



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:
інотузумабу озогаміцин**

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 24.09.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 24.09.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

БЕСПОНЗА - порошок ліофілізований для розчину для інфузій, 0,9 мг; по 0,9 мг у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/19782/01/01 термін дії з 15.12.2022 по 15.12.2027

Виробник - Ваєт Фармасьютікал Дівіжн оф Ваєт Холдінгс ЛЛС, США; Вест Фармасьютікал Сервісес, Інк., США; Фармація і Апджон Компані ЛЛС, США

Заявник - Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США.

2) торговельна назва лікарського засобу:

БЕСПОНЗА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Інотузумабу озогаміцин/ Inotuzumab ozogamicin

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

Діюча речовина: інотузумабу озогаміцин (INO); 1 флакон містить 0,9 мг інотузумабу озогаміцину;

¹<http://www.drlez.com.ua/>

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

Допоміжні речовини: сахароза, полісорбат 80, натрію хлорид, трометамін.

5) форма випуску:

порошок ліофілізований для розчину для інфузій, 0,9 мг; по 0,9 мг у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Для 1-го циклу рекомендована загальна доза для всіх пацієнтів становить 1,8 мг/м² на цикл, яку вводять у 3 прийоми:

- день 1 (0,8 мг/м²)
- день 8 (0,5 мг/м²)
- день 15 (0,5 мг/м²).

Тривалість циклу 1 становить 3 тижні, але його можна продовжити до 4 тижнів, якщо пацієнт досягає повної ремісії (complete remission, далі - CR) або повної ремісії з неповним гематологічним відновленням (далі - CRi) та/або, щоб пацієнт міг відновитися після токсичного впливу.

Для наступних циклів:

• Для пацієнтів, які досягли CR або CRi, рекомендована загальна доза становить 1,5 мг/м² на цикл, яку вводять у 3 прийоми:

- день 1 (0,5 мг/м²)
- день 8 (0,5 мг/м²)
- день 15 (0,5 мг/м²)

Тривалість циклів становить 4 тижні.

• Для пацієнтів, які не досягли CR або CRi, рекомендована загальна доза становить 1,8 мг/м² на цикл, яку вводять у 3 прийоми:

- день 1 (0,8 мг/м²)
- день 8 (0,5 мг/м²)
- день 15 (0,5 мг/м²)

Тривалість циклів становить 4 тижні.

Пацієнти, які не досягають CR або CRi протягом 3 циклів, повинні припинити лікування.

• Для пацієнтів, які є кандидатами для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (далі – ТГСК), рекомендована тривалість лікування становить 2 цикли. Для пацієнтів, які не досягли CR або CRi та негативного результату мінімальної залишкової хвороби (англ. minimal residual disease, MRD) після 2 циклів, можна розглянути можливість застосування 3-го циклу.

• Пацієнтам, які не є кандидатами на ТГСК, можна призначити додаткові цикли лікування (щонайбільше 6).

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

БЕСПОНЗА – порошок ліофілізований для розчину для інфузій, 0,9 мг; по 0,9 мг у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Реєстраційне посвідчення UA/19782/01/01 термін дії з 15.12.2022 по 15.12.2027

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

Інотузумабу озогаміцин являє собою кон'югат антитіла до антигену CD22 з лікарським засобом, що складається із 3 компонентів: 1) антитіло до антигену CD22 людини, рекомбінантний гуманізований імуноглобулін класу G підтипу 4 (далі - LgG4), каппа-антитіло ІНО; 2) N-ацетил-гамма-каліхеаміцин, що індукує дволанцюгові розриви ДНК; 3) лінкер, що розщеплюється кислотою, яка складається з продукту конденсації 4-(4'-ацетилфенокси)-бутанової кислоти і 3-метил-3- меркаптобутангідразиду (відомого як диметилгідразид), який ковалентно приєднує N-ацетил-гамма-каліхеаміцин до інотузумабу озогаміцину. Молекулярна маса інотузумабу озогаміцину становить приблизно 160 кДа. Кількість кон'югованих молекул каліхеаміцину на молекулу інотузумабу озогаміцину варіюється від 2 до 8 із середнім вмістом

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

6 молекул. Інотузумаб озогаміцин виробляється шляхом хімічної кон'югації антитіла та компонентів невеликих молекул. Антитіло виробляється клітинами ссавців (яєчники китайського хом'яка), а напівсинтетична похідна каліхеаміцину виробляється шляхом мікробної ферментації з подальшою синтетичною модифікацією.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01FB01.

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

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом. Якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому (далі - Ph(+)) рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази (далі – ІТК).

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

Лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом із клітин-попередників.

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

В досє зазначено, що пріоритетність досліджуваного захворювання підтверджуються наступними чинними нормативно-правовими документами в Україні:

1) Постанова Кабінету Міністрів України (далі - КМУ) від 27.12.2022 №1464 “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році²”, містить Главу 21 “Лікування та супровід дорослих і дітей з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах”, що гарантує забезпечення лікування таким хворим та перелік лікарських засобів, для забезпечення лікування осіб у посттрансплантаційному періоді.

2) Постанова КМУ від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них³”, містить лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання; проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим; медикаменти для хворих у доопераційний та післяопераційний період з трансплантації.

3) Постанова КМУ від 18.12.2019 №1083 “Про затвердження переліку послуг та тарифів на послуги з надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги методом трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів, які надаються учасниками пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів”, зі змінами⁴, яка містить перелік послуг з надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги методом трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів, а також їх тарифи.

4) Постанова КМУ від 05.09.2018 №707 “Деякі питання реалізації пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та

² Постанова Кабінету міністрів України від 27.12.2022 р. № 1464 “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році” <https://www.kmu.gov.ua/npas/deiaki-pytannia-realizatsii-prohramy-derzhavnykh-harantii-medychnoho-obsluhovuvannia-naseleння-u-2023-rotsi-i271222-1464>

³ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁴ Постанова Кабінету міністрів України від 18.12.2019 №1083 “Про затвердження переліку послуг та тарифів на послуги з надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги методом трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів, які надаються учасниками пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1083-2019-%D0%BF#Text>

Инотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

інших анатомічних матеріалів⁵”, яка містить перелік закладів охорони здоров'я і наукових установ, які уклали з МОЗ або із спеціальною державною установою “Український центр трансплант – координації” договір та мають право провадити діяльність, пов'язану з трансплантацією органів людині.

5) Наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки⁶”, пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: онкологічні захворювання, а також трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації.

Також уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зазначає, що відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”⁷ онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Гострий лімфобластний лейкоз – це гетерогенне гематологічне захворювання, при якому ранні лімфоїдні прекурсори лімфобласти (клітини попередники) проліферують і заміщують нормальні кровотворні клітини кісткового мозку у периферичній крові та інших органах. Гострий лімфобластний лейкоз частіше за все вражає В- або Т- лімфоцити. До факторів ризику розвитку гострого лімфобластного лейкозу відносять: літній вік (>70 років), вплив хіміотерапії або променевої терапії та генетичні розлади, зокрема синдром Дауна та інші генетичні захворювання. Рівень виживання та результати виживаності пацієнтів із гострим лімфобластним лейкозом значно покращилися протягом останніх кількох десятиліть. Поліпшення значною мірою зумовлене прогресом у розумінні молекулярної генетики та патогенезу захворювання, включенням тесту на MRD, удосконаленням алгоритмів лікування, адаптованих до ризику, появою нової цільової терапії та використання алло-ТГСК.

Існує два основних типи гострого лімфобластного лейкозу, які розрізняють шляхом проведення імунофенотипування:

- В-клітинний;
- Т-клітинний.

У кожному з них розрізняють декілька підтипів. При цьому враховують наступні фактори:

⁵ Постанова Кабінету міністрів України від 05.09.2018 №707 “Деякі питання реалізації пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/707-2018-%D0%BF#Text>

⁶ Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

⁷ Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”, <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhvallenia-natsionalnoi-stratehii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvorenn-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>

Инотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

- тип лімфоцитів (В або Т), якому відповідають лейкозні клітини, а також ступінь зрілості цих клітин за імунофенотипом пухлинних клітин;

- наявність визначених змін в генах або хромосомах лейкозних клітин. Класифікація за імунофенотипом гострого лімфобластного лейкозу виконується завдяки проточній цитометрії для визначення присутності антигенів на поверхні клітин лімфоцитів. Гострий лімфобластний лейкоз можна загалом класифікувати на 3 групи на основі імунофенотипу, які включають:

- незрілий В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз;
- зрілий В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз;
- зрілий Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз.

Серед дорослих пацієнтів, В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз є більш поширеним та становить приблизно 75% випадків, решта 25% – це Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз. У свою чергу, у розрізі В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, незрілий становить 95% у дорослих⁸.

У межах В-клітинної лінії відповідно до стадії дозрівання В-клітин профіль клітинних поверхневих маркерів розподіляється на наступні:

- незрілі В-клітини-попередники (ранні пре-В-клітини) – характеризується наявністю кінцевої дезоксинуклеотидилтрансферази (TdT), експресією CD19/CD22/CD79a та відсутністю CD10;

- пре-В-клітини – характеризується наявністю цитоплазматичних імуноглобулінів та експресією CD10/CD19/CD22/CD79a1,28,31,40 і раніше називався звичайним В- клітинним гострим лімфобластним лейкозом через експресію до CD10 при постановці діагнозу;

- зрілі В-клітини – демонструє позитивність щодо поверхневих імуноглобулінів і клональних лямбда- чи каппа-легких ланцюгів і негативна щодо TdT. Визначення позитивності CD20 нечітко, хоча більшість досліджень використовують 20% або більше бластів, що експресують CD20.

Гострий лімфобластний лейкоз може бути з наявністю або без Ph (+) хромосоми, її наявність асоціюється з поганим прогнозом. Частота Ph (+) гострого лімфобластного лейкозу зростає з віком (10% – пацієнти 15-39 років; 25% – пацієнти 40-49 років; 20%-40% – пацієнти >50 років).

Частота захворюваності, смертності та виживаності при різних типах лейкозів залежать від точності встановленого діагнозу, прогнозу та природи перебігу новоутворення, викликаного злоякісною трансформацією гемопоетичних стовбурових клітин або клітин попередників у кістковому мозку. За статистичними даними Global Cancer Observatory (Globocan 2020)⁹ лейкоз є тринадцятою та десятою найчастішою причиною виникнення раку та смерті у всьому світі, з понад 474 519 нових випадків лейкозів та 311 594 смертей від лейкозу було зафіксовано у 2020 році. В Україні лейкози посіли 15 місце за числом нових випадків захворювання та 10 місце – за смертністю серед інших нозологій¹⁰.

Для оцінки популяції, що буде потребувати лікування заявленим лікарським засобом, а саме дорослих пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним CD22 В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, заявником проаналізовано дані Національного канцер-реєстру України¹¹, звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення (форма Ф N-7) Центру громадського здоров'я МОЗ України (далі - ЦГЗ)¹² та міжнародні літературні джерела.

Заявником зазначено, що більш релевантним джерелом даних для розрахунку потреби є дані ЦГЗ та обґрунтовано це тим, що на основі даних Національного канцер-реєстру України необхідно було зробити багато припущень, оскільки статистичні дані об'єднані щодо лейкозів

⁸ National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia. 2023, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

⁹ WHO GLOBOCAN 2020. Data in the world. <https://gco.iarc.fr/today/en>

¹⁰ WHO GLOBOCAN 2020. Data in Ukraine. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/804-ukraine-fact-sheets.pdf>

¹¹ Національний канцер - реєстр України. <http://www.ncru.inf.ua/>

¹² Центр громадського здоров'я МОЗ України. <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

Инотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

за кодами МКХ-10 С91-С95, на відміну від даних ЦГЗ, де виділено окремо клас С91.0 – гострий лімфобластний лейкоз. Також, у Національному канцер-реєстрі України відсутній розподіл на дітей та дорослих, а також розподіл за віковою категорією, проте відповідно до ЦГЗ такі дані наявні.

У відповідь на звернення уповноваженого органу щодо розрахунку потреби лише з урахуванням показника захворюваності заявником зазначено, що рецидивуючий/рефрактерний гострий лімфобластний лейкоз у дорослих має поганий прогноз щодо лікування (медіана загальної виживаності за даними Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) складає 4,5-6 місяців¹³), тому потребу пацієнтів в заявленому лікарському засобі можливо оцінити тільки за рівнем вперше зареєстрованих випадків рецидивуючого/рефрактерного гострого лімфобластного лейкозу в поточному році (за показником захворюваності).

