP53 слід проводити всім пацієнтам перед кожною лінією терапії, вони повинні включати як виявлення мутацій, так і делецій (ступінь рекомендації IV).

Слід також розглянути аналіз мутаційного статусу IGHV (ступінь рекомендації III).

Лікування пацієнтів із порушеннями TP53 (делеції та/або мутації):

- Ібрутиніб є засобом вибору першої лінії для лікування пацієнтів з ХЛЛ із порушенням TP53 (ступінь рекомендації IV).

⁴⁹[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)

⁵⁰<https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-CLL-Guidelines-Jan-2020.pdf>

⁵¹<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15460?sid=nlm%3Apubmed>

• Комбінована терапія іделалізібом і ритуксимабом є прийнятною альтернативою для пацієнтів, для яких застосування ібрутинібу вважається недоцільним (наприклад пацієнти із серйозними серцевими захворюваннями або пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К), а також схвалена NICE (ступінь рекомендації ІВ).

Монотерапія ібрутинібом є також лікуванням вибору для пацієнтів з ХЛЛ, які є рефрактерними до хіміоімунотерапії, мають рецидив після хіміоімунотерапії або для яких повторне лікування хіміоімунотерапією є неприйнятним (ступінь рекомендації ІВ).

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

Рекомендації Міжнародного семінару з хронічної лімфоцитарної лейкемії (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) щодо діагностики, показань до лікування, оцінки відповіді та підтримуючого лікування ХЛЛ, 2018 року⁵².

Визначення як del(17p), так і мутації TP53 має прогностичну цінність і повинно керувати терапевтичними рішеннями в рутинній практиці. Для клінічних випробувань рекомендується проводити молекулярно генетичні тестування перед лікуванням пацієнта за протоколом. Оскільки додаткові генетичні аномалії можуть виникати протягом захворювання, генетичні тести (зокрема для мутації del(17p)/TP53) слід повторювати перед будь-яким наступним лікуванням другої або третьої лінії.

Дані рекомендації містять інформацію щодо оцінки токсичності деяких лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні ХЛЛ. Зазначається, що деякі з нових препаратів демонструють новий спектр побічних ефектів, які слід ретельно контролювати, включаючи серцеві аритмії (для ібрутинібу), аутоіммунний коліт (для іделалізібу) або діарею (ібрутиніб), кровотечі (ібрутиніб) і аутоіммунний пневмоніт (іделалізіб).

Консенсусні рекомендації Канади щодо лікування першої лінії хронічного лімфоцитарного лейкозу, оновлення 2022 року (Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update)⁵³.

Тест на мутації Del17p і TP53 слід проводити перед кожним лікуванням.

Зважаючи на те, що терапевтичні підходи лікування безсимптомних пацієнтів із ранньою стадією ХЛЛ, у тому числі пацієнтів із високим ризиком прогресування, не покращують загальну виживаність, рекомендується активне спостереження "watch and wait" (Категорія І).

Пацієнти з ХЛЛ із мутацією del17p та/або TP53.

Давно визнано, що аберації TP53 зумовлюють негативний прогноз щодо частоти відповіді, PFS і OS, особливо з хіміоімунотерапією, але також з новими терапевтичними агентами (дані щодо рецидиву/резистентності ХЛЛ). Жодного рандомізованого клінічного випробування не проводили за участі лише пацієнтів з ХЛЛ з del(17p) та/або мутацією TP53, хоча нова медикаментозна терапія виявляється більш ефективною, ніж хіміоімунотерапія у цих пацієнтів.

Рекомендації для пацієнтів із абераціями TP53 (del17p та/або TP53 мутації):

• Інгібітори ВТК є високоефективною безперервною супресивною терапією та є кращою терапією ХЛЛ з TP53-абераціями (категорія 2А).

• Венетоклакс-обінутузумаб продемонстрував ефективність у пацієнтів із ХЛЛ із TP53-абераціями і є терапією, якій надають перевагу пацієнти, яким буде корисне лікування обмежене в часі (категорія 2В).

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

⁵²<https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-indications-for>

⁵³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212623000012?via%3Dihub>

Для оцінки ефективності витрат застосування ібрутинібу порівняно із ВДМП+ритуксимаб у дорослих пацієнтів із ХЛЛ та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, було використано метод «витрати-ефективність», в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод «витрати-користь», в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування ібрутинібу.

Вибір методу фармакоеконічного аналізу «витрати – ефективність» був зумовлений визначеною різницею в кількості LYS у хворих на ХЛЛ із del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, яка досягається застосуванням ібрутинібу чи схеми ВДМП+ритуксимаб, на етапі клінічного аналізу та побудованої економічної моделі. Метод фармакоеконічного аналізу «витрати – користь» як окремий вид аналізу «витрати – ефективність» обґрунтований визначеними показниками QALY за результатами змодельованого аналізу застосування ібрутинібу та схеми ВДМП+ритуксимаб при ХЛЛ із del17p/TP53.

Звертаємо увагу, що показник доданих років життя, скоригованих на якість (QALY), є результатом фармакоеконічного аналізу, а вибір методу здійснюється відповідно до наявних доказових даних щодо показників клінічної ефективності та безпеки порівнюваних медичних технологій. Зауважуємо, що метод фармакоеконічного аналізу обирається до його проведення, а не на основі змодельованих результатів. Втім, обраний заявником метод фармакоеконічного аналізу уповноваженим органом приймається, з огляду на те, що відсутні дані щодо співставної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу ібрутинібу в порівнянні з високими дозами метилпреднізолону + ритуксимаб.

