

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**пембролізумаб**

*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 аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.*

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 12.05.2026.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 12.05.2026 р. в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

Кітруда – концентрат для розчину для інфузій, 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу; по 1 флакону з препаратом в картонній коробці;

**Заявник:** Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ.

**Виробник:** МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу), Ірландія (виробник нерозфасованої продукції, контроль якості та тестування стабільності, первинне пакування); МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Брінні), Ірландія (контроль якості та тестування стабільності); Н.В. Органон, Нідерланди (контроль якості та тестування стабільності готового лікарського засобу, виключаючи тестування активності ELISA (активність та ідентифікація)); Нувісан ГмбХ, Німеччина (тестування стабільності: тестування цілісності закриття контейнеру); МСД Біотек Б.В., Нідерланди (контроль якості та тестування стабільності готового лікарського засобу); МСД Біотек Б.В., Нідерланди (контроль якості та тестування стабільності готового лікарського засобу, виключаючи тестування активності ELISA (активність та ідентифікація)); Органон Хейст бв, Бельгія або Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди (вторинне пакування та маркування, дозвіл на випуск серії).

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

Кітруда®/KEYTRUDA®

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

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

Пембролізумаб/Pembrolizumab

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

*діюча речовина:* пембролізумаб; pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу.

*допоміжні речовини:* L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій.

**5) форма випуску:**

Концентрат для розчину для інфузій. 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу; по 1 флакону з препаратом в картонній коробці;

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Тільки кваліфіковані лікарі, що мають досвід лікування раку, повинні призначати і контролювати лікування.

**Спосіб введення:** вводити розведений розчин внутрішньовенно протягом 30 хвилин, використовуючи інфузійну систему, що містить стерильний, апірогенний, з низьким рівнем зв'язування білків, прохідний або розширюваний фільтр від 0,2 до 5 мікрон. Не вводити одночасно через одну й ту ж інфузійну систему інші лікарські засоби.

**Рекомендована доза:** 200 мг/400 мг.

**Частота застосування:** кожні 3 тижні/кожні 6 тижнів.

**Тривалість/час лікування:**

*Неоад'ювантна терапія* у поєднанні з хіміотерапією протягом 24 тижнів (8 доз по 200 мг кожні 3 тижні або 4 дози по 400 мг кожні 6 тижнів) або до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності з подальшою *ад'ювантною монотерапією* до 27 тижнів (9 доз по 200 мг кожні 3 тижні або 5 доз по 400 мг кожні 6 тижнів), або до рецидиву захворювання, або до неприйнятної токсичності.

Пацієнти, у яких спостерігається прогресування захворювання або неприйнятна токсичність, пов'язані з лікарським засобом Кітруда під час неоад'ювантної терапії в поєднанні з хіміотерапією, не повинні отримувати ад'ювантну монотерапію лікарським засобом Кітруда.

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

Кітруда, концентрат для розчину для інфузій. 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу; по 1 флакону з препаратом в картонній коробці. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення з 02.07.2022 по 02.07.2027.

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

Пембролізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, що блокує взаємодію між рецептором програмованої смерті клітин-1 (PD-1) та його лігандами PD-L1 і PD-L2. Зв'язування PD-1 ліганду (PD-L1 і PD-L2) із рецептором PD-1, що міститься у Т-клітинах, інгібує проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів. Активізація PD-1 ліганду відбувається у деяких пухлинах і передача сигналів цим шляхом може сприяти гальмуванню активного Т-лімфоцитарного контролю пухлин. Пембролізумаб є моноклональним антитілом, що зв'язує PD-1 рецептори і блокує їх взаємодію з PD-L1 і PD-L2, запускаючи інгібування імунної відповіді, опосередкованої PD-1, включаючи протипухлинну імунну відповідь.

Фармакотерапевтична група: Протипухлинні засоби. Моноклональні антитіла. Інгібітори PD-1/PDL-1 (білок програмованої смерті клітин 1/ліганд смерті 1). Пембролізумаб. Код АТХ L01FF02.

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

Лікування дорослих пацієнток з тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC, далі – ТНПГЗ) ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання.

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

**Тричі негативний рак грудної залози**

Лікарський засіб Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з ТНПГЗ (triple-negative breast cancer, TNBC) ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання.

Інші показання заявленого лікарського засобу – лікування місцево рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного TNBC, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ), що підтверджено валідованим тестом; меланоми; недрібноклітинного раку легень; плоскоклітинного раку голови та ший; класичної лімфоми Ходжкіна; первинної медіастинальної В-крупноклітинної лімфоми; уrogenітального раку; раку з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації; раку шлунку; езофагеального раку; раку шийки матки; гепатоцелюлярної карциноми; раку жовчовивідних шляхів; карциноми клітин Меркеля; нирково-клітинного раку; карциноми ендометрія; раку з високим мутаційним навантаженням пухлини; плоскоклітинної карциноми шкіри, класичної лімфоми Ходжкіна у дорослих та первинної медіастинальної В-крупноклітинної лімфоми у дорослих (додаткова схема дозування 400 мг кожні 6 тижнів) – представлені в інструкції для медичного застосування на сайті Державного реєстру лікарських засобів<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> <http://www.drlez.com.ua>

**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:**

Згідно з досьє, пріоритетність лікування стану, що вивчається, підтверджується тим, що лікування онкологічних захворювань входить до переліку пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки, відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки”<sup>3</sup>.

Уповноважений орган зазначає, що відповідно до нового наказу Міністерства охорони здоров'я України від 30 грудня 2025 року № 1976 “Пріоритетні напрями розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки”, першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики та лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних, із застосуванням сучасних скринінгових програм та забезпеченням доступу до сучасних методів лікування залишається одним із пріоритетних напрямів у 2026-2028 роках<sup>4</sup>.