За результатом проведеного заявником аналізу міжнародних джерел для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі щодо частки пацієнтів з В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, наявністю експресії CD22 та частки пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним у структурі гострих лімфобластних лейкозів встановлено наступне. Відповідно до клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Гострий лімфобластний лейкоз, Версія 2023, 2022 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia)¹⁴ В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз становить 75% в структурі гострого лімфобластного лейкозу, з них незрілий В-клітинний лімфобластний лейкоз становить 95%. Відповідно до публікації *Kantarjian et al., 2013*¹⁵ експресія CD22 спостерігається у >90% пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом, рецидивуючий/рефрактерний становить 48% у дорослих пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом (публікація *Feng et al., 2020*)¹⁶.

Заявником зазначено, що проведений прогноз продемонстрував зменшення кількості пацієнтів до 2027 року, що не може відповідати дійсності, тому оцінювати потребу охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі варто не за регресією, а за фактичним моніторингом і збором відповідних даних пацієнтів.

Таким чином, кількість пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним CD22 В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом в Україні для першого та наступних років становить 42 пацієнти щорічно. В той же час, заявник зауважує, що не всі 42 пацієнти потребуватимуть ТГСК, проте станом на сьогодні в Україні відсутні критерії за якими можна зі 100% гарантією визначити хворих із В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, які будуть потребувати ТГСК.

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

В основу розрахунку потреби заявником було враховано лише кількість нових діагностованих випадків гострого лімфобластного лейкозу, тобто лише показник захворюваності, за даними ЦГЗ та не враховано кількість усіх зареєстрованих випадків гострого лімфобластного лейкозу, тобто показник поширеності, аргументуючи це тим, що за даними Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) медіана загальної виживаності складає 4,5-6 місяців.

¹³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

¹⁴ Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Гострий лімфобластний лейкоз, Версія 2023, 2022 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia), https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

¹⁵ Hagop Kantarjian. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633004/>

¹⁶ Feng C. Global Incidence, Prevalence, and Survival in Relapsed/Refractory (R/R) Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (aALL): A Systematic Literature Review. 2020. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(20\)32576-6/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(20)32576-6/fulltext)

Инотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

З метою встановлення можливості використання при розрахунку потреби лише показника захворюваності уповноваженим органом був проведений аналіз міжнародних джерел щодо визначення часу до рецидиву у пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом та загальної виживаності у пацієнтів, які мали рецидив. Відповідно до даних ретроспективного дослідження, що включало пацієнтів віком 15-55 років, які отримували лікування після вперше встановленого діагнозу гострий лімфобластний лейкоз (публікація Gökbuget et al., 2012¹⁷) встановлено, що середній час до рецидиву становив 162 дні. Загалом у 79% пацієнтів був ранній рецидив (раннім рецидивом вважався час у ремісії менше 18 місяців), а у 21% – пізній рецидив (час у ремісії більше 18 місяців). З метою аналізу ситуації в Україні, уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. Спеціалісти КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” зазначили, що у 50-70% пацієнтів з В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом після повної відповіді на лікування рецидив виникає протягом року.

Також, уповноважений орган зауважує, що кількість пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом, яка включена в розрахунок потреби, за даними ЦГЗ це пацієнти старше 20 років (не враховано пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом у віком 18-19 років), що свідчить про потенційно більшу кількість пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб. Відповідно до звіту про захворюваність на злоякісні новоутворення (форма Ф N-7) ЦГЗ МОЗ України у розподілі кількості пацієнтів за віковою категорією наявна категорія пацієнтів “15-19 років”, а також окремо зазначена категорія “в тому числі пацієнтів 15-17 років”, що робить можливим обрахунок кількості пацієнтів 18-19 років та включення таких пацієнтів в розрахунок потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі.

З метою визначення кількості дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, які потребують ТГСК в Україні, уповноважений орган додатково звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. Фахівцями ДП “Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України” та КНП “Київська міська клінічна лікарня №9” зазначено, що вони не володіють такими даними. Спеціалісти КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” відмітили, що таких пацієнтів 1-2 на рік. В той же час, протягом останніх трьох років 1 дорослому пацієнту з рецидивуючим В-клітинним лейкозом проведено алло-ТГСК відповідно до даних спеціалістів КНП “Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського”.

Отже, враховуючи вищезазначене, уповноважений орган приймає такий підхід заявника щодо розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, однак кількість пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб є орієнтовною.

З метою залученості пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтами із гострим лімфобластним лейкозом, уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Благодійного фонду “Пацієнти України” та отримано результати опитування дев'яти дорослих пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом від Благодійного фонду пацієнтів “Крапля крові”. Пацієнти/особи, які доглядають за пацієнтами, відмічають, що захворювання сильно впливає на фізичну активність, самообслуговування, тривогу та депресію, а також рівень витрат. Пацієнти/особи, які доглядають за пацієнтами, також зазначають, що на даний час, в Україні, пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом лікують курсами агресивної хіміотерапії, яка дає шанс на ремісію, проте, має багато побічних реакцій, які погіршують стан пацієнта та ускладнюють догляд за ним.

¹⁷Nicola Gökbuget. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. 2012. <https://ashpublications.org/blood/article/120/10/2032/30469/Outcome-of-relapsed-adult-lymphoblastic-leukemia>

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

На думку більшості пацієнтів, поточні методи лікування, які доступні пацієнтам за кошти державного бюджету, не відповідають потребам пацієнтів, так як здатні забезпечити нетривалу ремісію, в результаті чого недостатньо часу на пошук донора для проведення ТГСК.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчались:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти (старше 18 років) з рецидивуючим або рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, яким необхідна перша або друга сальваж терапія (англ. salvage therapy);

Втручання (I, intervention) - інотузумабу озогаміцин у дозуванні, рекомендованому інструкцією для медичного застосування;

Компаратор (C, comparator) - стандартна практика – хіміотерапія, схеми якої використовуються в Україні відповідно до показання, що розглядається у досьє;

Кінцеві точки (O, outcomes):

- загальна виживаність (overall survival, OS) та/або виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS);

- повна ремісія (CR)/повна ремісія з неповним гематологічним відновленням (CR/CRi);

- частка пацієнтів, які внаслідок лікування отримали ТГСК;

- профіль безпеки (особливо побічні реакції 3 ступеню та вище).

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником зазначено, що оскільки в Україні відсутні стандарти лікування пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом, проведено оцінку настанови, якою користуються клінічні фахівці в Україні при наданні медичної допомоги пацієнтам з гострим лімфобластним лейкозом, а саме: Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Гострий лімфобластний лейкоз, Версія 4. 2023 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia)¹⁸.

При аналізі даних клінічної настанови та даних клінічних фахівців заявником встановлено, що виділити якийсь один універсальний рекомендований режим хіміотерапії дуже складно, оскільки все залежить від часу, з моменту якого встановлено рецидив; попередньо використовуваної технології та індивідуальних характеристик пацієнтів і їх загального статусу та спроможністю витримати інтенсивну системну терапію. Тому, як зазначили фахівці найбільш вірогідним компаратором в Україні може бути термін «режим хіміотерапії» (бо інші, більш інноваційні технології поки що не є доступними), без виокремлення тільки однієї чіпкої схеми.

Проте, відповідно до клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Гострий лімфобластний лейкоз, Версія 4. 2023 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia) із можливих варіантів хіміотерапії, що зареєстровані на даний час в Україні, доступні за кошти державного бюджету та виділені клінічними фахівцями є такі схеми хіміотерапії:

- FLAG (цитарабін, флударабін, філграстим);

- FLAG-IDA (цитарабін, флударабін, філграстим, ідарубіцин);

- Цитарабін та мігоксантрон;

- HIDAC: високодозовий цитарабін.

Заявником також зазначено, що питання щодо найбільш широко вживаного режиму хіміотерапії є дискусійним, адже виділені схеми хіміотерапії це суб'єктивна думка лікаря, який брав участь у опитуванні, а думка лікаря займає найнижчий щабель у загальній піраміді

¹⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia, 2023
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

доказових даних по значимості їх доказовості та пов'язана із ризиком суб'єктивних суджень. Тобто, не є результатом глибокого аналізу, який би демонстрував відображення загальної практики по всій Україні. Заявник звертає увагу, що питання вибору певної схеми хіміотерапії є важливим та підкреслює прогалини як у наявності локальних даних, можливості їх збору, так і у забезпеченні доступу пацієнтів в локальних умовах до сучасних методів лікування. Адже у світі пацієнтам з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом рекомендовано або застосовувати існуючі доступні інновації, або брати участь у клінічних дослідженнях, що обумовлено стрімкістю розвитку самого захворювання, високою смертністю, та як наслідок, низькою виживаністю.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратора відповідно до настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова) та встановлено наступне:

- за даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁹ відсутні чинні клінічні протоколи та стандарти медичної допомоги для лікування дорослих пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом. В той же час, у Настанові 00328. “Гострі лейкози у дорослих” (Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd, дата останнього оновлення 2017-04-24)²⁰ зазначено, що при лікуванні гострого лімфобластного лейкозу, комбінація лікарських засобів включає кілька препаратів таких як антрациклін, вінкристин, глюкокортикоїд, метотрексат, циклофосфамід, меркаптопурин, цитарабін, етопозид, аспарагіназа;

- наразі до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі - Національний перелік)²¹ за показанням для лікування гострої лімфобластної лейкемії включені цитарабін та ідарубіцин, до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216²² включено цитарабін, флударабін, філграстим, ідарубіцин, мітоксантрон;

- за даними реальної клінічної практики в Україні, отриманими уповноваженим органом від клінічних фахівців КНП “Київська міська клінічна лікарня №9” у випадку виникнення рецидиву/рефрактерності В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу найчастіше проводиться курс хіміотерапії схемами FLAG-IDA та Hyper-CVAD, що підтвердили фахівці КНП “Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського” та додали, що у випадку лікування раннього рецидиву, окрім зазначених схем, ще використовується схема RACOP. Фахівці КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” у лікуванні пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом відмітили схеми FLAG та FLAG-IDA, в той же час спеціалісти ДП “Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук” та КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова” зазначили, що схеми FLAG та FLAG-IDA не використовуються в закладах для лікування пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом. Також фахівцями вищезазначених закладів охорони здоров'я зазначено, що лікарськими засобами для лікування гострого лімфобластного лейкозу, що фінансуються за кошти державного

¹⁹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinični-nastanovi/

²⁰ Настанова 00328. “Гострі лейкози у дорослих” (Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd, дата останнього оновлення 2017-04-24) <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3209>

²¹ Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

²² Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

бюджету є вінкристин, циклофосфамід, преднізолон, цитарабін, ідарубін, меркаптопурин, метотрексат, препарати L-аспарагінази.

Враховуючи вищезазначене, вибір компаратора, а саме режим хіміотерапії є прийнятним та обгрунтованим для визначеної цільової популяції, однак в реальній клінічній практиці, окрім визначених заявником, можуть застосовуватись також інші схеми хіміотерапії.

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

Як зазначено в досьє, пошук відбору релевантних публікацій для оцінки клінічної ефективності лікарського засобу інотузумабу озогаміцин для дорослих пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, яким необхідна перша або друга сальваж терапія (англ. salvage treatment) проводився двома незалежними експертами за 2 електронними базами даних – PubMed та Cochrane. За даними двох баз даних було виявлено 15 публікацій в PubMed та 31 публікацію в Cochrane. За результатами повнотекстової вичитки було відібрано дослідження INO-VATE (NCT01564784), що описане в 2 публікаціях:

- Hagop M Kantarjian. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016. (далі - *Kantarjian et al., 2016*)²³;

- Hagop M Kantarjian. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. 2019. (далі – *Kantarjian et al., 2019*)²⁴.

Дослідження INO-VATE (публікації *Kantarjian et al., 2016* та *Kantarjian et al., 2019*) III фази було відкритим, рандомізованим у співвідношенні 1:1, в якому пацієнти отримували інотузумабу озогаміцин або режим хіміотерапії на вибір дослідника. Режимми хіміотерапії, що підлягали вибору були: FLAG (цитарабін, флударабін, гранулоцит колонієстимулюючий фактор); цитарабін-вмісні схеми – цитарабін+мітоксантрон та HIDAC (високодозовий цитарабін).