Заявником було проведено фармакоеконічний аналіз, в т.ч. моделювання за двома сценаріями з огляду на те, що на етапі порівняльного клінічного аналізу заявником було визначено дві публікації, що використовували різні підходи до визначення ефективності застосування ібрутинібу для лікування ХЛЛ із del17p/TP53 у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування (Ahn, 2018⁵⁴ та Allan, 2022⁵⁵). Головний сценарій розрахунків базувався на доказових даних дослідження Ahn, 2018, додатковий сценарій фармакоеконічного аналізу був проведений на основі даних дослідження Allan, 2022.

Заявником було відібрано публікацію Allan et al., 2022, за результатами додаткового аналізу вторинних джерел. В публікації Allan et al., 2022 представлено об'єднаний аналіз чотирьох досліджень ібрутиніб-вмісних режимів (PCYC-1122e, RESONATE-2 (PCYC-1115/16), iLLUMINATE (PCYC-1130) та ECOG-ACRIN E1912), метою якого було оцінити довгострокову ефективність та безпеку терапії першої лінії на основі ібрутинібу у пацієнтів з ХЛЛ з абераціями TP53 (del17p, TP53).

Фармакоеконічні розрахунки було проведено за допомогою моделі розділеної виживаності, що дозволяє прогнозувати розвиток хвороби у трьох взаємовиключних станах: «без прогресування», «прогресування» і «смерть». Стан «без прогресування» в моделі розділеної виживаності визначався як час від початку руху в моделі до прогресування захворювання (рецидив ХЛЛ/рефрактерність до лікування) або смерті. Після того, як пацієнт перейшов до стану «прогресування», він не може повернутись до стану «без прогресування». Стан «прогресування» був визначений як час від прогресування захворювання до настання смерті. Після прогресування захворювання пацієнт може залишитись в тому ж стані здоров'я або перейти у стан «смерть». Перебування пацієнта в стані «прогресування» передбачало наступні лінії терапії ХЛЛ, в т.ч. паліативну медичну допомогу. Після того, як пацієнт перейшов у стан «смерть», він залишається у ньому до кінця моделювання. У

⁵⁴Ahn I.E., Farooqui M.Z.H., Tian X. et al. A. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. Blood. 2018 May 24;131(21):2357-2366. doi: 10.1182/blood-2017-12-820910. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29483101; PMCID: PMC5969380.

⁵⁵Allan J.N., Shanafelt T., Wiestner A., Moreno C., O'Brien S.M., Li J., Krigsfeld G., Dean J.P., Ahn I.E.. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. Br J Haematol. 2022 Feb;196(4):947-953. doi: 10.1111/bjh.17984. Epub 2021 Dec 5. PMID: 34865212; PMCID: PMC9299890.

фармакоеконімічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. [REDACTED].

Результати фармакоеконімічного аналізу із застосуванням моделі розділеної виживаності за даними заявника наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати фармакоеконімічного аналізу ібрутинібу із застосуванням моделі розділеної виживаності за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> ібрутиніб <i>Компаратор:</i> високі дози метилпреднізолону + ритуксимаб (ВДМП+ритуксимаб) Модель розділеної виживаності було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі хворі із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування.</p> <p>Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 35 років. Початковий середній вік пацієнта становить 64 роки відповідно до вікового розподілу пацієнтів із ХЛЛ за даними форми № 7 «Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення» Центру громадського здоров'я МОЗ України у 2021 р.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: Сценарій Ahn, 2018: ібрутиніб - дослідження NCT01500733 (Ahn, 2018⁵⁶), ВДМП+ритуксимаб (Castro, 2009⁵⁷). Сценарій Allan, 2022: ібрутиніб - об'єднаний аналіз досліджень PCYC-1122e, RESONATE-2 (PCYC-1115/16), iLLUMINATE (PCYC-1130) та ECOG-ACRIN E1912 (Allan, 2022⁵⁸), ВДМП+ритуксимаб (Castro, 2009⁵⁹). Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на дослідженні аналізу якості життя пацієнтів із ХЛЛ Kosmas, 2015⁶⁰. Показники зменшення корисності (англ. disutility) через ПР, які виникають при застосуванні оцінюваних медичних технологій, ґрунтуються на матеріалах комітету з оцінки медичних</p>

⁵⁶Ahn I.E., Farooqui M.Z.H., Tian X. et al. A. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018 May 24;131(21):2357-2366. doi: 10.1182/blood-2017-12-820910. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29483101; PMCID: PMC5969380.

⁵⁷Castro J.E., James D.F., Sandoval-Sus J.D. et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2009 Oct;23(10):1779-89. doi: 10.1038/leu.2009.133. Epub 2009 Aug 20. Erratum in: *Leukemia*. 2009 Dec;23(12):2326. PMID: 19693094; PMCID: PMC2761991.

⁵⁸Allan J.N., Shanafelt T., Wiestner A., Moreno C., O'Brien S.M., Li J., Krigsfeld G., Dean J.P., Ahn I.E.. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol*. 2022 Feb;196(4):947-953. doi: 10.1111/bjh.17984. Epub 2021 Dec 5. PMID: 34865212; PMCID: PMC9299890.

⁵⁹Castro J.E., James D.F., Sandoval-Sus J.D. et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2009 Oct;23(10):1779-89. doi: 10.1038/leu.2009.133. Epub 2009 Aug 20. Erratum in: *Leukemia*. 2009 Dec;23(12):2326. PMID: 19693094; PMCID: PMC2761991.