Уповноважений орган підкреслює, що пріоритетність лікування зазначеного стану також підтверджується постановою Кабінету Міністрів України (далі – КМУ) від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” зі змінами та доповненнями<sup>5</sup>, в якій передбачено напрям закупівель “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих”.

Відповідно до Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року (далі – Національна стратегія), що схвалена розпорядженням КМУ від 02.08.2024 № 730-р<sup>6</sup>, одним із завдань, що спрямовані на досягнення стратегічних цілей Національної стратегії є забезпечення населення якісними медичними послугами із діагностики та лікування онкозахворювань шляхом оновлення медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам із онкозахворюваннями та удосконалення клінічних маршрутів пацієнтів із онкозахворюваннями.

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

**1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, РГЗ є найбільш поширеним злоякісним новоутворенням серед жіночого населення у світі. У 2022 році було зареєстровано понад 2,3 млн нових випадків цього захворювання. За оцінками, протягом життя РГЗ розвивається приблизно у кожній дванадцятій жінки. РГЗ залишається

<sup>3</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

<sup>4</sup> Пріоритетні напрями розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки

<sup>5</sup> 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>

<sup>6</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/730-2024-%D1%80#Text>

однією з провідних причин смертності жінок від онкологічних захворювань: у 2022 році від нього померли близько 670 тис. жінок. При цьому найбільший тягар захворюваності та смертності припадає на країни з низьким та середнім рівнем доходу<sup>7</sup>.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України (далі – НКРУ), у 2024 році в Україні було зареєстровано 12 207 нових випадків раку грудної залози, з яких 12 113 – у жінок та 94 – у чоловіків. Смертність від цього захворювання становила 3 731 особи, із них 3 699 жінок і 32 чоловіків (без урахування даних Донецької та Луганської областей і Автономної Республіки Крим). За даними НКРУ у 2023 році серед жінок відзначено зростання захворюваності на злоякісні новоутворення грудної залози на 16,3 % порівняно з 2022 роком<sup>8</sup>.

**Тричі негативний рак грудної залози** – це злоякісна пухлина грудної залози, для якої характерна відсутність експресії рецепторів естрогену (ER), рецепторів прогестерону (PR) та надекспресії рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу (HER2). ТНРГЗ становить приблизно 10-15 % усіх випадків раку грудної залози та має найгірші показники виживаності<sup>9</sup>. ТНРГЗ частіше діагностується у жінок віком до 40 років порівняно з гормон-рецептор позитивними формами раку грудної залози<sup>10</sup>. У клінічному перебігу ТНРГЗ є більш агресивним порівняно з іншими підтипами раку грудної залози та асоціюється з високим ризиком рецидиву, короткою безрецидивною виживаністю та зниженими показниками загальної виживаності<sup>11,12</sup>. Близько половини пацієнток із ранніми стадіями ТНРГЗ зазнають рецидиву захворювання, а п'ятирічна летальність після хірургічного лікування становить близько 37 %.

Гірший прогноз цього підтипу значною мірою пов'язаний із наявністю агресивних фенотипів, подібних до пухлинних стовбурових клітин (cancer stem cells, CSC). У зв'язку з цим, лікування ТНРГЗ залишається однією з ключових проблем сучасної клінічної практики<sup>13</sup>.

Визначеною **цільовою популяцією** згідно досє є раніше неліковані дорослі пацієнтки з ТНРГЗ (triple negative breast cancer, TNBC) ранніх стадій (II та III стадій) високого ризику, яким показане неoad'ювантне застосування пембролізумабу в поєднанні з хіміотерапією та подальше застосування пембролізумабу в якості ад'ювантної монотерапії.

Оскільки в Україні наявні два офіційні джерела статистичних даних щодо раку грудної залози – Центр громадського здоров'я МОЗ України (далі – ЦГЗ) та Національний канцер-реєстр України, на запит уповноваженого органу заявником було

<sup>7</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

<sup>8</sup> [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_26/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.htm)

<sup>9</sup> Захарцева Л.М., Яновська М.О., Голобородько О.К., Шатрова К.М. Тричі-негативний рак молочної залози: молекулярно-генетичні особливості та прогностичні фактори. «Art of medicine». 3 (7) липень-вересень, 2018

<sup>10</sup> Papadimitriou M., Mountzios G., Papadimitriou C.A. The role of PARP inhibition in triple-negative breast cancer: Unraveling the wide spectrum of synthetic lethality. Cancer Treat.Rev. 2018; 67: 34-44

<sup>11</sup> Yunbao P., Yufen Y., Guoshi L., Yongchang W. P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients. PLoS One. 2017; 12 (2): e0172324

<sup>12</sup> Shah S.P., Roth A. et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple negative breast cancers. Nature . 2012 Apr 4; 486 (7403): 395–9

<sup>13</sup> Lee K.L., Kuo Y.C., Ho Y.S., Huang Y.H. Triple-Negative Breast Cancer: Current Understanding and Future Therapeutic Breakthrough Targeting Cancer Stemness. Cancers (Basel). 2019 Sep 9;11(9):1334. doi: 10.3390/cancers11091334.

проведено розрахунок потреби у терапії пембролізумабом за двома сценаріями на основі таких показників:

- Центру громадського здоров'я МОЗ України – дані щодо захворюваності на РГЗ серед жінок віком >18 років за 2014-2023 роки;
- Національного канцер-реєстру України – дані щодо кількості вперше виявлених випадків РГЗ за 2016-2024 роки.