Метою даного дослідження було порівняння ефективності та безпеки інотузумабу озогаміцину з хіміотерапією у досягненні пацієнтами з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом повної ремісії (CR)/повної ремісії з неповним гематологічним відновленням (CR/CRi), загальної виживаності (OS) та як результат, потенційної можливості проведення йому алло - ТГСК. Досліджувані лікарські засоби застосовувались як перша або друга сальваж терапія.

Критеріями включення були: пацієнти старше 18 років з рецидивуючим або рефрактерним ($\geq 5\%$ бластів у кістковому мозку на основі місцевих морфологічних аналізів) CD22-позитивним, Ph(+) або Ph(-) гострим лімфобластним лейкозом, яким необхідна перша або друга сальваж терапія.

Первинні кінцеві точки:

- повна ремісія/повна ремісія з неповним гематологічним відновленням (CR/CRi) за оцінкою комітету з визначення кінцевих точок (англ. endpoint adjudication committee). CR визначалась як наявність $< 5\%$ бластів у кістковому мозку та відсутність периферичних бластів, з гематологічним відновленням, визначеним абсолютною кількістю нейтрофілів ≥ 1000 /мкл та тромбоцитів ≥ 100000 /мкл. CRi визначався як CR, окрім результатів абсолютної кількості нейтрофілів < 1000 /мкл та/або тромбоцитів < 100000 /мкл;

- загальна виживаність визначалась як час від рандомізації до смерті з будь-яких причин.

Вторинні кінцеві точки:

²³ Hagop M Kantarjian. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53. doi: 10.1056/NEJMoa1509277. Epub 2016 Jun 12, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27292104/>

²⁴ Hagop M Kantarjian. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer. 2019 Jul 15;125(14):2474-2487. doi: 10.1002/cncr.32116. Epub 2019 Mar 28, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920645/>

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

- тривалість ремісії за оцінкою дослідників – тривалість від початку зафіксованої ремісії до прогресування захворювання (об’єктивне прогресування, рецидив, припинення лікування через погіршення здоров’я) або смерті;

- виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS) – час від рандомізації до прогресування захворювання (включаючи об’єктивне прогресування, рецидив після CR/CRi, припинення лікування через загальне погіршення стану здоров’я), початку застосування нової індукційної терапії або ТГСК після досліджуваної терапії без досягнення CR/ CRi або смерть з будь-якої причини;

- частка пацієнтів, яким було виконано ТГСК (відсоток пацієнтів, які пройшли ТГСК після лікування досліджуваними препаратами);

- частка пацієнтів з негативним MRD серед тих, хто відповів на досліджуване лікування за оцінкою комітету з визначення кінцевих точок.

326 рандомізованих пацієнтів (164 пацієнти з групи інотузумабу озогаміцину та 162 пацієнти з групи хіміотерапії) були включені до аналізу виживаності/виживаності без прогресування та склали ІТТ-популяцію (зріз даних на дату 08.03.2016). Перші 218 рандомізованих пацієнтів, які розпочали лікування (109 у кожній групі) були включені до первинного аналізу ефективності досягнення CR/CRi та склали популяцію ІТТ 218 (зріз даних на дату 02.10.2014). Популяція безпеки складала 259 пацієнтів (139 пацієнти з групи інотузумабу озогаміцину та 120 пацієнтів з групи хіміотерапії) та включала всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу (зріз даних на дату 02.10.2016).

За результатом первинної кінцевої точки, що описаний в публікації *Kantarjian et al., 2016* (пацієнти в групі інотузумабу озогаміцину отримували лікування в середньому 3 цикли (діапазон від 1 до 6), в групі хіміотерапії отримували лікування в середньому 1 цикл (діапазон від 1 до 4)) частота досягнення CR/CRi була вищою при застосуванні інотузумабу озогаміцин порівняно із застосуванням хіміотерапії: 80,7% (95% CI 72-88) проти 29,4 (95% CI 21-39); $p < 0,001$.

В обох групах більшість пацієнтів досягли CR/CRi наприкінці 1 циклу: 73% у групі інотузумабу озогаміцину та 91 % у групі хіміотерапії. Серед пацієнтів із досягнутою CR/CRi рівень негативної MRD був значно вищим при застосуванні інотузумабу озогаміцину порівняно з хіміотерапією: 78,4% (95% CI 68-87) проти 28,1% (95% CI 14-47); $p < 0,001$. Результати первинного аналізу ефективності для популяції ІТТ 218 представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати первинного аналізу ефективності для популяції ІТТ 218

Кінцева точка	Інотузумабу озогаміцин (N/n)*	Хіміотерапія (N/n)	Різниця між групами (95% CI) p - value
CR/CRi	109/88	109/32	51,4 (38,4 - 64,3) $p < 0,001$
Негативна MRD серед пацієнтів із CR/CRi	88/69	32/9	50,3 (29,9 - 70,6) $p < 0,001$
CR	109/39	109/19	18,3 (5,2 - 31,5) $p = 0,002$
Негативна MRD серед пацієнтів із CR	39/35	19/6	58,2 (31,9 - 84,4) $p < 0,001$
CRi	109/49	109/13	33,0 (20,3 - 45,8) $p < 0,001$
Негативна MRD серед пацієнтів із CRi	49/34	13/3	46,3 (16,2 - 76,4) $p = 0,004$

*N – загальна кількість пацієнтів, n – кількість пацієнтів, що зазнали впливу.

Інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

Медіана OS у групі інотузумабу озогаміцину становила 7,7 місяців проти 6,7 місяців для хіміотерапії: HR=0,77 (95% CI 0,58-1,03); p=0,04.

Серед пацієнтів, що досягли CR/CRi за оцінкою дослідників, з/без наступного проведення ТГСК медіана тривалості ремісії становила 4,6 місяці з групи інотузумабу озогаміцину проти 3,1 місяці з групи хіміотерапії: HR=0,55 (95% CI 0,31-0,96); p=0,03.

PFS була значно довшою при застосуванні інотузумабу озогаміцину порівняно із хіміотерапією: HR=0,45 (97,5% CI 0,34-0,61); p<0,001, з медіаною PFS 5,0 місяців в групі інотузумабу озогаміцину проти 1,8 місяці в групі хіміотерапії.

Більшій кількості пацієнтів проведено ТГСК в групі інотузумабу озогаміцину порівняно з хіміотерапією із статистично значущою різницею: 41% проти 11%; p<0,001.

На момент зрізу даних, що представлений в публікації *Kantarjian et al., 2019* медіана спостереження становила 29,6 місяців (діапазон 1,7-49,7 місяців). З 326 рандомізованих пацієнтів (164 пацієнти з групи інотузумабу озогаміцину та 162 пацієнти з групи хіміотерапії), які були включені до аналізу виживаності/виживаності без прогресування та склали ІТТ-популяцію на дату зрізу даних 08.03.2016 (*Kantarjian et al., 2016*), 307 пацієнтів, які отримали 1 або більше доз досліджуваних препаратів, були включені до mITT-популяції та в аналіз безпеки, з них 164 у групі інотузумабу та 143 у групі хіміотерапії на дату зрізу даних 04.01.2017 (*Kantarjian et al., 2019*). У групі інотузумабу озогаміцину порівняно з групою хіміотерапії значно вища кількість пацієнтів досягли CR/CRi, а саме 121 пацієнт із 164 (73,8%) досяг CR/CRi у групі інотузумабу озогаміцину, у групі хіміотерапії 50 пацієнтів із 143 (35%). Тривалість ремісії для пацієнтів, які досягли CR/CRi була значно довшою в групі інотузумабу озогаміцину, аніж в групі хіміотерапії: HR=0,62 (95% CI 0,42-0,91); p=0,0071; медіана склала 5,4 місяці (95% CI 4,2-7,0 місяців) проти 4,2 місяців (95% CI 2,7-5,7 місяців) відповідно.

PFS була тривалішою з статистично значущою різницею в групі інотузумабу озогаміцину аніж в групі хіміотерапії: HR=0,45 (97,5% CI 0,34-0,60); p<0,0001; медіана склала 5,0 місяців (95% CI 3,9-5,8 місяці) проти 1,7 місяців (95% CI 1,4-2,1 місяць) відповідно.

Пацієнти в групі інотузумабу озогаміцину мали нижчий ризик смерті на 25% аніж пацієнти групи хіміотерапії: HR=0,75 (97,5% CI 0,57-0,99); p=0,0105; медіана OS склала 7,7 місяців (95% CI 6,0-9,2 місяців) проти 6,2 місяців (95% CI 4,7-8,3 місяців) відповідно.

Пацієнти в групі інотузумабу озогаміцину рідше, ніж у групі хіміотерапії застосовували додаткову наступну індукційну/сальваж терапію – 56 пацієнтів (34,1 %) проти 92 (56,8 %). Пацієнти, які досягли CR/CRi в групі інотузумабу озогаміцину, рідше ніж у групі хіміотерапії застосовували ≥ 1 сальваж терапій – 35 із 121 пацієнта (28,9%) проти 32 із 50 пацієнтів (64,0%). Серед тих, хто не досяг CR/CRi ≥ 1 сальваж терапій застосовували 21 із 43 (48,8%) пацієнтів у групі інотузумабу озогаміцину та 60 із 112 (53,6%) пацієнтів у групі хіміотерапії.

Більше пацієнтів переходили до проведення ТГСК (незалежно від досягнення чи не досягнення CR/CRi) у будь-який час після досліджуваного лікування в групі інотузумабу озогаміцину, ніж у групі хіміотерапії: 79 із 164 проти 36 із 162; p<0,0001.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження INO-VATE (публікації *Kantarjian et al., 2016* та *Kantarjian et al., 2019*) за листом оцінки SIGN 50 та встановлено прийнятну методологічну якість.

Уповноважений орган зауважує, що у дослідженні INO-VATE стандартними режимами хіміотерапії були FLAG, цитарабін+мітоксантрон та HIDAC, проте відсутній режим FLAG-IDA. На додатковий запит уповноваженого органу щодо наявності доказових даних застосування інотузумабу озогаміцину порівняно з режимом FLAG-IDA, заявником зроблено припущення, що в стані до ТГСК ефективність схеми FLAG-IDA буде порівнюватись до ефективності хіміотерапії, що досліджувалась у INO-VATE. Заявником проаналізовано міжнародні джерела та встановлено, що режим FLAG має вищі показники ефективності аніж FLAG-IDA як за показником загальної виживаності, так і збільшує кількість пацієнтів з

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, які перейдуть на ТГСК (Faroog et al., 2019)²⁵. Також заявник зазначає, що відсутні прямі та непрямі порівняння інотузумабу озогаміцину та FLAG-IDA, а в настанові Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2023 не виділяються окремо режим FLAG та FLAG-IDA та обидва відносяться до загального визначення як «флударабін-вмісний режим».

Уповноваженим органом проаналізовано дослідження INO-VATE (публікації Kantarjian et al., 2016 та Kantarjian et al., 2019), що представлено в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

Враховуючи те, що пацієнти в дослідженні могли бути як Ph(+) так і Ph(-), а критерієм включення в дослідження пацієнтів з Ph(+) була стійкість як мінімум до одного ІТК, що відповідає заявленому показанню, уповноваженим органом проаналізовано результати субгрупового аналізу, за частотою CR/CRi та OS у пацієнтів із Ph(+) та Ph(-), що представлені в таблиці 2. Варто зазначити, що аналіз субгруп пацієнтів із Ph(+) та Ph(-) був проведений після 2 років спостереження (публікація Kantarjian et al., 2019) для ІТТ-популяції (164 пацієнти групи інотузумабу озогаміцину та 162 пацієнти групи хіміотерапії) та включав 142 пацієнти із Ph(-) та 22 пацієнти із Ph(+).