⁶⁰Kosmas C.E., Shingler S.L., Samanta K. et al. (2015) Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival, *Leukemia & Lymphoma*, 56:5, 1320-1326, DOI: 10.3109/10428194.2014.961012

		<p>технологій NICE (National Institute for Health and Care Excellence) по застосуванню ібрутинібу для лікування ХЛЛ⁶¹.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 35-річного горизонту моделювання було отримано наступні результати:</p> <p>Сценарій Ahn, 2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 9,724 LYG для ібрутинібу та 2,394 LYG для ВДМП+ритуксимаб; ● 6,830 QALY для ібрутинібу та 1,668 QALY для ВДМП+ритуксимаб. <p>Сценарій Allan, 2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 10,892 LYG для ібрутинібу та 3,217 LYG для ВДМП+ритуксимаб; ● 7,400 QALY для ібрутинібу та 2,194 QALY для ВДМП+ритуксимаб. <p>Застосування ібрутинібу забезпечує додаткові 7,330 LYG та 5,161 QALY для дорослих хворих із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, враховуючи дисконтування за сценарієм Ahn, 2018 та додаткові 7,675 LYG та 5,206 QALY за сценарієм Allan, 2022.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● [REDACTED] ● [REDACTED] ● [REDACTED] ● [REDACTED] ● [REDACTED] ● [REDACTED] <p>[REDACTED] в аналіз включені не були.</p> <p>Ціна на ібрутиніб, що використовується у фармакоекономічному аналізі, отримана з реєстру-оптово-відпускних цін з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки, що становить 10%. Зареєстрована ціна ібрутинібу в реєстрі оптово-відпускних цін (капсули по 140 мг №90) становить 164 559,83 грн відповідно до наказу МОЗ України від 09.12.2020 № 2841. Цінова пропозиція на ібрутиніб становить 181 015,81 грн за упаковку 140 мг № 90.</p> <p>Застосування ібрутинібу продовжується до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування. Витрати на ібрутиніб для одного пацієнта на одне застосування (3 капсули один раз на добу) становлять [REDACTED] грн, на цикл ([REDACTED]) - [REDACTED] грн, а на рік лікування ібрутинібом - [REDACTED] грн.</p> <p>Ціни для розрахунку витрат на застосування метилпреднізолону та ритуксимабу отримані за даними електронної системи публічних закупівель "Prozorro" та становлять:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● метилпреднізолон, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 125 мг, 500 мг та 1000 мг у флаконі - 219,04 грн за флакон 125 мг, 512,26 грн за флакон 500 мг та 985,90 грн за флакон 1000 мг з урахуванням постачальницько-

⁶¹ Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID749], Single Technology Appraisal, Committee Papers, National Institute for Health and Care Excellence, 2016

		<p>збутової надбавки 10%;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ритуксимаб, концентрат для розчину для інфузій, 10 мг/мл; по 10 мл (100 мг) або по 50 мл (500 мг) у флаконі - 986,37 грн за флакон 100 мг та 3 761,86 грн за флакон 500 мг з урахуванням постачальницько-збутової надбавки 10%. <p>Загальні витрати на застосування схеми ВДМП+ритуксимаб на цикл ([redacted]) становлять [redacted] грн, а на рік лікування ([redacted]) - [redacted] грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання Сценарій Ahn, 2018: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (ібрутиніб) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: [redacted] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (ВДМП+ритуксимаб) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: [redacted] грн. Різниця витрат: [redacted] грн.</p> <p>Сценарій Allan, 2022: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (ібрутиніб) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: [redacted] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (ВДМП+ритуксимаб) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: [redacted] грн. Різниця витрат: [redacted] грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER): Сценарій Ahn, 2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] грн/LYG; • [redacted] грн/QALY. <p>Сценарій Allan, 2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] грн/LYG; • [redacted] грн/QALY. <p>Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Найбільш чутливим показником ICER як у сценарії Ahn, 2018 так і у сценарії Allan, 2022 був до зміни таких параметрів: ціна ібрутинібу, показники корисності, ставка дисконтування. ICER/QALY коливався від [redacted] до [redacted] грн для сценарію Ahn, 2018, та від [redacted] до [redacted] грн/QALY для сценарію Allan, 2022. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі - ціна ібрутинібу, показники корисності, ставка дисконтування, а також виявив стійкість результатів економічного дослідження та витратно-ефективний статус (але поза межами ймовірного порогу платоспроможності в Україні) технології застосування ібрутинібу порівняно зі схемою ВДМП+ритуксимаб при лікуванні ХЛЛ із del17p/TP53 в першій лінії лікування. <i>Висновок заявника стосовно того, що заявлена технологія є витратно-ефективною, не є коректним, оскільки відповідно до</i></p>