Заявник зазначає, що при розрахунку потреби поширеність ТНРГЗ не враховувалась, оскільки застосування пембролізумабу передбачається лише у пацієнток із вперше встановленим діагнозом ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику, пацієнтки з раніше встановленим діагнозом не можуть перейти на заявлену терапевтичну стратегію з поточного лікування.

На основі даних щодо захворюваності на РГЗ заявником було проведено регресійний аналіз з побудовою прогнозу кількості пацієнток на 2024-2030 рр.

Також для визначення цільової популяції ТНРГЗ високого ризику заявником були використані наступні дані, а саме:

- частки пацієнтів із стадіями II та III серед вперше виявлених випадків РГЗ за даними Національний канцер-реєстр України;
- частка пацієнток з ТНРГЗ серед РГЗ (11,39%), що наведена у дослідженні Яновицької М.О. (дані Київського міського клінічного онкологічного центру за 2008-2019 рр.);
- частка пацієнток, які отримують неоад'ювантну терапію (██████████) та ад'ювантну терапію після неоад'ювантної (██████████), визначені за результатами опитування клінічних фахівців (внутрішні дані ТОВ «МСД Україна»).

За результатами розрахунків заявника за даними ЦГЗ кількість пацієнток із РГЗ II-III стадій становить від 7 783 у 2026 р. до 7 235 у 2030 р., відповідно кількість пацієнток із ТНРГЗ – від 886 до 824 осіб. Із них потенційно неоад'ювантну терапію отримуватимуть від 666 осіб у 2026 р. до 619 осіб у 2030 р., а кількість пацієнток, які потребуватимуть ад'ювантної терапії, буде становити від 254 до 236 осіб відповідно. Кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування пембролізумабом представлена у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування пембролізумабом з урахуванням даних ЦГЗ (сценарій 1)

| Лікування               | 2026 рік | 2027 рік | 2028 рік | 2029 рік | 2030 рік |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Неоад'ювантне лікування | 666      | 654      | 642      | 631      | 619      |
| Ад'ювантне лікування    | 254      | 249      | 245      | 240      | 236      |

За результатами розрахунків заявника за даними НКРУ кількість пацієнток із РГЗ II-III стадій становить від 8 334 у 2026 р. до 7 838 у 2030 р., відповідно кількість пацієнток із ТНРГЗ – від 949 до 893 осіб. Із них потенційно неоад'ювантну терапію отримуватимуть від 713 осіб у 2026 р. до 670 осіб у 2030 р., а кількість пацієнток, які

потребуватимуть ад'ювантної терапії, буде становити від 272 до 255 осіб відповідно. Кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування пембролізумабом представлені у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування пембролізумабом з урахуванням даних НКРУ (сценарій 2)

| Лікування               | 2026 рік | 2027 рік | 2028 рік | 2029 рік | 2030 рік |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Неоад'ювантне лікування | 713      | 702      | 692      | 681      | 670      |
| Ад'ювантне лікування    | 272      | 268      | 264      | 259      | 255      |

Під час проведення експертизи уповноважений орган провів верифікаційний аналіз підходу заявника до попередньої оцінки потреби системи охорони здоров'я в досліджуваному лікарському засобі та зазначає наступне.

Оцінку потреби та аналіз впливу на бюджет виконано у двох варіантах – залежно від обраного джерела даних (ЦГЗ або НКРУ) для базової кількості нововиявлених випадків РГЗ.

Уповноважений орган зазначає, що представлений заявником алгоритм переходу від загальної захворюваності на РГЗ до чисельності цільової популяції ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику є логічним та відтворюваним, а застосовані припущення щодо неврахування поширеності й обмеження популяції пацієнтками з первинно встановленим діагнозом є обґрунтованими в межах заявленого показання.

Водночас уповноважений орган підкреслює, що оцінка потреби має орієнтовний характер, оскільки:

- вибір базового джерела (ЦГЗ або НКРУ) впливає на вихідну кількість пацієнток і прогнозований обсяг потреби у заявленому лікарському засобі, зокрема, за даними НКРУ чисельність цільової популяції є децю вищою, що може призвести до більшого обсягу потреби в заявленому лікарському засобі;
- частки неоад'ювантної та ад'ювантної терапії використані за результатами опитування фахівців (внутрішні дані), що може впливати на точність прогнозування потреби.

Крім того, уповноважений орган зазначає, що відповідно до Стандарту медичної допомоги «Рак молочної залози», затвердженого наказом МОЗ України від 3 лютого 2025 року № 195 (далі – Стандарт медичної допомоги), а також міжнародних клінічних рекомендацій ESMO, 2024 (англ. European Society for Medical Oncology, Європейське товариство медичної онкології) та NCCN, 2026 (National Comprehensive Cancer Network, Національна комплексна онкологічна мережа), застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією в неоад'ювантному режимі передбачене з подальшим продовженням пембролізумабу при ад'ювантному лікуванні пацієнток із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику. Зазначене показання також визначене в чинній

інструкції для медичного застосування заявленого лікарського засобу *Кітруда®* (пембролізумаб)<sup>14</sup>.

Заявником при розрахунку прогнозованої потреби у пембролізумабі враховано, що ад'ювантну терапію після неоад'ювантного лікування отримуватимуть 38,1% пацієнток (за результатами опитування клінічних фахівців, внутрішні дані ТОВ «МСД Україна»). Водночас відповідно до даних основного дослідження за заявленим показанням (KEYNOTE-522) ад'ювантне лікування пембролізумабом отримали близько 75% пацієнток після неоад'ювантного лікування пембролізумабом.