Таблиця 2. Результати субгрупового аналізу пацієнтів за частотою CR/CRi та OS

Ph (+)/Ph(-)	Частота CR/CRi (різниця між групами (97,5% CI) p - value)	OS (медіана, інотузумабу озогаміцин проти хіміотерапії) Hazard ratio (97,5% CI)
Ph (+) n=22	17,2 (-13,0 – 47,4) p=0,1075	8,7 місяців проти 8,4 місяці 1,17 (0,58 – 2,34)
Ph (-) n=142	48,0 (36,2 – 59,8) p<0,0001	7,4 місяці проти 5,9 місяців 0,68 (0,51 – 0,92)

Отже, за результатом аналізу порівняльної ефективності інотузумабу озогаміцину та хіміотерапії у пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, яким необхідна перша або друга сальваж терапія (публікація Kantarjian et al., 2016) встановлено, що інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею в популяції ІТТ 218 щодо частоти досягнення CR/CRi: 80,7% (95% CI 72-88) проти 29,4 (95% CI 21-39), p<0,001; тривалості ремісії за оцінкою дослідників: HR=0,55 (95% CI 0,31-0,96), p=0,03; кількості пацієнтів, яким проведено ТГСК: 41% проти 11%, p<0,001; у ІТТ-популяції інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею щодо PFS: HR=0,45 (97,5% CI 0,34-0,61), p<0,001, а також клінічну перевагу без статистично значущою різниці щодо медіани OS: HR=0,77 (95% CI 0,58-1,03), p=0,04. За результатом спостереження ≥2 років (публікація Kantarjian et al., 2019) встановлено перевагу інотузумабу озогаміцину порівняно з хіміотерапією із статистично значущою різницею в mITT-популяції щодо кількості пацієнтів, що досягли CR/CRi (73,8% проти 35%) та тривалості ремісії для пацієнтів, які досягли CR/CRi: HR=0,62 (95% CI 0,42-0,91), p=0,0071; у ІТТ-популяції інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею щодо PFS: HR=0,45 (97,5% CI 0,34-0,60), p<0,0001 та OS: HR=0,75 (97,5% CI 0,57-0,99), p= 0,0105, а також кількості пацієнтів, які перейшли до ТГСК: 79 із 164 проти 36 із 162, p<0,0001.

За результатом субгрупового аналізу пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, з Ph(+)/Ph(-) за частотою CR/CRi та OS встановлено, що у пацієнтів з Ph(-) інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею за частотою CR/CRi: 48,0 (97,5 % CI 36,2-59,8), p<0,0001 та OS: HR=0,68

²⁵<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887181/>

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

(97,5 % CI 0,51-0,92). В той же час, у пацієнтів з Ph(+) інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу за частотою CR/CRi (без статистично значущої різниці), що становила 17,2% (97,5% CI -13,0-47,4), $p=0,1075$; за оцінкою OS показник HR становив 1,17 (97,5% CI 0,58-2,34). Отже, за результатом субгрупового аналізу у пацієнтів з Ph(+)/Ph(-) встановлено наявність переваг інотузумабу озогаміцину у пацієнтів з Ph(-), проте, враховуючи відсутність стратифікації щодо каріотипу пацієнтів, широкий довірчий інтервал, пов'язаний з малою когортою пацієнтів для аналізу, а також оцінку результатів в рамках дослідницького аналізу, зробити висновки щодо наявності або відсутності переваг при застосуванні інотузумабу озогаміцину в пацієнтів з Ph(+) не є можливим.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження INO-VATE (публікації Kantarjian et al., 2016 та Kantarjian et al., 2019) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження чітко вивчає визначене клінічне питання, рандомізація у співвідношенні 1:1 була проведена за допомогою інтерактивної системи голосової відповіді, однак дослідження мало відкритий дизайн. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження, а результати представлені за усіма визначеними кінцевими точками. Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган погоджується з оцінкою методологічної якості, що встановлена заявником.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу інотузумабу озогаміцин представлено за даними дослідження INO-VATE (публікації Kantarjian et al., 2016 та Kantarjian et al., 2019) та регулярно оновлюваного звіту з безпеки (periodic safety update reports, PSUR), інформація з якого є конфіденційною.

Заявником зазначено, що дані з PSUR (дата звіту 02.03.2022) підтверджують, що профіль безпеки заявленого лікарського засобу є наразі прийнятним (а саме, користь переважає ризик) і не змінився з моменту завершення дослідження INO-VATE.

За даними дослідження INO-VATE (публікація Kantarjian et al., 2019) серйозні побічні реакції (далі - ПР) було зареєстровано у 85 пацієнтів (51,8%) з групи інотузумабу озогаміцин та у 72 пацієнтів (50,3%) із групи хіміотерапії. В обох групах лікування найчастішими ПР будь-якого ступеня були гематологічні ПР. У порівнянні з групою хіміотерапії, менше пацієнтів у групі інотузумабу озогаміцину потребували переливань тромбоцитів (64,6% проти 97,2%) і переливань еритроцитів (61,6% проти 96,5%). У 1 циклі 124 пацієнти (75,6%) у групі інотузумабу озогаміцину та 135 пацієнтів (94,4%) у групі хіміотерапії були госпіталізовані (середня тривалість перебування у госпіталі складала 12 днів для інотузумабу озогаміцину проти 26 днів для хіміотерапії).

Загалом, гепатотоксичні ПР були більш частими в групі інотузумабу озогаміцину (50,6%) аніж у групі хіміотерапії (36,4%). Венооклюзійна хвороба (veno-occlusive disease, VOD)/синдром синусоїдальної обструкції (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) зустрічалась під час або після лікування (у тому числі після ТГСК) у 23 із 164 пацієнтів (14,0%) у групі інотузумабу озогаміцину та у 3 із 143 пацієнтів (2,1%) у групі хіміотерапії. Серед тих пацієнтів, які отримали ТГСК у 18 пацієнтів із 79 у групі інотузумабу озогаміцину (22,8%) та у 3 пацієнтів із 35 пацієнтів у групі хіміотерапії (8,6%) розвинулася VOD/SOS під час лікування. При цьому, у пацієнтів до ТГСК VOD/SOS спостерігалась у 3% (5/164) у групі інотузумабу озогаміцин та 0% (0/143) у групі хіміотерапії.

Заявником представлено 2 сценарії щодо виникнення VOD/SOS після ТГСК:

1. Базовий сценарій. Відповідно до публікації Kantarjian et al., 2019 у 23% пацієнтів групи інотузумабу озогаміцин та у 9% пацієнтів у групі хіміотерапії спостерігається виникнення VOD.

2. Додатковий сценарій. Базуючись на даних публікації Kantarjian et al., 2019 та зважаючи на те, що сама трансплантація може призвести до VOD, цей показник перераховано,

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

оскільки у групі хіміотерапії до ТГСК не було випадків VOD, а після – їх сталося 9%. Зроблено припущення, що ці 9% – це був вплив ТГСК на розвиток VOD, тому після ТГСК пацієнти у групі хіміотерапії не мали пов'язаних із лікуванням VOD, тобто ПР у цьому випадку дорівнювали 0. А у групі інотузумабу озогаміцину 9% випадків, це були випадки VOD пов'язані із ТГСК, тоді розраховане значення VOD становить: $23\% - 9\% = 14\%$.

ПР, які було встановлено, як такі, що пов'язані із лікуванням (treatment-related), повідомлялись у не менш ніж 5% пацієнтів зі ступенем тяжкості ≥ 3 та включені до фармакоеконічного аналізу представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. ПР, які включено до фармакоеконічного аналізу

Побічна реакція	Інотузумабу озогаміцин, (n=164), n (%)	Хіміотерапія, (n=143), n (%)
Тромбоцитопенія	40/164 (24,4%)	70/143 (49%)
Нейтропенія	59/164 (36,0%)	54/143 (37,8%)
Анемія	20/164 (12,2%)	50/143 (35,0%)
Фебрильна нейтропенія	23/164 (14,0%)	65/143 (45,5%)
Лейкопенія	29/164 (17,7%)	36/143 (25,2%)
Лімфопенія	19/164 (11,6%)	24/143 (16,8%)
Підвищення гаммаглутамілтрансфери	8/164 (4,9%)	2/143 (1,4%)
VOD/ синдром синусоїдальної обструкції під час лікування	5/164 (3%)	0/143 (0%)
VOD/ синдром синусоїдальної обструкції після ТГСК – базовий сценарій	22,8%	8,6%
VOD/ синдром синусоїдальної обструкції після ТГСК – додатковий сценарій	Розраховано: $23\% - 9\% = 14\%$	0%

Отже, за результатом аналізу безпеки встановлено, що найбільш частими ПР, що зустрічались в обох групах лікування були гематологічні, серйозні ПР зустрічались незначно частіше у групі інотузумабу озогаміцину (51,8%) порівняно з групою хіміотерапії (50,3%). В той же час, менше пацієнтів з групи інотузумабу озогаміцину потребували переливань тромбоцитів та еритроцитів. VOD/SOS зустрічалась частіше в пацієнтів групи інотузумабу озогаміцин як до проведення ТГСК, так і після ТГСК.

З метою встановлення факторів ризику, які можуть потенційно збільшувати кількість випадків VOD, уповноваженим органом проведено аналіз характеристик пацієнтів, які отримували інотузумабу озогаміцин та у яких виникла VOD, що представлено в таблиці 4.

Таблиця 4. Характеристика пацієнтів з VOD, які отримували інотузумабу озогаміцин

Характеристики	Odds Ratio (95% CI); p - value
Вік (≥ 55 років проти < 55 років)	2,5 (0,6–11,1); p = 0,23
Донор ТГСК (іниший проти донора - родича)	5,5 (0,6–48,0); p=0,13
Попередньо ТГСК (так проти ні)	3,6 (0,7–20,0); p=0,14
Статус сальваж терапії (≥ 2 проти 1)	2,9 (0,6–12,9); p = 0,17
Захворювання печінки/гепатити в анамнезі (так проти ні)	2,5 (0,6–10,2); p=0,22

За результатом аналізу встановлено, що вищий ризик виникнення VOD у пацієнтів, які отримували інотузумабу озогаміцин асоційований з віком ≥ 55 років, проведенням ТГСК перед застосування інотузумабу озогаміцину, а також у випадку, якщо був неродинний донор, застосування інотузумабу озогаміцину як ≥ 2 сальваж терапії та з наявністю в анамнезі захворювання печінки/гепатитів.

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

Інотузумабу озогаміцин не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)**²⁶.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України інотузумабу озогаміцин не включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)²⁷.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні чинні клінічні протоколи та стандарти медичної допомоги для лікування дорослих пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом²⁸.

У досє представлені наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн** в яких згадується інотузумабу озогаміцин як лікарський засіб для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22 позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом:

1. Гострий лімфобластний лейкоз у дорослих пацієнтів: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2016. (Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)²⁹

В рекомендаціях зазначено, що головною метою лікування пацієнтів з рецидивуючим чи рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом є досягнення повної ремісії з подальшою ало-ТГСК, як терапією, що може призвести до виживання пацієнта. Пацієнтів умовно можна розділити на тих, хто зазнав рецидиву після довгого періоду ремісії (>2 років), або короткого (<2 років). У першому випадку можливе застосування повторної індукції зі стандартним індукційним режимом, що застосовувався попередньо та з яким було досягнуто довготривалої ремісії. У другому випадку (короткої ремісії або первинної рефрактерності на отримане лікування) рекомендовано негайно розглянути включення таких пацієнтів у клінічні дослідження з інноваційними технологіями.

Так, для В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу може бути розглянуте застосування або блінатумомабу або інотузумабу озогаміцин, які обидва продемонстрували себе як ефективні лікарські засоби у порівнянні зі стандартною терапією – хіміотерапією. Режимми хіміотерапії, які найбільш часто використовуються в Європі є флударабін та антрациклін-вмісні режими, наприклад, FLAG-IDA. Незважаючи на його розповсюджене використання та включення до групи «стандартного лікування» в рандомізованих контрольованих дослідженнях рецидивуючого гострого лімфобластного лейкозу, на FLAG-IDA надзвичайно мало публікацій при рецидивуючому гострому лімфобластному лейкозі. Режими лікування на основі клофарабіну, включаючи цитарабін, циклофосфамід або етопозид, також часто використовуються на основі даних про гострий лімфобластний лейкоз у дітей. Ліпосомальний вінкристин також має покази для лікування рецидивуючого гострого лімфобластного лейкозу. Щодо Ph (+) когорт, зазначено, що таким хворим слід пропонувати інгібітори тирозинкінази нового покоління, відповідно до результатів мутаційного аналізу їхніх транскриптів BCR-ABL1.

2. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Гострий лімфобластний лейкоз, Версія 4. 2023 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia)³⁰

²⁶ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

²⁷ <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zat-verdzhennja-shistnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

²⁸ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinični-nastanovi/

²⁹ ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31639-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31639-4/pdf)

³⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia, 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

В рекомендаціях зазначено, що для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, із Ph(-) рекомендовано віддавати перевагу наступним режимам системної терапії:

- блінатумомаб (спрямований на антиген CD19);
- інотузумабу озогаміцин (спрямований на антиген CD22);
- тіагенлеклеусел (спрямований на антиген CD19) (для пацієнтів віком <26 років з ≥ 2 рецидивами або рефрактерністю В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу);
- брексукабтаген аутоклітинний (спрямований на антиген CD19);

Інші рекомендовані режими системної терапії:

- інотузумабу озогаміцин + зниженні дози хіміотерапії \pm блінатумомаб (циклофосфамід, дексаметазон, вінкрисдин, чергування з метотрексатом, цитарабін);
- розширений гіпер-CVAD: гіперфракціонований циклофосфамід, посилені дози вінкристину, доксорубіцин, посилені дози дексаметазону, поліетиленгліколь; чергування з високими дозами метотрексату і цитарабіну;
- монотерапія клофарабіном або в комбінації (циклофосфамід, етопозид);
- режим MOрAD: метотрексат, вінкрисдин, поліетиленгліколь, дексаметазон; з ритуксимабом для CD20-позитивного лейкозу;
- флударабін вмісні режими:
 - FLAG-IDA: флударабін, цитарабін, гранулоцит колонієстимулюючий фактор \pm ідарубіцин;
 - FLAM: флударабін, цитарабін, мігоксантрон;
- цитарабін вмісні режими: високі дози цитарабіну, ідарубіцин, метотрексат інтратекально;
- комбіновані режими алкілаторів: етопозид, іфосфамід, мігоксантрон.

Для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, які мають Ph(+) рекомендовано застосовувати:

- інгібітори тирозинкінази, ІТК (дазатиніб, іматиніб, понатиніб, нілотиніб, бозутиніб). Інгібітори ІТК можуть також застосовуватись з іншими схемами хіміо- або імунотерапії.
- блінатумомаб \pm інгібітор тирозинкінази
- інотузумабу озогаміцин \pm інгібітор тирозинкінази
- тіагенлеклеусел (спрямований на антиген CD19) (для пацієнтів віком <26 років з ≥ 2 рецидивами або рефрактерністю В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу);
- брексукабтаген аутоклітинний (після терапії інгібіторами тирозинкінази)
- режими, що рекомендовані для пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, із Ph(-) можуть бути розглянуті для пацієнтів із Ph(+), якщо є стійкість до інгібіторів тирозинкінази.

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

Проміжне оновлення клінічної настанови ESMO щодо застосування таргетної терапії при гострому лімфобластному лейкозі, 2023. (ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia)³¹

Запровадження імунотерапії моноклональними антитілами є важливим кроком уперед для лікування дорослих і дітей з В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом. Імунотерапія може надати нові можливості для лікування В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу з дуже багатообіцяючими показниками відповіді та виживності:

³¹ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)04009-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)04009-7/fulltext)

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

- монотерапія блінатумомабом переважає стандартну хіміотерапію (клас рекомендацій IA), хоча перед початком застосування блінатумомабу слід розглянути можливість зменшення пухлинного навантаження (клас рекомендацій IVB);

- монотерапія інотузумабу озогаміцином переважає стандартну хіміотерапію (клас рекомендацій IA), і розглядати її слід переважно у пацієнтів без захворювань печінки (клас рекомендацій IVB);

- пацієнти з рецидивуючим або рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом є кандидатами на ало-ТГСК, але MRD має бути суттєво зменшена за допомогою мостової терапії.

Гострий лімфобластний лейкоз у дорослих: клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2023. (Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Alberta Health Services Cancer Guidelines)³²

За результатами двох ключових досліджень TOWER (публікація Hervé Dombret, 2019)³³ та INO-VATE (публікація Hagor M Kantarjian, 2019)³⁴ пацієнтам з рецидивуючим або рефрактерним Ph(-) гострим лімфобластним лейкозом слід застосовувати блінатумомаб або інотузумабу озогаміцин в якості сальваж терапії (англ. salvage therapy). Хоча чітких рекомендацій щодо вибору лікарського засобу не існує, зазвичай надається перевага інотузумабу озогаміцину у пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання (>50% бластних клітин кістковому мозку), що ґрунтується на основі вищих показників відповіді в цій групі пацієнтів. В пацієнтів з низьким тягарем захворювання (англ. disease burden), кому планується подальша ало-ТГСК надається перевага блінатумомабу через ризик виникнення венооклюзійних захворювань печінки/синдрому синусоїдальної обструкції при застосуванні інотузумабу озогаміцину.

Для пацієнтів, яким планується подальша ало-ТГСК, слід отримувати отримувати інотузумабу озогаміцин не більше двох циклів. Пацієнтам з ризиком розвитку венооклюзійних захворювань печінки/синдрому синусоїдальної обструкції (пацієнтам, які перебувають у ранньому періоді після ТГСК або мають вже існуючі проблеми з печінкою) може бути надана перевага хіміотерапії або блінатумомабу.

Пацієнтам з рецидивом гострого лімфобластного лейкозу Ph (+) на фоні лікування іматинібом можна проводити повторну терапію інгібіторами тирозинкінази другого покоління, наприклад, дазатиніб + хіміотерапія. При рецидиві слід провести мутаційний аналіз і, якщо виявлено мутацію T315I, застосувати понатиніб. Пацієнтів, які не відповідають на інгібітори тирозинкінази другого покоління, слід лікувати або інотузумабом, або блінатумомабом, оптимально в комбінації з понатинібом.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із гострим лімфобластним лейкозом Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2024. Management of acute lymphoblastic leukemia in adults: European Leukemia Net (ELN) recommendations from a European expert panel, 2024³⁵.

Експерти робочої групи Європейської мережі боротьби з лейкозом (ELN) виявили незадоволену потребу в рекомендаціях щодо лікування гострого лімфобластного лейкозу у дорослих від діагностики до подальшого лікування.

Інотузумабу озогаміцин був схвалений для лікування рецидивуючого/рефрактерного CD22-позитивного гострого лімфобластного лейкозу на основі рандомізованого клінічного дослідження INO-VATE. Наразі невідомо, чи може комбінація інотузумабу озогаміцину та хіміотерапії ще більше покращити результат лікування рецидивуючого/рефрактерного

³² Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Alberta Health Services Cancer Guidelines, 2023. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/ff-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf>

³³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30947585/>

³⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920645/>

³⁵ Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497124003240>

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

гострого лімфобластного лейкозу. Щоб зменшити ризик VOD, рекомендується вводити лише до 2 циклів інотузумабу озогаміцину перед ТГСК, щоб уникнути подвійних алкілаторів під час кондиціонування та суворо контролювати пацієнтів на наявність ознак VOD після ТГСК. При застосуванні інотузумабу озогаміцину рекомендується ретельний нагляд за показниками функції печінки.

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що інотузумабу озогаміцин рекомендований для лікування пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом в якості системної терапії відповідно до клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (ESMO), 2016; клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2023; проміжного оновлення клінічної настанови Європейського товариства медичної онкології (ESMO), 2023; клінічних практичних рекомендацій служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2023; рекомендацій Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2024. Для лікування пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, які мають Rh(+) рекомендовано застосування інотузумабу озогаміцином, якщо пацієнти є стійкими до інгібіторів тирозинкінази відповідно до клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (ESMO), 2016; клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2023; клінічних практичних рекомендацій служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2023. Відповідно до клінічних практичних рекомендацій служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2023 та рекомендацій Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2024 для пацієнтів, яким планується подальша ало-ТГСК, слід отримувати інотузумабу озогаміцин не більше двох циклів.

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

Для оцінки ефективності витрат застосування інотузумабу озогаміцину порівняно із хіміотерапією у дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, було використано метод «витрати-користь», в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування інотузумабу озогаміцину.

Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу «витрати-користь» був зумовлений визначеною на етапі клінічного аналізу різницею в показниках досягнення повної ремісії/повної ремісії з неповним гематологічним відновленням (CR/CRi) у пацієнтів із рецидивуючим чи рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, що досягається застосуванням інотузумабу озогаміцину, порівняно з хіміотерапією. Оскільки пацієнти, які перенесли прогресування захворювання, мають гіршу якість життя за тих, хто не перенесли прогресування захворювання (Aristides, 2015)³⁶, заявником було представлено результати лікування у роках життя, скоригованих на якість.

Заявником було проведено фармакоеконічний аналіз, в т.ч. моделювання з використанням моделі Маркова з тривалістю циклу, що становить 1 місяць, та яка включала наступні стани: стабільні пацієнти (stable state) – не мали CR/CRi без прогресування і без ТГСК; CR/CRi state - пацієнти, що досягли CR/CRi; ТГСК/пост-ТГСК (SCT/post-SCT) – пацієнти, які зайшли на трансплантацію та її їм було виконано; прогресування (progression) – зазнали прогресу захворювання; смерть (death). Цих станів пацієнти могли набути у кінці кожного циклу.

Відправною точкою у моделі був стабільний стан (stable state), саме з нього всі пацієнти розпочинали маршрут та, безпосередньо, досліджуване лікування. Зі стабільного стану «stable

³⁶Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. Health Qual Life Outcomes. 2015 Nov 16;13:181. doi: 10.1186/s12955-015-0377-3.

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

state», внаслідок розпочатого лікування, пацієнти могли досягти «CR/CRi state», зазнати прогресії (progression) або смерті (death), перейти до ТГСК або залишитись у цьому ж стані stable state без змін. Зі стану «CR/CRi state», аналогічно, пацієнти могли перейти до ТГСК, зазнати прогресії або смерті або залишитись у цьому ж стані. До ТГСК/пост-ТГСК стану «SCT/post-SCT» могли увійти пацієнти зі стабільного стану та пацієнти, які досягли CR/CRi, у цьому ж стані, як і у попередніх, пацієнти могли зазнати прогресії або смерті.

Заявником було побудовано два сценарії під час проведення фармакоеконічного моделювання з огляду на тривалість використання інотузумабу озогаміцину:

- базовий сценарій: за даними заявника, є більш потенційно реалістичним до виконання та раціональним. Пацієнти отримують лікування до моменту отримання відповіді (CR/CRi). Когорта, яка досягає відповіді, застосовує інотузумабу озогаміцин до 3 циклів і потім отримує ТГСК у момент часу досягнення ним відповіді. Саме для цієї когорти відшкодовується 3 цикли лікування, оскільки саме ця когорта є ключовою у якій інотузумабу озогаміцин максимально проявляє свою ефективність. Когорті, яка не досягає відповідь після 3 циклів (яка є незначною, згідно результатів основного дослідження) та не виявляється потенційним кандидатом на проведення ТГСК – пропонується отримувати інотузумабу озогаміцин до 6 циклів або за рахунок пацієнта, або пацієнтові пропонується найкраща підтримуюча практика – паліативне лікування, що застосовується наразі в Україні. Тобто, за цим сценарієм, держава відшкодовує 3 цикли інотузумабу озогаміцин у когорті, яка отримує ТГСК.

- додатковий сценарій: пацієнти отримують лікування до моменту отримання відповіді (CR/CRi). Когорта, яка досягає відповідь, застосовує інотузумабу озогаміцин до 3 циклів і потім отримує ТГСК у момент часу досягнення ним відповіді. Когорта, яка не досягає відповідь та не виявляється потенційним кандидатом на проведення ТГСК – отримує інотузумабу озогаміцин до 6 дозволених циклів. Максимальна кількість циклів, які отримують пацієнти за цим сценарієм складає 6 циклів. У цьому випадку, держава відшкодовує всі 6 циклів у обох когортах, і тієї, яка отримує ТГСК (3 цикли), і тієї, яка не отримує ТГСК (6 циклів).

У фармакоеконічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включені лише прямі медичні витрати.