		заявленої моделі витрати на заявлену медичну технологію є неефективними, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у ході первинного пошуку даних для порівняння, заявником не було знайдено надійних показників OS при застосуванні комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу. Тому для побудови математичної моделі було зроблене припущення, що оскільки розглядається одне і теж саме захворювання, то відношення значень функцій OS і PFS у гіршому випадку не може бути більшим за це ж відношення у кращому випадку. Тобто математично необхідно розрахувати площу функцій PFS, площу відомої функції OS і побудувати невідому функцію OS таким чином, щоб відношення функцій OS до PFS були однаковими. У цьому випадку можна говорити, що побудована функція не може бути кращою ніж розраховані граничні значення, а порівняння двох OS є коректним; - кількість пацієнтів в стані «прогресування» в кожному циклі моделі визначається шляхом віднімання кількості пацієнтів в стані «без прогресування» (БВП) від кількості живих пацієнтів (ЗВ); - ефективність лікування ібрутинібом не зменшується з часом (для екстраполяції результатів ефективності на період, що перевищує період спостереження в клінічних дослідженнях); - тривалість лікування прогресування захворювання із застосуванням схеми леналідомід ± ритуксимаб триває 4,9 міс згідно з даними дослідження Bühler, 2016, при подальшому прогресуванні пацієнт отримує паліативну медичну допомогу до переходу в абсорбуючий стан. При цьому в аналізі чутливості був досліджений вплив позитивного лікування схемою леналідомід ± ритуксимаб при рецидиві ХЛЛ / рефрактерності до лікування; - вікові коефіцієнти смертності в Україні для певної вікової когорти були використані як референтні значення для показників загальної смертності з результатів клінічних досліджень; - для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж 1 циклу лікування принаймні одна ПР із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта.

Отже, за розрахунками заявника застосування ібрутинібу для лікування дорослих хворих із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, забезпечує додаткові 7,330 LYG та 5,161 QALY за сценарієм Ahn, 2018 та додаткові 7,675 LYG та 5,206 QALY за сценарієм Allan, 2022, порівняно із застосуванням ВДМП+ритуксимаб, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (██████████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████████ грн) у ██████████ разів за сценарієм Ahn, 2018, та у ██████████ рази більшими за сценарієм Allan, 2022 - витрати на застосування заявленої медичної технології у даному сценарії становлять ██████████ грн, а на медичну технологію порівняння - ██████████ грн.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ібрутинібу для лікування дорослих хворих із хронічним

лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, порівняно із застосуванням ВДМП+ритуксимаб становить ██████ грн на рік доданого життя (LYS) та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) за сценарієм Ahn, 2018, а за сценарієм Allan, 2022 - ██████ грн/LYS та ██████ грн/QALY. Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування ібрутинібу є неефективними порівняно з ВДМП+ритуксимаб, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) і становить ██████ ВВП на душу населення та ██████ ВВП на душу населення за сценаріями Ahn, 2018 та Allan, 2022 відповідно.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁶².

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

1. Станом на дату проведення оцінки уповноваженим органом було виявлено оновлену ціну з реєстру оптово-відпускних цін на заявлений лікарський засіб, що становить 212 120,19 грн (капсули по 140 мг №90) відповідно до наказу МОЗ від 01.06.2023 № 1002. Використання оновленої ціни з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки, що становить 10%, призведе до того, що показник ICER для ібрутинібу порівняно із застосуванням ВДМП+ритуксимаб становить ██████ грн на рік доданого життя (LYS) та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) за сценарієм Ahn, 2018, а за сценарієм Allan, 2022 - ██████ грн/LYS та ██████ грн/QALY, проте не змінить висновку аналізу стосовно того, що витрати на ібрутиніб є неефективними порівняно з ВДМП+P, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

2. Для моделювання виживаності без прогресування (PFS) в групі ВДМП+ритуксимаб була використана крива Каплана-Мейєра з 3-річними результатами PFS за оцінкою відповіді на лікування, а саме у пацієнтів, які досягли повної відповіді на лікування без мінімального залишкового захворювання, як зазначено у досьє. Відповідно до даних публікації Castro et al., 2009 серед пацієнтів, що досягли загальної частоти відповіді (overall response rate, ORR), всього 9 пацієнтів (32%) досягли повної ремісії (complete remission, CR), 2 (8%) з яких не мали мінімального залишкового захворювання (MRD-negative CR). В той же час, у зазначеній публікації представлено криву Каплана-Мейєра для всіх пацієнтів, що були включені до даного дослідження, яка будувалась на даних більшої кількості пацієнтів. Відповідно до обґрунтування заявника, згідно з клінічними настановами та результатами клінічних випробувань лікування пацієнтів з ХЛЛ, відповідь на лікування оцінюється за показниками повної відповіді та показниками мінімального залишкового захворювання, яке включає пацієнтів з клінічною відповіддю на лікування, але які мають в крові ще невелику кількість пухлинних клітин. Для розрахунків ефективності застосування ВДМП+ритуксимаб були використані криві PFS саме для пацієнтів, які мали повну відповідь для того, щоб не переоцінювати ефективність ВДМП+ритуксимаб в лікуванні хворих на ХЛЛ в першій лінії терапії. Проте на думку уповноваженого органу такий підхід до використання кривої Каплана-Мейєра для пацієнтів, які досягли повної відповіді на лікування без мінімального залишкового захворювання може переоцінити ефективність ВДМП+ритуксимаб, оскільки включені у дослідження пацієнти з ХЛЛ не мали del17p та/або мутації TP53.

Варто також зазначити, що для моделювання PFS в групі ібрутинібу за сценарієм Ahn et al., 2018 були взяті дані щодо виживаності без прогресування для всіх попередньо нелікованих пацієнтів з TP53 абераціями незалежно від відповіді на лікування. Заявником зазначено, що оскільки в дослідженні Ahn et al., 2018 крива PFS була тільки для всіх

⁶² <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

пацієнтів, без розподілу на повну відповідь та мінімальне залишкове захворювання, для розрахунків була використана загальна крива PFS.

Таким чином, уповноваженим органом було встановлено непослідовність підходу щодо вибору кривих Каплана-Мейєра заявником, що може мати вплив на результат моделювання та, відповідно, результат фармакоекономічного аналізу.