Таким чином, враховуючи дані дослідження KEYNOTE-522, інструкцію для медичного застосування, рекомендації Стандарту медичної допомоги та міжнародні рекомендації, частка пацієнток, які потребуватимуть ад'ювантного лікування пембролізумабом, може бути вищою, ніж та, що була використана заявником у розрахунках.

Отже, уповноважений орган загалом погоджується із заявником щодо підходу та алгоритму розрахунку потреби, однак зазначає, що фактична чисельність цільової популяції може бути більшою, що буде зумовлено більшою потребою в ад'ювантному лікуванні.

**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 вивчалися:

**Популяція (P, population)** – раніше неліковані дорослі пацієнтки з ТНРГЗ ранніх стадій (II та III стадій) високого ризику, яким показане неоад'ювантне застосування пембролізумабу в поєднанні з хіміотерапією та подальше застосування пембролізумабу в якості ад'ювантної монотерапії;

**Втручання (I, intervention)** – пембролізумаб (8 доз по 200 мг кожні 3 тижні або 4 дози по 400 мг кожні 6 тижнів) у складі неоад'ювантної терапії у поєднанні з хіміотерапією впродовж 24 тижнів та ад'ювантна монотерапія пембролізумабом (9 доз по 200 мг кожні 3 тижні або 5 доз по 400 мг кожні 6 тижнів) тривалістю до 27 тижнів;

**Компаратор (C, comparator)** – неоад'ювантна хіміотерапія впродовж 24 тижнів перед оперативним втручанням.

**Неоад'ювантна хіміотерапія включає:**

Паклітаксел + карбоплатин (фаза 1 неоад'ювантної терапії) з наступним застосуванням схеми циклофосфамід + доксорубіцин/епірубіцин (фаза 2 неоад'ювантної терапії).

Фаза 1 неоад'ювантної терапії:

- паклітаксел, 6 мг/мл по 16,67 мл (100 мг) і 5 мл (30 мг); доза – 80 мг/м<sup>2</sup> 1 р/тиждень впродовж 12 тижні;

<sup>14</sup><http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=4F18A719F0F7420BC2258D80003411D5>

- карбоплатин, 10 мг/мл по 15 мл та 45 мл; доза – площа під фармакокінетичною кривою «концентрація – час» (AUC) 5 (еквівалентно 618,6 мг) 1 р/3 тижні впродовж 12 тижнів або AUC 1,5 (еквівалентно 195,5 мг) 1 р/тиждень впродовж 12 тижнів;

Фаза 2 неоад'ювантної терапії:

- циклофосфамід, 500 мг, доза – 600 мг/м<sup>2</sup> 1 р/3 тижні впродовж 12 тижнів;  
- доксорубіцин, 2 мг/мл по 25 мл (50 мг) та 50 мл (100 мг), доза – 60 мг/м<sup>2</sup> 1 р/3 тиж. впродовж 12 тижнів або епірубіцин, 10 мг та 50 мг, доза – 90 мг/м<sup>2</sup> 1 р/3 тижні впродовж 12 тижнів.

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – загальна виживаність (англ. overall survival, OS), виживаність без подій (англ. event-free survival, EFS), виживаність без прогресування (англ. progression-free survival, PFS), побічні явища.

При обґрунтуванні вибору схеми хіміотерапії із застосуванням паклітакселу у поєднанні з карбоплатином з наступним застосуванням циклофосфаміду у поєднанні з доксорубіцином або епірубіцином у якості компаратора заявник зазначає наступне:

- наявність у підрозділі 2. Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби розділу VIII. Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби Національного переліку основних лікарських засобів паклітакселу (порошок для розчину для ін'єкцій, 6 мг/мл; концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/мл) зокрема з поміткою “для лікування ранньої стадії раку молочної залози”; карбоплатину (ін'єкції 50 мг/5 мл; 150 мг/15 мл; 450 мг/45 мл; 600 мг/60 мл) зокрема з поміткою “для лікування ранньої стадії раку молочної залози”; циклофосфаміду (порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій, 200 мг; 500 мг; 1 г у флаконі № 1; таблетки: 25 мг; 50 мг) зокрема з поміткою “для лікування ранньої стадії раку молочної залози”; доксорубіцину (порошок/ліофілізат для розчину для інфузій, 10 мг; 50 мг у флаконах № 1; концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл; розчин для інфузій, 2 мг/мл) , зокрема з поміткою “для лікування ранньої стадії раку молочної залози”; епірубіцину (розчин для інфузій, 10 мг або 50 мг у флаконі № 1; ліофілізат для розчину для інфузій, 10 мг; 50 мг) , зокрема з поміткою “рак молочної залози”<sup>15</sup>;

- наявність у Переліку лікарських засобів, медичних виробів і 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 та онкогематологічних хворих” паклітакселу (30 мг; 100 мг), карбоплатину (150 мг; 450 мг), циклофосфаміду (500 мг), доксорубіцину (50 мг, 100 мг) та епірубіцину (10 мг, 50 мг)<sup>16</sup>;

<sup>15</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text>

<sup>16</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

- фактичні закупівлі паклітакселу, карбоплатину, циклофосфаміду, доксорубіцину та епірубіцину на електронній платформі публічних закупівель Prozorro ДП “Медичні закупівлі України” у 2024 р.;
- наявність відповідного показання в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів у складі компаратора;
- наявність рекомендацій застосування хіміотерапії, зокрема схеми паклітаксел + карбоплатин (різний режим застосування) у пацієнтів із ТНРГЗ в Стандарті медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений наказом МОЗ України 3 лютого 2025 року № 195<sup>17</sup>;
- рекомендації щодо застосування паклітакселу у поєднанні з карбоплатином з наступним застосуванням циклофосфаміду у поєднанні з доксорубіцином або епірубіцином в якості хіміотерапії при ТНРГЗ ранніх стадій у Клінічній настанові, заснованій на доказах “Рак молочної залози на ранніх стадіях”, 2025<sup>18</sup>;
- рекомендації щодо застосування паклітакселу у поєднанні з карбоплатином з наступним застосуванням циклофосфаміду у поєднанні з доксорубіцином або епірубіцином у якості хіміотерапії при ТНРГЗ ранніх стадій у міжнародних клінічних рекомендаціях, зокрема в ESMO, 2024<sup>19</sup> та NCCN, 2025<sup>20</sup>.