Результати фармакоеконічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоеконічного аналізу застосування інотузумабу озогаміцину порівняно із хіміотерапією за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> інотузумабу озогаміцин. <i>Компаратор:</i> хіміотерапія (схеми FLAG (цитарабін, флударабін, філграстим), FLAG-IDA (цитарабін, флударабін, філграстим, ідарубіцин), цитарабін+мітоксантрон, H1DAC (високодозовий цитарабін)).</p> <p>Модель Маркова було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом (Ph⁺ або Ph⁻). Пацієнти з Ph⁺ гострим лімфобластним лейкозом мають бути вже стійкими до ІТК.</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p>

Інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

		<p>Часовий горизонт моделювання становить 53 роки. Початковий середній вік пацієнта становить 47 років відповідно до медіани віку пацієнтів в обох групах дослідження INO-VATE (публікація Kantarjian, 2016³⁷).</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження INO-VATE (індивідуальні дані пацієнтів (patient-level data, PLD), публікації Kantarjian, 2016³⁸, Kantarjian, 2019³⁹, I van Oostrum, 2021⁴⁰).</p> <p>Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на опублікованих у звіті “inotuzumab ozogamicin (Besponsa)” Scottish Medicines Consortium (SMC)⁴¹ даних щодо корисності, розрахованих на основі опитувальників EQ-5D з дослідження INO-VATE.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 3,91 LYG для інотузумабу озогаміцину та 1,57 LYG для хіміотерапії; ● 1,87 QALY для інотузумабу озогаміцину та 0,54 QALY для хіміотерапії. <p>Отже, за результатами економічної оцінки, у межах 53-річного часового горизонту було отримано результат у 3,91 LYG та 1,87 QALY для інотузумабу озогаміцину і 1,57 LYG та 0,54 QALY для хіміотерапії, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 2,34 LYG та 1,33 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на заявлену медичну технологію та медичну технологію порівняння разом із супровідною терапією (циторедукцією, премедикацією, профілактичними заходами, моніторингом протягом лікування); ● витрати на побічні реакції протягом лікування; ● витрати на трансплантацію та супроводжуючі заходи під час трансплантації; ● витрати на моніторинг (для пацієнтів, які не отримали трансплантацію); ● витрати на паліативне лікування. <p>Непрямі витрати в аналізі включені не були.</p> <p>Ціна інотузумабу озогаміцину, що використовується у фармакоеконічному аналізі - конфіденційна цінова пропозиція заявника, що становить ██████ грн за упаковку (порошок ліофілізований для розчину для інфузій, 0,9 мг; по 0,9 мг у</p>

³⁷ Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53. doi: 10.1056/NEJMoal509277.

³⁸ Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53. doi: 10.1056/NEJMoal509277.

³⁹ Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien SM, Jabbour E, Wang T, Liang White J, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer. 2019 Jul 15;125(14):2474-2487. doi: 10.1002/cncr.32116.

⁴⁰ van Oostrum I, Russell-Smith TA, Jakobsson M, Torup Østby J, Heeg B. Cost-Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin Compared to Standard of Care Chemotherapy for Treating Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia Patients in Norway and Sweden. Pharmacoecon Open. 2022 Jan;6(1):47-62. doi: 10.1007/s41669-021-00287-2.

⁴¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3469/inotuzumab-ozogamicin-besponsa-final-may-2018-for-website.pdf>

		<p>флакони; по 1 флакону у картонній коробці). Наразі в Україні не зареєстрована оптово-відпускна ціна на лікарський засіб інотузумабу озогаміцин.</p> <p>Витрати на інотузумабу озогаміцин у моделі розраховувались у флаконах, базуючись на їх фактичному споживанні у кожному циклі під час дослідження INO-VATE за індивідуальними даними пацієнтів (patient-level data, PLD).</p> <p>Оскільки в Україні хіміотерапія використовується у декількох схемах (FLAG, FLAG-IDA, цитарабін+міпоксантрон, HIDAC), заявником було розраховано середньозважену вартість хіміотерапії на цикл відповідно до часток застосування цих схем в Україні за даними клінічного фахівця. Ціни на лікарські засоби було отримано з бази даних Support in Market Development (SMD), обиралась найнижча ціна торговельної назви за 1 мг або мкг для оцінюваної міжнародної непатентованої назви, період зрізу - повний 2023 рік за державний кошп.</p> <p>Загальні витрати на застосування інотузумабу озогаміцину на перший цикл (1 місяць) становлять ██████ грн, а на застосування хіміотерапії на цикл (1 місяць) становлять ██████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання</p> <p>1) Результати лікування у порівнянні з хіміотерапією за базовим сценарієм (відшкодування лише до 3 циклів):</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (інотузумабу озогаміцин) на горизонт моделювання 53 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (хіміотерапія) на горизонт моделювання 53 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p> <p>2) Результати лікування у порівнянні з хіміотерапією за додатковим сценарієм (відшкодування до 6 циклів):</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (інотузумабу озогаміцин) на горизонт моделювання 53 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (хіміотерапія) на горизонт моделювання 53 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER):</p> <p>1) Результати лікування у порівнянні з хіміотерапією за базовим сценарієм (відшкодування лише до 3 циклів):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG • ██████ грн/QALY. <p>2) Результати лікування у порівнянні з хіміотерапією за додатковим сценарієм (відшкодування до 6 циклів):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG • ██████ грн/QALY.

		<p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів моделі на $\pm 10\%$, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Показник ICER був найбільш чутливим до зміни таких параметрів: середньої площі поверхні тіла, показників якості життя у пацієнтів після 2 років з моменту проведення ТГСК, числа пацієнтів без відповіді і без ТГСК та ціни інотузумабу озогаміцину. ICER/QALY для базового сценарію коливався від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.</p> <p>За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі, а також те, що інші параметри моделі мають незначний вплив на зміну ICER.</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - заявником було зроблено припущення, засноване на даних отриманих від клінічних спеціалістів, що середній час від отримання відповіді на лікування та до початку проведення трансплантації (з урахуванням періоду підготовки) складає біля 3 місяців у групі інотузумабу озогаміцину та 4 місяців у групі хіміотерапії, таким чином, у моделі відображено, що ТГСК у групі інотузумабу озогаміцину розпочиналась із 4-го циклу, а у групі хіміотерапії – з 5 циклу; - ефективність сальваж терапій на додаток до основного лікування врахували у обох групах для результату загальної виживаності (OS), який використовувався для оцінки ймовірності переходу; - у модель включено витрати на наступну сальваж хіміотерапію для 34,1% пацієнтів групи інотузумабу озогаміцину, проте для хіміотерапії витрати на наступну сальваж терапію не додавались, оскільки інноваційне лікування поки що не закуповується для цього стану в Україні. У дослідженні деякі пацієнти мали право отримувати сальваж лікування на додаток до основної терапії, у групі інотузумабу озогаміцину таке лікування отримали 34,1% пацієнтів, у групі хіміотерапії – 56,8%. У реальній практиці, додавання терапії можливо було відобразити у моделі лише у групі інотузумабу озогаміцину, бо лише хіміотерапія наразі відшкодовується державою, інноваційна ж терапія, яку отримували пацієнти у групі хіміотерапії у дослідженні – не забезпечується. Треба визнати, що застосування додаткового лікування, як у групі інотузумабу озогаміцину, так і особливо у групі хіміотерапії могло покращити результат лікування або погіршити його за рахунок розвитку додаткових побічних реакцій у обох досліджуваних групах; - під час проведення розрахунків використано припущення, що в Україні застосовується навпіл (по 50%) аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин з донорським етапом (від родинного донора) та аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин з донорським етапом; - оскільки у моделі були й такі пацієнти, які були стабільними або мали відповідь CR/CRi, але не отримали ТГСК, було виконане

		<p>припущення, що такі хворі будуть отримувати такий же довільний моніторинг, як і пацієнти, що отримали ТГСК та отримували моніторинг після 6 місяців.</p> <p>Обмеження дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none">- виконання припущення щодо отримання сальваж терапії пацієнтами, оскільки додавання терапії можливо було відобразити у вигляді витрат у моделі лише у групі інотузумабу озогаміцину. Це припущення виконане, виходячи із локальних обставин у забезпеченні таких пацієнтів в Україні. Ймовірно, справжній вплив сальваж терапій на ефект можливо відслідкувати моніторингом таких пацієнтів на локальному рівні.- значення корисності взято із основного клінічного дослідження та міжнародних джерел. Ймовірно, у реальній практиці ці значення будуть мати відхилення;- на даний час не доведений зв'язок впливу препарату на виживаність пацієнтів, яким була проведена трансплантація, і на даний час це питання містить невизначеність. Але, як зазначає заявник, головна ціль препарату – завести пацієнта у відповідь/ ремісію та стати містком до процедури трансплантації. <p>Зважаючи на зазначені невизначеності, виявлені проведеним аналізом та зважаючи на чинну нормативно-правову базу (пункт 4 Порядку укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу Постанови від 27.01.2021 № 61), заявник виявив готовність до перемовин з державним платником щодо закупівлі лікарського засобу інотузумабу озогаміцину за умовами процедури договорів керованого доступу.</p>
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, забезпечує додаткові 2,34 LYG та 1,33 QALY порівняно із хіміотерапією враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (████████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (хіміотерапію) (████████ грн) у ██████████ разів для базового сценарію заявника (відшкодування лише до 3 циклів).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, порівняно із застосуванням хіміотерапії становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) для базового сценарію заявника (відшкодування лише до 3 циклів).

Відповідно до результатів додаткового сценарію (відшкодування до 6 циклів) встановлено, що сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (████████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (хіміотерапію) (████████ грн) у ██████████ разів. За додатковим сценарієм значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для інотузумабу озогаміцину порівняно із хіміотерапією становить ██████████ грн/LYG та ██████████ грн/QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати як для базового, так і для додаткового сценарію є ██████████.

Інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴².

Варто також зазначити, що для розрахунку впливу на результати фармакоеконімічного аналізу побічної реакції “венооклюзійна хвороба/синдром синусоїдальної обструкції”, що виникає після ТГСК, заявником було використано 2 сценарії:

1) сценарій 1 (базовий): дані дослідження Kantarjian, 2019: 23% пацієнтів та 9% пацієнтів у групах інотузумабу озогаміцину та хіміотерапії будуть мати випадки венооклюзійної хвороби;

2) сценарій 2 (додатковий): базуючись на даних дослідження Kantarjian, 2019 та зважаючи на те, що сама трансплантація може призвести до виникнення венооклюзійної хвороби, цей показник був перерахований заявником. Оскільки у групі хіміотерапії до ТГСК не було випадків венооклюзійної хвороби, а після, їх сталося 9%, заявником було використано припущення, що ці 9% - це був вплив ТГСК на розвиток венооклюзійної хвороби, тому після ТГСК пацієнти у групі хіміотерапії не мали пов'язаної із лікуванням венооклюзійної хвороби, тобто, їх побічні реакції у цьому випадку дорівнювали 0. А у групі інотузумабу озогаміцину, по аналогії, 9% випадків, це були випадки венооклюзійної хвороби пов'язані із ТГСК, тоді розраховане значення венооклюзійної хвороби було розраховано наступним чином: $23\% - 9\% = 14\%$.

Використання другого (додаткового) сценарію призведе до того, що значення показника ICER становитиме [REDACTED] грн/QALY та не призведе до зміни статусу технології з позиції ефективності витрат.

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

1. Для побудови фармакоеконімічної моделі та розрахунку витрат на медичну технологію порівняння (хіміотерапію) заявником було використано розподіл схем хіміотерапії відповідно до даних експертної думки клінічного фахівця. Відсотковий розподіл схем виглядає наступним чином:

- FLAG: 30%;
- FLAG-IDA для тих, хто не досягнув “CR/CRi” на попередньому етапі терапії: 50%;
- FLAG-IDA для тих, хто досягнув “CR/CRi” на попередньому етапі терапії: 3%;
- цитарабін+мітоксантрон: 7%;
- HIDAC: 10%;
- Hyper-CVAD: 0%.