3. Змодельовані дані щодо загальної виживаності (OS) у групі ВДМП+ритуксимаб є гіршими за дані із кривої Каплана-Мейєра для OS у групі ВДМП+ритуксимаб із публікації Castro et al., 2009, для якої було неможливим застосування регресійного аналізу. За даними публікації Castro et al., 2009 протягом медіани спостереження 36,3 місяці загальна виживаність для усіх пацієнтів у групі ВДМП+ритуксимаб становила 96%, а відповідно до змодельованих заявником значень, на кінець третього року лише 34% пацієнтів залишаються живими. Таким чином, використання припущення, що відношення функції OS до PFS є однаковими для ВДМП+ритуксимаб та ібрутинібу, та моделювання кривої OS у групі ВДМП+ритуксимаб створює значну невизначеність щодо достовірності даних загальної виживаності для лікарського засобу порівняння та, відповідно, результатів фармакоекономічного аналізу.

Уповноваженим органом було встановлено, що основним обмеженням аналізу, проведеного заявником, є те, що непряме наївне порівняння базувалось на непорівняльних дослідженнях, в яких пацієнти отримували або досліджуваній лікарській засіб ібрутиніб (Ahn et al., 2018) або компаратор - високі дози метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009) та має низьку методологічну якість.

Як вже було зазначено уповноваженим органом, популяція у дослідженнях ібрутинібу (Ahn et al., 2018) та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009), мала відмінності за наявністю del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, у дослідженнях була мала вибірка пацієнтів, різний період спостереження за пацієнтами (медіана спостереження становила 5 років у дослідженні ібрутинібу (Ahn et al., 2018) та 3 роки у дослідженні компаратору (Castro et al., 2009)) та різний дизайн досліджень.

Таким чином, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори та використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) на основі непорівняльних досліджень з різною популяцією щодо del(17p)/мутації TP53 мають значний вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та створюють високий ступінь невизначеності щодо результатів проведеного заявником фармакоекономічного аналізу, тому наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу ефективності витрат ібрутинібу у порівнянні з ВДМП+ритуксимабом для дорослих пацієнтів із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які раніше не отримували лікування.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування ібрутинібу порівняно із застосуванням ВДМП+ритуксимаб на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих хворих із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, за сценаріями Ahn, 2018 та Allan, 2022, проте результати у досє представлені лише за сценарієм Ahn, 2018.

Заявником було побудовано один сценарій переходу цільової когорти пацієнтів до застосування ібрутинібу - поступовий перехід пацієнтів на застосування ібрутинібу протягом п'яти років зі збільшенням частки нових пацієнтів на 20% щороку (новий сценарій).

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до проведеного регресійного аналізу прогнозу кількості дорослих хворих на ХЛЛ із del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, в Україні орієнтовна кількість пацієнтів, яким може бути показано застосування ібрутинібу, за розрахунками заявника буде коливатися від [REDACTED] пацієнта у 2024 р. до [REDACTED] пацієнтів у 2028 р.

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

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за сценарієм Ahn, 2018 наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування ібрутинібу порівняно із застосуванням ВДМП+ритуксимаб за сценарієм Ahn, 2018

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують ВДМП+Р	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ібрутиніб	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор - ВДМП+Р	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ібрутиніб (поступовий перехід)*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					

Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без ібрутинібу, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом (ібрутинібом), грн (поступовий перехід)**	████████	████████	████████	████████	████████
- з них витрати на ібрутиніб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід)**	████████	████████	████████	████████	████████

*зазначена кількість пацієнтів включає лише тих пацієнтів, що розпочинають отримувати лікарський засіб ібрутиніб у поточний рік, проте з огляду на те, що застосування ібрутинібу продовжується до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування, відповідно до інструкції для медичного застосування, витрати рахуються як нововиявлених пацієнтів, так і на тих живих пацієнтів, які продовжують отримувати лікування ібрутинібом з попередніх років

**за результатами альтернативних розрахунків уповноваженого органу

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм *Alln*, 2018 встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні ібрутинібу, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на застосування ібрутинібу (“новий сценарій”). Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ібрутинібу вплив на бюджет у перший рік буде незначним (не перевищує 20 млн грн), на другий рік - помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), у наступні два роки - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а на п'ятий рік - великим (понад 100 млн грн).

Додатково, уповноваженим органом було встановлено, що за умови повного переходу на застосування заявленого лікарського засобу ібрутиніб за сценарієм *Alln*, 2018 вплив на бюджет закупівлі ібрутинібу у перший рік буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а у наступні роки - великим (понад 100 млн грн).

За сценарієм *Allan*, 2022, що не був представлений у досьє, проте був розрахований у моделі, додатковий вплив на бюджет при застосуванні ібрутинібу коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на застосування ібрутинібу (“новий сценарій”). Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021

році, показано, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ібрутинібу вплив на бюджет у перший рік буде незначним (не перевищує 20 млн грн), на другий рік - помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), у наступні два роки - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а на п'ятий рік - великим (понад 100 млн грн).

Додатково, уповноваженим органом було встановлено, що за умови повного переходу на застосування заявленого лікарського засобу ібрутиніб вплив на бюджет закупівлі ібрутинібу у перший рік буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а у наступні роки - великим (понад 100 млн грн).