*За результатами верифікаційного аналізу вибору компаратора, який включає неоад'ювантну хіміотерапію (паклітаксел, карбоплатин, циклофосфамід, доксорубіцин/епірубіцин) з подальшим хірургічним втручанням, уповноваженим органом було встановлено наступне.*

*Відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 №1741 (далі – Настанова), уповноважений орган підтверджує, що зазначені лікарські засоби включені до Національного переліку основних лікарських засобів, закупаються в межах централізованих програм (зокрема ДП «Медичні закупівлі України») та мають відповідні показання в інструкціях для медичного застосування. Крім того, застосування схем паклітаксел + карбоплатин з подальшим призначенням циклофосфаміду у поєднанні з антрацикліном рекомендовано Стандартом медичної допомоги “Рак молочної залози”, затвердженим наказом МОЗ України від 3 лютого 2025 року № 195, а також міжнародними клінічними рекомендаціями ESMO, 2024 та NCCN, 2026<sup>21</sup>. Відповідно до зазначених нормативних документів після завершення неоад'ювантного лікування передбачене проведення хірургічного втручання.*

*Таким чином вибір заявником в якості компаратора проведення стандартної неоад'ювантної хіміотерапії, з подальшим хірургічним втручанням є коректним з*

<sup>17</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd\\_195\\_rak-molochnoyi-zalozy.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd_195_rak-molochnoyi-zalozy.pdf)

<sup>18</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/kn\\_2025\\_metastatichnyj-rmz.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/kn_2025_metastatichnyj-rmz.pdf)

<sup>19</sup> Loibl S., André F., Bachelot T., Barrios C.H. et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016

<sup>20</sup> NCCN Guidelines Version 4.2025. Breast Cancer [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

<sup>21</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

перспективи системи охорони здоров'я як державного платника та відповідає рекомендаціям Настанови.

**Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє**

Заявник провів пошук рандомізованих контрольованих досліджень та систематичних оглядів із метааналізами у базах даних PubMed та Cochrane Library з метою оцінки порівняльної клінічної ефективності неоад'ювантного лікування пембролізумабом в поєднанні з хіміотерапією з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії порівняно із застосуванням хіміотерапії при неоад'ювантному лікуванні у пацієнток з ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику.

За результатами пошуку заявником було відібрано багатоцентрове, рандомізоване, подвійно засліплене, плацебо контрольоване дослідження **KEYNOTE-522**, що відповідає визначеному PICO, за участі пацієнток із вперше діагностованим та раніше нелікованим ТНРГЗ високого ризику ранніх стадій, результати якого представлені в публікаціях:

- Schmid P. et al., KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549 (далі - Schmid et al., 2020)<sup>22</sup>;

- Schmid P., et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651 (далі - Schmid et al., 2022)<sup>23</sup>;

- Schmid P. et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):1981-1991. doi: 10.1056/NEJMoa2409932 (далі - Schmid et al., 2024)<sup>24</sup>.

До дослідження KEYNOTE-522 включали пацієнток віком 18 років і старше з централізовано підтвердженим ТНРГЗ відповідно до визначення Американського товариства клінічної онкології (англ. American Society of Clinical Oncology, ASCO). Участь у дослідженні дозволялася пацієнткам із нещодавно встановленим, раніше нелікованим неметастатичним захворюванням, що відповідало критеріям стадіювання AJCC (англ. American Joint Committee on Cancer, Американський об'єднаний комітет з питань раку), 7-ме видання: стадія пухлини T1cN1-2 або T2-T4N0-2. Право на включення також мали пацієнтки з двобічними або мультифокальними первинними пухлинами та із запальними формами РГЗ.

Заявник зазначає, що **первинними кінцевими точками** були повна патологічна відповідь (pCR) та EFS в ІТТ-популяції, що визначалась як час від моменту рандомізації до першої зафіксованої події, зокрема прогресування захворювання, що унеможливило проведення радикального хірургічного втручання, розвитку

<sup>22</sup> <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549>

<sup>23</sup> <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112651>

<sup>24</sup> <https://doi.org/10.1056/nejmoa2409932>

місцевого або віддаленого рецидиву, появи другого первинного злоякісного новоутворення або смерті з будь-якої причини.

**Вторинними кінцевими точками** були OS та безпека під час неоад'ювантної та ад'ювантної фаз.

У дослідженні пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 до групи пембролізумабу + хіміотерапія (n=785) та групи плацебо + хіміотерапія (n=390) відповідно.

При неоад'ювантному лікуванні пембролізумаб або плацебо призначали протягом 8 циклів з інтервалом 3 тижні в комбінації з паклітакселом і карбоплатином, що застосовувались протягом 4 циклів (перше неоад'ювантне лікування), після чого пацієнтки отримували ще чотири цикли пембролізумабу або плацебо у поєднанні з доксорубіцином або епірубіцином та циклофосфамідом (друге неоад'ювантне лікування). Після оперативного втручання лікування продовжували у вигляді 9 циклів ад'ювантної терапії пембролізумабом або плацебо загальною тривалістю 27 тижнів.