При цьому в клінічному розділі досьє надано 2 публікації дослідження INO-VATE, де пацієнти групи стандартної терапії отримували одну з трьох схем: FLAG, цитарабін+мітоксантрон, HIDAC, тобто у дослідженні INO-VATE відсутня схема FLAG-IDA. Заявником було прирівняно ефект FLAG-IDA до ефекту хіміотерапії, що досліджувалась у INO-VATE. Крім того, заявник зазначає, що існують літературні дані, які показують, що режим FLAG перевершує ефект FLAG-IDA як за показником виживаності, так і значення щодо заведення пацієнтів з рецидивуючими чи рефрактерними формами гострого лімфобластного лейкозу на ТГСК (Muhamad Umer Farooq, 2019). Заявник зазначає, що прирівнявши ефекти FLAG і FLAG-IDA, він завищив ефект FLAG-IDA для досліджуваної популяції та ще й врахував вищі витрати на згаданий режим у моделі, а також наголошує, що на даний час відсутні як обсерваційні дані, так і непрямі порівняння, які б порівнювали FLAG-IDA з інотузумабу озогаміцином. За даними заявника, низька частота/розповсюдженість захворювання не дозволяє та робить недоцільним проведення статистично потужних порівнянь між даними технологіями і саме тому у настанові NCCN 2023 не виділяються окремо режим FLAG та FLAG-IDA, а обидва відносяться до загального визначення як “флударабін-вмісного режиму”.

⁴² <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

В той же час, при проведенні верифікації за результатами опитування клінічних фахівців, уповноваженим органом встановлено, що схемою хіміотерапії, яка часто використовується, також є схема *Нурер-CVAD* (циклофосфамід, вінкристин, доксорубіцин, дексаметазон). Варто зауважити, що всі МНН, які входять до схеми *Нурер-CVAD* включені до Національного переліку за показанням для лікування гострої лімфобластної лейкемії та переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216, в розділі “Препарати для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих”.

Варто зазначити, що навіть з огляду на наявність можливості змінити відсотковий розподіл найбільш застосовуваних схем хіміотерапії у фармакоекономічній моделі відповідно до даних локальної клінічної практики та врахування витрат на схеми хіміотерапії, що відрізняються від представлених заявником, наразі неможливо оцінити, чи відрізняється ефективність схеми *Нурер-CVAD* від схем хіміотерапії, що оцінювались у дослідженні *INO-VATE*.

Таким чином, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що застосування інотузумабу озогаміцину є більш ефективним та більш витратним, ніж застосування хіміотерапії для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом. Проте існує певна невизначеність щодо схем хіміотерапії, які використовуються у реальній клінічній практиці в Україні, їх ефективності та вартості, що може призвести до зміни показника *ICER*, проте не призведе до зміни статусу технології з позиції ефективності витрат (██████████).

З огляду на те, що фармакоекономічний аналіз ґрунтується на індивідуальних даних пацієнтів (*patient-level data, PLD*) з дослідження *INO-VATE*, де максимальна тривалість лікування інотузумабу озогаміцином становила 6 циклів, результати щодо ефективності та безпеки перенесено в модель незалежно від кількості отриманих циклів інотузумабу озогаміцину пацієнтами (загалом, до 6 циклів, без представлення результатів для підгруп, що отримували лікування лише до 3 циклів). Таким чином, з огляду на неможливість виокремлення даних щодо клінічної ефективності інотузумабу озогаміцину виключно у пацієнтів, що отримували до 3 циклів лікування, базовий сценарій заявника (обмеження витрат на інотузумабу озогаміцин з перспективи держави лише до 3 циклів лікування) створює певну невизначеність щодо результатів клінічної ефективності виключно для категорії пацієнтів, у яких спостерігається відповідь на лікування протягом 3 циклів.

2. Заявником серед обмежень фармакоекономічного аналізу зазначено, що у модель включено витрати на наступну сальваж хіміотерапію для 34,1% пацієнтів групи інотузумабу озогаміцину, проте для хіміотерапії витрати на наступну сальваж терапію не додавались, оскільки інноваційне лікування поки що не закуповується для цього стану в Україні. Крім того, заявник вказує, що у реальній практиці, додавання терапії можливо було відобразити у моделі лише у групі інотузумабу озогаміцину, бо лише хіміотерапія наразі відшкодовується державою, інноваційна ж терапія, яку отримували пацієнти у групі хіміотерапії у дослідженні – не забезпечується.

Варто зазначити, що відповідно до дослідження *INO-VATE* 34,1% пацієнтів у групі інотузумабу озогаміцину отримували будь-яку наступну сальваж терапію, але з них лише 31,7% отримували наступну хіміотерапію, інші ж пацієнти отримували блінатумумаб (6,1%), *CAR-T* (1,2%), фактори росту (3%), стероїди (12,2%) та іншу терапію. У групі хіміотерапії 56,8% пацієнтів отримували будь-яку наступну сальваж терапію, проте з них 46,3% пацієнтів отримували наступну хіміотерапію, інші ж пацієнти отримували блінатумумаб (12,3%), *CAR-T* (1,2%), фактори росту (3%), інотузумабу озогаміцин (5,6%), стероїди (20,4%) та іншу

Інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

терапію. Таким чином, заявником некоректно обрано відсоток пацієнтів, що отримують наступну сальваж хіміотерапію після застосування інотузумабу озогаміцину, а також не враховано витрати на пацієнтів, які після застосування хіміотерапії отримують наступну іншу сальваж хіміотерапію, яких у клінічному дослідженні була більшість. Крім того, з огляду на те, що у наступній лінії сальваж терапії як у групі інотузумабу озогаміцину, так і у групі хіміотерапії були також і інноваційні лікарські засоби, які наразі не зареєстровані в Україні та не закуповуються за державний кошт, використання індивідуальних даних пацієнтів у моделі могло вплинути на результат лікування у обох досліджуваних групах.

Якщо не враховувати у фармакоекономічній моделі витрати на наступну лінію сальваж терапії для урівняння підходів до розрахунку витрат на заявлений лікарський засіб та компаратор, показник ICER становитиме ██████████ грн/QALY (відшкодування лише до 3 циклів) та ██████████ грн/QALY (відшкодування до 6 циклів), тобто витрати на інотузумабу озогаміцину залишаться ██████████ порівняно із хіміотерапією.

Варто зазначити, що за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності застосування інотузумабу озогаміцину у підгрупі пацієнтів із Ph+ рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом зробити висновки щодо наявності переваг при застосуванні інотузумабу озогаміцину саме для цієї підгрупи не є можливим. Проте у зв'язку із використанням у фармакоекономічному аналізі індивідуальних даних пацієнтів (patient-level data, PLD) з дослідження INO-VATE для всіх пацієнтів із дослідження (тобто як Ph-, так і Ph+), неможливо зробити висновок щодо економічної доцільності застосування інотузумабу озогаміцину виключно у підгрупі пацієнтів із Ph+. Зважаючи на те, що порівняльна клінічна ефективність інотузумабу озогаміцину є вищою у підгрупі пацієнтів із Ph- рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, можна припустити, що показник ICER для цієї підгрупи пацієнтів буде нижчим, ніж для загальної популяції пацієнтів із дослідження (Ph- та Ph+). Проте, наразі неможливо зробити висновок щодо кількісної та якісної характеристики показників ICER для підгруп пацієнтів, залежно від статусу Ph- або Ph+.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування інотузумабу озогаміцину порівняно із застосуванням хіміотерапії на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, за двома новими сценаріями - за умови відшкодування тільки до 3 циклів лікування інотузумабу озогаміцином (базовий сценарій при проведенні фармакоекономічного аналізу - новий сценарій 1) та відшкодування до 6 циклів лікування (додатковий сценарій - новий сценарій 2).

Заявником було побудовано сценарій повного переходу цільової когорти пацієнтів до застосування інотузумабу озогаміцину. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до проведеного регресійного аналізу прогнозу кількості дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, в Україні орієнтовна кількість нових пацієнтів, яким може бути показане застосування інотузумабу озогаміцину, за розрахунками заявника буде становити 42 пацієнти у кожен із п'яти років аналізу.

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.

Заявником використано припущення, що нові пацієнти, які потребуватимуть лікування, будуть звертатися до лікаря впродовж кожного року поступово - рівномірно протягом чотирьох

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

кварталів (1/4 всіх пацієнтів лікуватиметься увесь рік, 1/4 протягом трьох кварталів поточного року і один квартал наступного, 1/4 протягом двох кварталів поточного року і два квартали наступного і 1/4 лише один квартал поточного року і 4 квартали наступного року).

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування інотузумабу озогаміцину порівняно із застосуванням хіміотерапії за базовим сценарієм (відшкодування лише до 3 циклів)

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	42	42	42	42	42
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують хіміотерапію	42	42	42	42	42
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати інотузумабу озогаміцин	0	0	0	0	0
Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор - хіміотерапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати інотузумабу озогаміцин	42	42	42	42	42
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без інотузумабу озогаміцину, грн	■	■	■	■	■

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

Новий сценарій 1 – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом - інотузумабу озогаміцином, грн	████████	████████	████████	████████	████████
- з них витрати на інотузумабу озогаміцин, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм повного переходу на інотузумабу озогаміцин встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні інотузумабу озогаміцину, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. 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 повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування інотузумабу озогаміцину (“новий сценарій”) вплив на бюджет інотузумабу озогаміцину буде ██████████ у всі роки аналізу.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування інотузумабу озогаміцину порівняно із застосуванням хіміотерапії за додатковим сценарієм (відшкодування до 6 циклів)

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	42	42	42	42	42
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують хіміотерапію	42	42	42	42	42
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати інотузумабу озогаміцин	0	0	0	0	0
Новий сценарій 2 – з втручанням: кількість	0	0	0	0	0

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

пацієнтів, які використовують компаратор - хіміотерапію					
Новий сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати інотузумабу озогаміцин	42	42	42	42	42
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без інотузумабу озогаміцину, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій 2 – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом - інотузумабу озогаміцином, грн	████████	████████	████████	████████	████████
- з них витрати на інотузумабу озогаміцин, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм повного переходу на інотузумабу озогаміцин встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні інотузумабу озогаміцину, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. 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 повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування інотузумабу озогаміцину (“новий сценарій”) вплив на бюджет інотузумабу озогаміцину буде ██████████ у всі роки аналізу.

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

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, також впливають на результати аналізу впливу на бюджет. Таким чином, невизначеність щодо реальної клінічної практики застосування схем хіміотерапії для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, а також неможливість зробити висновки щодо клінічної ефективності та економічної доцільності застосування інотузумабу озогаміцин саме в популяції пацієнтів з Ph+ рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом впливає на невизначеність впливу на бюджет та, відповідно, ступеня додаткового впливу на бюджет інотузумабу озогаміцину.

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

Для визначеної у досьє цільової популяції обраний компаратор є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Інформація щодо наявності переваг ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу в порівнянні з хіміотерапією у пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом надана коректно та представлена у досьє за даними рандомізованого, відкритого дослідження 3 фази INO-VATE (публікації *Kantarjian et al., 2016* та *Kantarjian et al., 2019*). Уповноважений орган погоджується із заявником, що за результатами представленими в публікації *Kantarjian et al., 2016* інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею щодо частоти досягнення CR/CRi ($p < 0,001$); за оцінкою OS ($p = 0,04$); за результатом PFS ($p < 0,001$), а також щодо кількості пацієнтів, яким після лікування проведено ТГСК ($p < 0,001$). На момент останнього зрізу даних, що представлений в публікації *Kantarjian et al., 2019* заявником встановлено наявність клінічних переваг інотузумабу озогаміцину порівняно з хіміотерапією щодо частоти досягнення CR/CRi (73,8% пацієнтів проти 35%); тривалості ремісії для пацієнтів, які досягли CR/CRi ($p = 0,0071$); результату PFS ($p < 0,0001$); ризику виникнення смерті ($p = 0,0105$); переходу до проведення ТГСК ($p < 0,0001$).

Щодо порівняльної безпеки (публікація *Kantarjian et al., 2019*), заявником зазначено, що гепатотоксичні ПР були більш частими в групі інотузумабу озогаміцину ніж у групі хіміотерапії (50,6% проти 36,4%). Один із ризиків, який поки що остаточно складно пов'язати лише з прийомом інотузумабу озогаміцину, це VOD, який можна зменшити, не застосовуючи для кондиціонування алкіл-вмісні схеми у пацієнтів, які у поєднанні з інотузумабу озогаміцином можуть підвищити даний ризик.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування інотузумабу озогаміцину, що представлена у досьє, є орієнтовною через невизначеність кількості дорослих пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом віком 18-19 років, а також відсутність даних щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть проведення ТГСК.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування інотузумабу озогаміцину має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно з хіміотерапією, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER [REDACTED], а тому витрати на інотузумабу озогаміцин є [REDACTED] порівняно з хіміотерапією, що також є коректним ([REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) для базового сценарію заявника (відшкодування лише до 3 циклів) та [REDACTED] грн/QALY (відшкодування до 6 циклів лікування)).