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Заявником було некоректно представлено результати аналізу впливу на показники бюджету, оскільки додатковий вплив на бюджет заявленого лікарського засобу ібрутиніб було розраховано як різницю між витратами на ібрутиніб у новому сценарії та витратами на схему ВДМП+ритуксимаб у новому сценарії (поступовий щорічний 20%-й перехід зі схеми ВДМП+ритуксимаб на ібрутиніб), а не як різницю між новим і діючим сценаріями. Таким чином, висновки заявника за результатами аналізу впливу на бюджет є некоректними та не представлялися у висновку. Також заявником було порівняно некоректно розрахований додатковий вплив на бюджет із шкалою впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні. Варто зазначити, що зі шкалою впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні порівнюються витрати виключно на заявлений лікарський засіб, оскільки це є допоміжним інструментом під час проведення аналізу впливу на бюджет.

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, та метод простого порівняння досліджень без коригування (найвнє порівняння) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження також впливають на результати аналізу впливу на бюджет. Таким чином, наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу впливу на бюджет щодо ступеня додаткових витрат ібрутинібу у порівнянні з ВДМП+ритуксимабом для дорослих пацієнтів із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які раніше не отримували лікування.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу ібрутиніб для лікування дорослих хворих із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, представлено порівняно із застосуванням ВДМП+ритуксимаб. Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та коректним для локальних умов в Україні.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу ібрутинібу та компаратора, високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом, при застосуванні для лікування пацієнтів з ХЛЛ із del17p та/або мутацією TP53 представлено заявником за результатами наївного порівняння за даними дослідження II фази NCT01500733 монотерапії ібрутинібом (Ahn et al., 2018) з медіаною спостереження 5 років та за даними дослідження дозування і токсичності комбінації ВДМП+ритуксимаб (Castro et al., 2009) з медіаною спостереження 3 роки.

Однак результати даного порівняння містять високий ступінь невизначеності у зв'язку з різним періодом спостереження за пацієнтами, різним дизайном досліджень та відмінностями цільової популяції у дослідженнях ібрутинібу (Ahn et al., 2018) та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009), а саме за наявністю del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, оскільки Del(17p) або мутація гена TP53 вказують на гірший прогноз і скорочення виживаності пацієнтів з ХЛЛ. Уповноважений орган не може підтвердити коректність даних, наданих заявником щодо наявності переваг застосування ібрутинібу порівняно з високими дозами метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування. Але уповноважений орган також зауважує, що досліджень, що вивчали ефективність та безпеку високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, для можливого непрямого порівняння з ібрутинібом не було знайдено.

Інформація щодо порівняльного профілю безпеки заявленого лікарського засобу ібрутинібу та компаратора, високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом, представлена заявником за даними рандомізованого багатоцентрового відкритого дослідження фази III застосування ібрутинібу у пацієнтів з ХЛЛ RESONATE-2 (публікація Burger J.A. et al., 2015) та за даними Drug Product Monograph Канади ритуксимабу. Критерієм виключення пацієнтів у дослідженні RESONATE-2 була наявність del17p. Відповідно до монографії побічні реакції щодо монотерапії ритуксимабом, що були враховані заявником, базувались на даних 356 пацієнтів, які отримували ритуксимаб як монопрепарат для лікування або повторного лікування неходжкінської лімфоми. В аналізі профілю безпеки компаратора заявником було враховано профіль безпеки лише ритуксимабу, що не відображає профіль безпеки комбінації саме високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу. Цільова популяція в проведеному заявником аналізі профілю безпеки як для ібрутинібу, так і для ритуксимабу не відповідає визначеній у PICO цільовій популяції. Оцінка профілю безпеки компаратора, а саме високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом за даними дослідження, що описане у публікації Castro et al., 2009, є обмеженою у зв'язку із малою кількістю пацієнтів. Враховуючи вищезазначене, дані щодо порівняльної безпеки ібрутинібу та компаратору є невизначеними.

Представлений заявником розрахунок потреби для системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі ібрутиніб є прийнятними. Однак, зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності ХЛЛ з del17p та/або мутацією TP53 в Україні, неповне охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p та мутації TP53 у пацієнтів з ХЛЛ, потреба у заявленому лікарському засобі є невизначеною.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу ібрутиніб має додану корисність проте є більш витратним порівняно із застосуванням схеми ВДМП+ритуксимаб. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Відповідно до розрахунків заявника, застосування ібрутинібу пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням схеми ВДМП+ритуксимаб, а додатковий вплив на бюджет при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років з використанням схеми ВДМП+ритуксимаб на застосування ібрутинібу коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Проте використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження не дають

можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу ефективності витрат, а також з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі Маркова - щодо ступеня додаткових витрат ібрутинібу у порівнянні з ВДМП+ритуксимабом за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу ібрутиніб для лікування дорослих хворих із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, щодо можливості включення до переліку, що закуповується 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», а також для закупівлі структурними підрозділами з питань охорони здоров'я та Київської міської державної адміністрації.

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 проведеного заявником наївного порівняння за даними дослідження II фази NCT01500733 монотерапії ібрутинібом (Ahn et al., 2018) та за даними дослідження дозування і токсичності комбінації високих доз метилпреднізолону та ритуксимабу (Castro et al., 2009) встановлено, що при застосуванні ібрутинібу у попередньо нелікованих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом з del(17p) та/або мутацією TP53 при медіані спостереження 5 років виживаність без прогресування становить 74,4% (95% CI, 60,2% - 92,1%), а показник загальної виживаності склав 85,3% (95% CI, 74,2% - 98,1%); при застосуванні високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом у попередньо нелікованих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом (1 пацієнт з del(17p)) при медіані спостереження 3 роки виживаність без прогресування становить 54%, OS – 96%. Однак дані результати містять ступінь невизначеності у зв'язку з відмінностями цільової популяції у дослідженнях ібрутинібу (Ahn et al., 2018) та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009), а саме за наявністю del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, різним періодом спостереження за пацієнтами, різним дизайном досліджень та відсутністю інших доказових даних, що не дає змогу підтвердити або спростувати заявлену заявником у досьє клінічну перевагу ібрутинібу та високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом.