Під час первинного аналізу (Schmid et al., 2020) при медіані спостереження 15,5 місяця (діапазон 2,7-25) серед перших 602 пацієнток, які пройшли рандомізацію, частота pCR становила 64,8 % (95 % CI: 59,9-69,5) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (n=401) та 51,2 % (95 % CI: 44,1-58,3) у групі плацебо + хіміотерапія (n=201); абсолютна різниця між групами – 13,6 %; 95 % CI: 5,4-21,8;  $p < 0,001$ ).

На момент первинного аналізу, коли було зафіксовано 104 події з 327, очікуваних при остаточному аналізі, за оцінками Каплана-Майєра частка пацієнток, які через 18 місяців залишалися живими та не мали прогресування захворювання, місцевого або віддаленого рецидиву та розвитку другої первинної пухлини, становила 91,3% (95% CI: 88,8-93,3) у групі пембролізумабу в поєднанні з хіміотерапією та 85,3% (95% CI: 80,3-89,1) у групі плацебо + хіміотерапія. Медіана EFS не була досягнута в жодній із груп. У 58 із 784 пацієнток (7,4 %) у групі пембролізумабу + ХТ та у 46 із 390 пацієнток (11,8 %) у групі плацебо + ХТ відзначали прогресування захворювання, що унеможлиблювало остаточне хірургічне втручання, місцевий або віддалений рецидив, появу другої первинної пухлини або смерть від будь-якої причини (HR 0,63; 95 % CI: 0,43-0,93).

За результатами фінального аналізу з подовженою медіаною спостереження (Schmid et al., 2024) тривалістю 75,1 місяця, було встановлено, що померли 115 пацієнток (14,7%) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 85 пацієнток (21,8%) у групі плацебо + хіміотерапія ( $p = 0,002$ ).

Загалом подію або смерть зареєстровано у 159 пацієнток (20,3%) у групі пембролізумабу з хіміотерапією та у 114 пацієнток (29,2%) у групі плацебо + хіміотерапія (HR 0,65; 95% CI: 0,51-0,83). Розрахункова 5-річна EFS становила 81,2% (95% CI: 78,3-83,8) у групі пембролізумабу з хіміотерапією та 72,2% (95% CI: 67,4-76,4) у групі плацебо + хіміотерапія. Найпоширенішою першою подією в аналізі EFS в обох групах був віддалений рецидив, який спостерігався у 77 пацієнток (9,8%) у групі

пембролізумабу з хіміотерапією та у 56 пацієнток (14,4%) у групі плацебо + хіміотерапія. У таблиці 1 наведено загальну кількість перших подій для кожної пацієнтки в аналізі EFS під час подовженого спостереження.

**Таблиця 3.** Загальна кількість перших подій в аналізі EFS (Schmid et al., 2024)

| Подія                                                                | Пембролізумаб +<br>хіміотерапія | Плацебо +<br>хіміотерапія |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                                                                      | Кількість (%)                   |                           |
| Будь-яка подія                                                       | 159 (20,3)                      | 114 (29,2)                |
| Прогресування захворювання, що робить неможливим проведення операції | 14 (1,8)                        | 15 (3,8)                  |
| Локальний рецидив                                                    | 33 (4,2)                        | 20 (5,1)                  |
| Відділений рецидив                                                   | 77 (9,8)                        | 56 (14,4)                 |
| Друга первинна пухлина                                               | 16 (2,0)                        | 10 (2,6)                  |
| Смерть                                                               | 19 (2,4)                        | 13 (3,3)                  |

Оцінка OS через 5 років становила 86,6% (95% CI: 84,0-88,8) у групі пембролізумабу з хіміотерапією та 81,7% (95% CI: 77,5-85,2) у групі плацебо + хіміотерапія. Обмежений середній час виживаності (англ. the restricted mean survival time) протягом 5 років становив 55,3 місяця у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 54,1 місяця у групі плацебо + хіміотерапія (різниця 1,2 місяця; 95% CI: від -0,5 до 2,8). Нестратифіковане частково-інтервальне (англ. unstratified piecewise) відношення ризиків становили 0,87 (95% CI: 0,57-1,32) протягом перших двох років спостереження та 0,51 (95% CI: 0,35-0,75) після двох років. З урахуванням кількості подій до та після дворічного періоду спостереження зважене середнє HR смерті становило 0,66.

До фармакоекономічного аналізу заявником включено показники EFS, отримані з кривих Каплана-Маєра дослідження KEYNOTE-522 у фінальному аналізі (Schmid et al., 2024), при медіані спостереження 75,1 місяця. Відношення ризиків (HR) для EFS становило 0,65 (95% CI 0,51-0,83). Оцінені показники EFS у фінальному аналізі становили 79,7% у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 70,8% у групі плацебо + хіміотерапія.

При обґрунтуванні вибору вищезазначених результатів, заявником зазначено, що показник EFS відображає тривалість часу без прогресування хвороби, рецидиву або смерті, що напряду впливає на якість життя пацієнтів та витрати на подальше лікування.

Заявником проведено оцінку методологічної якості дослідження KEYNOTE-522 за шкалою Дждада. За результатами оцінки дослідження отримало 5 балів з 5, що свідчить про високу методологічну якість та, відповідно, низький рівень систематичних і випадкових похибок у отриманих результатах.