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування інотузумабу озогаміцину є більш витратним, ніж хіміотерапія, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет може коливатись від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн за базовим сценарієм відшкодування лише 3 курсів лікування, а за додатковим сценарієм відшкодування до 6 курсів лікування - від

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

█ грн до █ грн при повному переході на інотузумабу озогаміцин. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при переході на інотузумабу озогаміцин вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде █ у всі роки аналізу незалежно від сценарію, що розглядається (відшкодування до 3 або до 6 циклів лікування).

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу інотузумабу озогаміцин щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків лікарських засобів (номенклатур, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів за показанням: лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази.

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 результатом дослідження INO-VATE (публікації *Kantarjian et al., 2016 та Kantarjian et al., 2019*), метою якого було порівняння ефективності та безпеки інотузумабу озогаміцину з хіміотерапією у досягненні пацієнтами з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом повної ремісії/повної ремісії з неповним гематологічним відновленням, загальної виживаності та як результат, потенційної можливості проведення йому алло-трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, встановлено, що інотузумабу озогаміцин (результати представлені в публікації *Kantarjian et al., 2016*) мав клінічні переваги щодо частоти досягнення повної ремісії/повної ремісії з неповним гематологічним відновленням, різниця між групами склала 51,4 % (95% CI 38,4-64,3), $p < 0,001$; частоти досягнення повної ремісії, різниця між групами – 18,3% (95% CI 5,2-31,5), $p = 0,002$, а також частоти досягнення повної ремісії з неповним гематологічним відновленням, різниця між групами – 33,0% (95% CI 20,3 – 45,8), $p < 0,001$ та кількості пацієнтів, яким проведено після лікування трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин: 41% проти 11%, $p < 0,001$ (популяція ITT 218). Інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу щодо зниження ризику смерті порівняно з хіміотерапією HR=0,77 (95% CI 0,58-1,03), $p = 0,04$; досягнення виживаності без прогресування HR=0,45 (97,5% CI 0,34-0,61), $p < 0,001$ (ITT-популяція). На момент останнього зрізу даних на дату 04.01.2017, що

представлений в публікації *Kantarjian et al., 2019*, продемонстровано наявність клінічних переваг інотузумабу озогаміцину щодо частоти досягнення CR/CRi (73,8% пацієнтів проти 35%), тривалості ремісії для пацієнтів, які досягли CR/CRi HR=0,62 (95% CI 0,42-0,91), p=0,0071; результату виживаності без прогресування HR=0,45 (97,5% CI 0,34-0,60), p<0,0001; загальної виживаності HR=0,75 (97,5% CI 0,57-0,99), p=0,0105 та переходу до проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (48,2% проти 22,2%), p<0,0001. За результатом субгрупового аналізу пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, з Ph(+)/Ph(-) за частотою CR/CRi та OS встановлено, що у пацієнтів з Ph(-) інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею за частотою CR/CRi: 48,0 (97,5 % CI 36,2-59,8), p<0,0001 та OS: HR=0,68 (97,5 % CI 0,51-0,92). В той же час, у пацієнтів з Ph(+) інотузумабу озогаміцин продемонстрував клінічну перевагу за частотою CR/CRi (без статистично значущої різниці), що становила 17,2 (97,5% CI -13,0-47,4), p=0,1075, результат OS становив: HR=1,17 (97,5% CI 0,58-2,34). Проте, враховуючи відсутність стратифікації щодо каріотипу пацієнтів, широкий довірчий інтервал, пов'язаний з малою когортою пацієнтів для аналізу, а також оцінку результатів в рамках дослідницького аналізу, зробити висновки щодо наявності переваг при застосуванні інотузумабу озогаміцину в пацієнтів з Ph(+) не є можливим.

За результатом аналізу безпеки (публікація *Kantarjian et al., 2019*) встановлено, що як при застосуванні інотузумабу озогаміцину, так і хіміотерапії найчастішими побічними реакціями були гематологічні, проте кількість пацієнтів, які потребували переливання тромбоцитів та еритроцитів внаслідок побічних реакцій була меншою в групі інотузумабу озогаміцину порівняно з групою пацієнтів, які отримували хіміотерапію. Венооклюзійна хвороба/синдром синусоїдальної обструкції зустрічалась під час або після лікування (у тому числі після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин) у 14,0% пацієнтів у групі інотузумабу озогаміцину та у 2,1% у групі хіміотерапії. Серед тих пацієнтів, які отримали трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин у 18 пацієнтів із 79 у групі інотузумабу озогаміцину (22,8%) та у 3 пацієнтів із 35 пацієнтів у групі хіміотерапії (8,6%) розвинулася венооклюзійна хвороба/синдром синусоїдальної обструкції під час лікування. При цьому у пацієнтів до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин венооклюзійна хвороба спостерігалась у 3% пацієнтів у групі інотузумабу озогаміцин та 0% у групі хіміотерапії.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, забезпечує додаткові 2,34 додані роки життя (LYG) та 1,33 додані роки життя, скориговані на якість (QALY) порівняно із хіміотерапією враховуючи дисконтування, а додаткові витрати становлять ██████ грн протягом 53-річного часового горизонту для базового сценарію заявника (відшкодування лише до 3 циклів) та ██████ грн відповідно до результатів додаткового сценарію (відшкодування до 6 циклів). Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом становить ██████ грн/LYG та ██████ грн/QALY для базового сценарію заявника (відшкодування лише 3 циклів), а для додаткового сценарію відшкодування до 6 циклів лікування - ██████ грн/LYG та ██████ грн/QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати як для базового, так і для додаткового сценарію є ██████. У зв'язку із використанням у фармакоеконімічному аналізі індивідуальних даних пацієнтів (patient-level data, PLD) з дослідження INO-VATE для всіх пацієнтів із дослідження (тобто як Ph-, так і Ph+), неможливо зробити висновок щодо економічної доцільності застосування інотузумабу озогаміцину виключно у підгрупі пацієнтів із Ph+.

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

Відповідно до розрахунків заявника застосування інотузумабу озогаміцину пов'язане з вищими витратами порівняно із застосуванням хіміотерапії - додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на застосування інотузумабу озогаміцину коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED], а за додатковим сценарієм відшкодування до 6 курсів лікування - від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при переході на інотузумабу озогаміцин вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде [REDACTED] у всі роки аналізу незалежно від сценарію, що розглядається.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення інотузумабу озогаміцину до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування інотузумабу озогаміцину для лікування пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом (клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO), 2016; клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2023; проміжне оновлення клінічної настанови Європейського товариства медичної онкології (ESMO), 2023; клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2023; рекомендації Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2024.) Для лікування пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, які мають Ph(+) рекомендовано застосування інотузумабу озогаміцином, якщо пацієнти є стійкими до інгібіторів тирозинкінази відповідно до клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (ESMO), 2016; клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2023; клінічних практичних рекомендацій служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2023. Відповідно до клінічних практичних рекомендацій служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2023 та рекомендацій Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2024 для пацієнтів, яким планується подальша ало-трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, слід отримувати інотузумабу озогаміцин не більше двох циклів.

- за результатом спостереження ≥ 2 років (публікація *Kantarjian et al., 2019*) підтверджено, що інотузумабу озогаміцину продемонстрував клінічні переваги порівняно з хіміотерапією із статистично значущою різницею щодо кількості пацієнтів, що досягли CR/CRi (73,8% проти 35%) та тривалості ремісії для пацієнтів, які досягли CR/CRi: HR=0,62 (95% CI 0,42-0,91), $p=0,0071$; PFS: HR=0,45 (97,5% CI 0,34-0,60), $p<0,0001$; OS: HR=0,75 (97,5% CI 0,57-0,99), $p=0,0105$, а також кількості пацієнтів, які перейшли до ТГСК: 79 із 164 проти 36 із 162, $p<0,0001$. Також уповноваженим органом встановлено наявність переваг інотузумабу озогаміцину у підгрупі пацієнтів з Ph(-), проте зробити висновки щодо наявності переваг при застосуванні інотузумабу озогаміцину в пацієнтів з Ph(+) не є можливим.

- за результатом оцінки профілю безпеки встановлено, що при застосуванні інотузумабу озогаміцину та хіміотерапії найбільш частими побічними реакціями були гематологічні, проте кількість пацієнтів, які потребували переливання тромбоцитів та еритроцитів була меншою в групі інотузумабу озогаміцину порівняно з групою пацієнтів, які отримували хіміотерапію. Венооклюзійна хвороба/синдром синусоїдальної обструкції зустрічалась під час або після лікування (у тому числі після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин) частіше в групі пацієнтів, що отримували інотузумабу озогаміцин. При цьому факторами ризику був вік ≥ 55 років, проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин перед застосування

Інотузумабу озогаміцину для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

інотузумабу озогаміцину та із залученням неродинного донора для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, застосування інотузумабу озогаміцину як ≥ 2 сальваж терапії та наявність в анамнезі захворювання печінки/гепатитів.

- якість доказових даних (прийнятна);
- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні інотузумабу озогаміцину порівняно з хіміотерапією для всіх пацієнтів із дослідження (тобто як Ph-, так і Ph+) показали, що витрати на інотузумабу озогаміцину є [REDACTED] відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER ([REDACTED] грн/QALY для базового сценарію заявника (відшкодування лише 3 циклів) та [REDACTED] грн/QALY для сценарію відшкодування до 6 циклів лікування) [REDACTED]; у зв'язку із використанням у фармакоекономічному аналізі індивідуальних даних пацієнтів (patient-level data, PLD) з дослідження INO-VATE для всіх пацієнтів із дослідження (тобто як Ph-, так і Ph+), неможливо зробити висновок щодо економічної доцільності застосування інотузумабу озогаміцину виключно у підгрупі пацієнтів із Ph+ рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при повному переході на застосування інотузумабу озогаміцину коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] за сценарієм відшкодування до 3 циклів лікування, а за сценарієм відшкодування до 6 циклів лікування - від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при переході на інотузумабу озогаміцину вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде [REDACTED] у всі роки аналізу незалежно від сценарію, що розглядається;

- за розрахунками заявника кількість пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним CD22 В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом в Україні для першого та наступних років становить 42 пацієнти щорічно. Однак кількість пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб є орієнтовною через невизначеність кількості дорослих пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом віком 18-19 років, а також кількості пацієнтів, які потребуватимуть проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки" визначено, що онкологічні захворювання, а також трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я);

- генеричні лікарські засоби на ринку України відсутні;

- організаційною умовою забезпечення інотузумабу озогаміцину є наявність необхідної інфраструктури для збільшення кількості проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин; для визначення каріотипу пацієнтів (Ph+/Ph-) необхідне проведення цитогенетичного аналізу флуоресцентної гібридизації in situ (FISH).

Враховуючи наявність доказових даних щодо клінічної ефективності інотузумабу озогаміцину порівняно з хіміотерапією для заявленої популяції, проте певну невизначеність щодо очікуваного ступеня клінічної користі інотузумабу озогаміцину при лікуванні пацієнтів визначеної у досє цільової популяції, а саме щодо діючої практики схем хіміотерапії, що застосовуються в локальній клінічній практиці в Україні, їх ефективності та вартості, невизначеність щодо клінічної ефективності та безпеки у пацієнтів з Ph+ рецидивуючим/рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, а також враховуючи [REDACTED], рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу інотузумабу озогаміцину (порошок ліофілізований для розчину для інфузій, 0,9 мг; по 0,9 мг у

Інотузумабу озогаміцин для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом; якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази, 24.09.2024

флакони; по 1 флакону у картонній коробці) для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним CD22-позитивним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом (якщо пацієнти мають Філадельфія позитивну хромосому рецидивуючого або рефрактерного В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, вони мають бути вже стійкими, як мінімум до одного інгібітору тирозинкінази) з подальшим моніторингом даних щодо кількості пацієнтів, збором і аналізом даних щодо ефективності та безпеки інотузумабу озогаміцину у пацієнтів як Ph+, так і Ph- в реальній клінічній практиці в Україні.



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.