За оцінкою профілю безпеки ібрутинібу за даними дослідження з 5-річним спостереженням за пацієнтами з ХЛЛ (Ahn et al., 2018) встановлено, що пов'язані з лікуванням побічні реакції, що призвели до його припинення, включали інтерстиціальні легеневі інфільтрати з безсимптомним перебігом (1 пацієнт), прогресуючу мультифокальну

лейкоенцефалопатія на тлі одночасного прийому мікофенолату мофетилу (1 пацієнт) та персистуюча діарея 3-го ступеня з підтвердженим біопсією мікроскопічним колітом (1 пацієнт); дев'ять (10,5%) пацієнтів потребували зниження дози: 6 - через фібриляцію передсердь, 1 - через висип 3-го ступеня та 1 - через діарею 3-го ступеня, а 1 пацієнт звернувся з проханням про зниження дози через артралгію 2-го ступеня; під час лікування виникали гематологічні побічні реакції 3 або 4 ступеня, що включали нейтропенію у 33 (38,4%), тромбоцитопенію у 13 (15,1%) та анемію у 6 (7,0%) пацієнтів; негематологічні побічні реакції 3 або 4 ступеня, що пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося у 2 або більше пацієнтів, були інфекція (9,3%), фібриляція передсердь (5,8%), діарея (3,5%), висип (2,3%) та артрит (2,3%). Загальна частота інфекцій, незалежно від їхньої етіології, зменшувалася з часом лікування, що свідчить про покращення імунної функції; фібриляція передсердь виникла у 18 (20,9%) пацієнтів, 13 випадків 1-2 ступенів та 5 випадків 3 ступеня; прогресування хвороби стало причиною припинення лікування у 20 пацієнтів (з них 6 попередньо неліковані з TP53-абераціями), всього 5 пацієнтів померло (з них 2 попередньо неліковані з TP53-абераціями; смерть одного пацієнта можливо була пов'язана з дослідженням – передбачувана серцева причина). Відповідно до настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN, 2023) ібрутиніб включено до категорії “інші рекомендовані режими” у зв'язку з профілем токсичності. Комітет Всесвітньої організації охорони здоров'я також відзначив значну серцево-судинну токсичність, пов'язану з ібрутинібом, зокрема, фібриляцію передсердь та артеріальну гіпертензію. Про підвищений ризик виникнення летальних і серйозних серцевих аритмій та серцевої недостатності при застосуванні ібрутинібу зазначає і Європейська медична агенція (EMA).

За оцінкою профілю безпеки високих доз метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом за даними дослідження з 3-річним спостереженням за пацієнтами з ХЛЛ (*Castro J. E. et al., 2009*) найбільш поширеними побічними реакціями були втомлюваність, гіперглікемія, синусит і диспепсія; гіперглікемія виникала тільки при введенні метилпреднізолону. У пацієнтів спостерігалися лихоманка та нейтропенія під час дослідження. Синусит та інфекції верхніх дихальних шляхів були найбільш частими інфекційними подіями за перший рік лікування, серед яких було 2 випадки пневмонії 3 ступеня тяжкості. Був зафіксований один епізод шлунково-кишкової кровотечі на фоні виразки дванадцятипалої кишки, що розцінювався як 3 ступінь тяжкості. Під час дослідження не було жодного смертельного випадку. Однак дані результати є обмеженими, оскільки базуються на даних невеликої кількості пацієнтів (n=28).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ібрутинібу для лікування дорослих хворих із хронічним лімфоцитарним лейкозом та наявністю хромосомної аберації del17p/TP53, які раніше не отримували лікування, порівняно із застосуванням високих доз метилпреднізолону у комбінації із ритуксимабом становить ██████ грн на рік доданого життя (LYS) та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) за сценарієм Ahn, 2018, а за сценарієм Allan, 2022 - ██████ грн/LYS та ██████ грн/QALY. Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування ібрутинібу є неефективними порівняно з високими дозами метилпреднізолону у комбінації із ритуксимабом, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) і становить ██████ ВВП на душу населення та ██████ ВВП на душу населення за сценаріями Ahn, 2018 та Allan, 2022 відповідно.

Відповідно до розрахунків заявника, застосування ібрутинібу пов'язане з вищими витратами у порівнянні із застосуванням високих доз метилпреднізолону у комбінації із ритуксимабом - додатковий вплив на бюджет при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ібрутинібу може коливатися

від ██████ грн до ██████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ібрутинібу вплив на бюджет у перший рік буде незначним (не перевищує 20 млн грн), на другий рік - помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), у наступні два роки - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а на п'ятий рік - великим (понад 100 млн грн). Додатково, уповноваженим органом було встановлено, що за умови повного переходу на застосування заявленого лікарського засобу ібрутиніб вплив на бюджет закупівлі ібрутинібу у перший рік буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а у наступні роки - великим (понад 100 млн грн).