Отже, за висновками заявника проведений клінічний аналіз порівняльної ефективності застосування заявленої інтервенції на основі дослідження KEYNOTE-522 визначив статистично достовірну вищу ефективність неоад'ювантного лікування пембролізумабом в поєднанні з хіміотерапією з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії порівняно із застосуванням хіміотерапії при неоад'ювантному лікуванні у пацієнток з ТНПГЗ ранніх стадій високого ризику за показниками EFS і OS.

**Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу представлена в досьє**

Результати аналізу безпеки лікарського засобу пембролізумаб заявник надав на основі даних дослідження KEYNOTE-522 відповідно до публікацій *Schmid et al., 2022* (медіана спостереження 39,1 місяці) та *Schmid et al., 2024* (медіана спостереження 75,1 місяці).

Відповідно до публікації *Schmid et al., 2022* побічні явища ступеня  $\geq 3$ , які, за оцінкою дослідників, були пов'язані з досліджуваним лікуванням, виникли у 77,1% із 783 пацієнток у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та у 73,3% із 389 пацієнток у групі плацебо + хіміотерапія. Найпоширенішими побічними явищами були нейтропенія, зниження кількості нейтрофілів та анемія. Побічні явища, пов'язані з лікуванням, призвели до смерті у 4 пацієнток (0,5%) у групі пембролізумабу з хіміотерапією та у 1 пацієнта (0,3%) у групі плацебо + хіміотерапія.

Заявник зазначає, що імуноопосередковані побічні явища будь-якого ступеня спостерігалися у 35,0% пацієнток у групі пембролізумабу з хіміотерапією та у 13,1% пацієнток у групі плацебо + хіміотерапія; явища ступеня  $\geq 3$  реєструвалися відповідно у 13,0% та 1,5% пацієнток (*Schmid et al., 2024*). Як повідомлялося при медіані спостереження 39,1 місяці (*Schmid et al., 2022*), частота ендокринних розладів була вищою у групі пембролізумабу з хіміотерапією порівняно з групою плацебо + хіміотерапія. Імуноопосередковані побічні явища призвели до смерті у двох пацієнток (0,3%) у групі пембролізумабу з хіміотерапією; у групі плацебо + хіміотерапія таких випадків не зафіксовано.

Частота побічних явищ  $\geq 3$  ступеня, які виникали у групах пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією і плацебо + хіміотерапія представлена в таблиці 4.

**Таблиця 4.** Частота побічних явищ ступеня  $\geq 3$ , які виникали під час проведення терапії пембролізумабом у поєднанні з хіміотерапією і плацебо + хіміотерапія в  $\geq 1$  % пацієнток (*Schmid et al., 2022*)

| Побічне явище | Пембролізумаб +<br>хіміотерапія<br>(N = 783) |      | Плацебо +<br>хіміотерапія<br>(N = 389) |      |
|---------------|----------------------------------------------|------|----------------------------------------|------|
|               | п                                            | %    | п                                      | %    |
| Нудота        | 27                                           | 3,4  | 6                                      | 1,5  |
| Анемія        | 141                                          | 18   | 58                                     | 14,9 |
| Нейтропенія   | 270                                          | 34,5 | 130                                    | 33,4 |

Пембролізумаб для лікування дорослих пацієнток з тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання, 12.05.2026

|                                                 |     |      |    |      |
|-------------------------------------------------|-----|------|----|------|
| Втома                                           | 28  | 3,6  | 7  | 1,8  |
| Діарея                                          | 20  | 2,6  | 5  | 1,3  |
| Підвищення рівня АлАТ                           | 43  | 5,5  | 9  | 2,3  |
| Блювання                                        | 19  | 2,4  | 6  | 1,5  |
| Астенія                                         | 28  | 3,6  | 9  | 2,3  |
| Висип                                           | 12  | 1,5  | 1  | 0,3  |
| Зниження рівня нейтрофілів                      | 146 | 18,6 | 90 | 23,1 |
| Підвищення рівня АсАТ                           | 20  | 2,6  | 1  | 0,3  |
| Периферична нейропатія                          | 15  | 1,9  | 4  | 1    |
| Імуноопосередкована несприятлива подія (всього) | 102 | 13   | 6  | 1,5  |
| Сильна шкірна реакція                           | 37  | 4,7  | 1  | 0,3  |
| Надниркова недостатність                        | 8   | 1    | 0  | 0    |
| Гіпофізит                                       | 10  | 1,3  | 0  | 0    |

Заявником були розраховані показники відносного ризику (RR) та відмінності ризиків (таблиця 5).

**Таблиця 5.** Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією і плацебо + хіміотерапія

| Показник                                                                               | Пембролізумаб + хіміотерапія, (N = 783) | Плацебо + хіміотерапія (N = 389) | RR (95 % CI)        | Відмінність ризиків (95 % CI) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Загальна кількість ПР*                                                                 | 645                                     | 306                              | 1,047 (0,985-1,113) | 0,037 (від -0,012 до 0,086)   |
| Загальна кількість серйозних побічних явищ (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)* | 604                                     | 285                              | 1,053 (0,981-1,13)  | 0,039 (від -0,014 до 0,092)   |
| Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР*                                          | 4                                       | 1                                | 1,987 (0,223-17,72) | 0,003 (від -0,005 до 0,01)    |

\*розрахунки проведено з використанням онлайн-калькулятору<sup>25</sup>

Заявником також було проаналізовано періодично оновлюваний звіт з безпеки (PSUR) застосування пембролізумабу за період з 04.09.2023 по 03.09.2024. Раніше встановлений сприятливий профіль користі/ризиків пембролізумабу було повторно підтверджено на підставі оновлених даних щодо ефективності та безпеки, отриманих у звітному періоді. Отже, за результатами аналізу PSUR баланс користь/ризик для

<sup>25</sup> <https://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

пембролізумабу залишається сприятливим при застосуванні відповідно до затверджених показань.