Уповноваженим органом було встановлено, що використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження не дають можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу ефективності витрат, а також з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі Маркова - щодо ступеня додаткових витрат ібрутинібу у порівнянні з ВДМП+ритуксимабом за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармацевтичні препарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», а також для закупівлі структурними підрозділами з питань охорони здоров'я та Київської міської державної адміністрації встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування ібрутинібу при лікуванні пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом у дорослих пацієнтів із del(17p) та/або мутацією, які раніше не отримували лікування (NCCN 2023 (із застереженнями щодо профілю токсичності), Alberta Health Services 2023, ESMO 2021, Pan-London Haematology Oncology 2020, British Society for Haematology Guideline 2018, Canadian evidence-based guideline, 2022);

- результати порівняльної клінічної ефективності містять високий ступінь невизначеності у зв'язку з відмінностями цільової популяції у дослідженнях ібрутинібу (Ahn et al., 2018) та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (Castro et al., 2009), а саме за наявністю del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, різним періодом спостереження за пацієнтами, різним дизайном досліджень та відсутністю інших доказових даних, які б відповідали клінічному питанню та схемі PICO, що не дає змогу підтвердити або спростувати заявлену заявником у досьє клінічну перевагу ібрутинібу порівняно із високими дозами метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом;

- результати оцінки профілю безпеки ібрутинібу демонструють ризик розвитку гематологічних побічних реакцій 3 або 4 ступеня (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія) та негематологічних побічних реакцій 3 або 4 ступеня (інфекція, фібриляція передсердь, діарея, висип та артрит); комітет ВООЗ та ЕМА зазначають про серцево-судинну токсичність ібрутинібу;

- якість доказових даних (низька методологічна якість наївного порівняння);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні ібрутинібу порівняно зі схемою ВДМП+ритуксимаб свідчать, що витрати на ібрутиніб є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показника ефективності витрат ICER/QALY, що становить ██████ грн за сценарієм Ahn, 2018 та ██████ грн/QALY за сценарієм Allan, 2022 перевищує у ██████ та ██████ рази

відповідно показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), проте використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження створює невизначеність щодо результатів проведеного заявником фармакоеконічного аналізу, тому наразі неможливо підтвердити чи спростувати результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат ібрутинібу;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ібрутинібу може коливатися від ██████ грн до ██████ грн, проте використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) з різними популяціями щодо мутаційного статусу, хромосомних аномалій та різними періодами спостереження не дають можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо ступеня додаткових витрат ібрутинібу у порівнянні з ВДМП+ритуксимабом за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі Маркова;

- орієнтовна кількість пацієнтів (за розрахунками заявника кількість пацієнтів із вперше виявленим ХЛЛ, що мають del(17p)/TP53 та потребуватимуть лікування, складає від ██████ пацієнта у 2024 р., ██████ – 2025 р., ██████ – 2026 р., ██████ – 2027 р., ██████ – 2028 р.; однак зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності ХЛЛ з del17p та/або мутацією TP53 в Україні, неповне охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p та мутації TP53 у пацієнтів з ХЛЛ, потреба у заявленому лікарському засобі є невизначеною;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я);

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу ібрутиніб відсутні.

Отже, відсутність надійних доказових даних, які б демонстрували наявність або відсутність клінічних переваг ібрутинібу в порівнянні з високими дозами метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом (компаратором) у дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які раніше не отримували лікування, пов'язаних з недоліками методу наївного порівняння, а також відмінності цільової популяції у дослідженнях ібрутинібу та високих доз метилпреднізолону в комбінації з ритуксимабом, а саме за наявністю del(17p) та/або мутації TP53, що є важливим фактором впливу на результати клінічної ефективності, оскільки пацієнти з del(17p) та/або мутацією TP53 мають гірший прогноз та резистентні до стандартних схем хіміотерапії, призводять до високого ступеня невизначеності як результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки, так і результатів економічної доцільності.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган не може надати рекомендацію щодо застосування для цілей охорони здоров'я заявленого лікарського засобу для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом із делецією в хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які раніше не отримували лікування, порівняно з високими дозами метилпреднізолону у комбінації з ритуксимабом. Уповноважений орган зазначає, що зважаючи на недостатні доказові дані для даної популяції доцільним є збір та накопичення реальних доказових даних з подальшим аналізом показників клінічної ефективності (виживаності без прогресування та загальної виживаності) та безпеки застосування як заявленого лікарського засобу, так і компаратора в локальних умовах клінічної практики в Україні у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом із делецією в

хромосомі 17p (del(17p)) та/або мутацією в гені TP53, які раніше не отримували лікування, що може надати змогу підтвердити або спростувати наявність клінічних та економічних переваг ібрутинібу порівняно з компаратором у зазначеній популяції.

Зважаючи на профіль токсичності ібрутинібу необхідним є моніторинг ризику виникнення серцево-судинних подій при застосуванні заявленого лікарського засобу. Враховуючи, що у специфікації надання медичних послуг за пакетом “Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах” передбачено проведення молекулярно-генетичних досліджень, крім методів секвенування наступного покоління, а за даними клінічних фахівців для визначення мутації TP53 потрібне секвенування, яке майже не виконується, необхідним є забезпечення належної діагностики та виявлення у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом як делеції в хромосомі 17p (del(17p)), так і мутації в гені TP53. Також необхідним є визначення потреби для системи охорони здоров’я в лікарському засобі ібрутиніб, зважаючи на відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності хронічного лімфоцитарного лейкозу з наявністю del17p та/або мутацією TP53 в Україні та неповне охоплення молекулярно-генетичним тестуванням на виявлення del17p і мутації TP53 за кошти державного бюджету у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом.

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.