Таким чином, за висновками заявника загалом побічні явища відповідали встановленим профілям безпеки терапії пембролізумабом і хіміотерапії, що містить платину, таксан та антрациклін, а додавання пембролізумабу не призводило до клінічно значущого підвищення загальної токсичності, пов'язаної з хіміотерапією. Як і очікувалося при застосуванні імунотерапії, імуноопосередковані побічні явища виникали частіше у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та були зумовлені переважно ендокринопатіями. Ці явища зазвичай мали низький ступінь тяжкості та успішно контролювалися шляхом переривання лікування, застосування глюкокортикостероїдів або замісної гормональної терапії. Водночас окремі імуноопосередковані події можуть бути незворотними та потребувати тривалої терапії, що підкреслює важливість їх раннього виявлення та своєчасного лікування, особливо у пацієнтів, які отримують потенційно лікувальну терапію.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів клінічної ефективності та безпеки пембролізумабу в поєднанні з хіміотерапією як неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням як ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання у дорослих пацієнток з ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику та зазначає наступне.

Для оцінки порівняльної клінічної ефективності заявником було відібрано рандомізоване подвійно засліплене дослідження KEYNOTE-522 (публікації Schmid et al., 2020, Schmid et al., 2022, Schmid et al., 2024), що згідно з ClinicalTrials.gov є завершеним (NCT03036488)<sup>26</sup>. За результатами альтернативного пошуку уповноваженим органом не було виявлено інших релевантних джерел доказових даних, які відповідали б клінічному питанню, сформульованому за схемою PICO. У зв'язку з цим аналіз порівняльної клінічної ефективності ґрунтується на найбільш актуальних, доступних та релевантних даних на дату проведення оцінки.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження KEYNOTE-522 за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) та встановлено високу методологічну якість, що узгоджується з оцінкою заявника.

У дослідженні KEYNOTE-522 перед рандомізацією пацієнтки були стратифіковані за статусом лімфатичних вузлів (позитивний чи негативний), розміром пухлини (T1-T2 або T3-T4) та режимом введення карбоплатину (1 раз на тиждень або 1 раз на 3 тижні). Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 до групи пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (n=784) та до групи плацебо + хіміотерапія (n=390) відповідно. Базові характеристики пацієнток були добре збалансовані між групами, зокрема за такими характеристиками як вік,

<sup>26</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036488>

менопаузальний статус, статус лімфатичних вузлів, розмір пухлини, клінічна стадія захворювання, статус PD-L1 та функціональний стан.

Первинними кінцевими точками дослідження були повна патологічна відповідь (pCR), визначена як відсутність інвазивної пухлини в грудній залозі та лімфатичних вузлах (ypT0/Tis ypN0) на момент проведення операції, та виживаність без подій (EFS), оцінена в ІТТ-популяції. Вторинні кінцеві точки включали pCR за альтернативними визначеннями (ypT0 ypN0 та ypT0/Tis) у всіх пацієнток, а також OS. Уповноважений орган зазначає, що первинні кінцеві точки дослідження KEYNOTE-522 – pCR та EFS – належать до сурогатних кінцевих точок. Разом із тим, у контексті раннього ТНПГЗ їх використання є клінічно релевантним з огляду на агресивний перебіг захворювання та високий ризик раннього розвитку віддалених метастазів. Для ТНПГЗ притаманний підвищений ризик рецидиву, при чому більшість рецидивів пов'язані саме з віддаленим метастазуванням<sup>27</sup>. Досягнення pCR після неоад'ювантної терапії асоціюється зі зниженням ризику рецидиву та покращенням довгострокового прогнозу<sup>28</sup>. З урахуванням значущості ранніх рецидивів і розвитку віддалених метастазів у цій популяції, показник EFS пов'язаний із виживаністю та є валідованою кінцевою точкою для раннього ТНПГЗ<sup>29</sup>. Отже, такі кінцеві точки як pCR та EFS є релевантними для оцінки порівняльної клінічної ефективності заявленої інтервенції у досліджуваній цільовій популяції.

Додатково варто зауважити, що за результатами дослідження KEYNOTE-522 терапевтична стратегія застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією як неоад'ювантної терапії з подальшим застосуванням як ад'ювантної монотерапії у пацієнток із раннім ТНПГЗ високого ризику отримала оцінку А за шкалою ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), що відповідає найвищому рівню клінічної користі у контексті лікування, спрямованого на вилікування захворювання. Зазначена оцінка ґрунтується на клінічно значущому покращенні саме показників pCR та EFS<sup>30</sup>.

Варто зазначити, що в дослідженні KEYNOTE-522 у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією загалом 487 пацієнток з 784 рандомізованих завершили дві фази лікування у дослідженні (неоад'ювантну та ад'ювантну), 291 пацієнт припинили участь у дослідженні (190 пацієнток в неоад'ювантній фазі та 101 в ад'ювантній фазі), що становить приблизно 37% від загальної кількості пацієнток у групі. Кількість пацієнток у групі плацебо + хіміотерапія, що завершили дві фази лікування у дослідженні становила 283 з 390 рандомізованих пацієнток. Кількість пацієнток у групі плацебо + хіміотерапія, які припинили участь у дослідженні склала 106 (58

<sup>27</sup> Baranova A., Krasnoselskyi M., Starikov V., Kartashov S., Zhulkevych I., Vlasenko V., Oleshko K., Bilodid O., Sadchikova M., Vinnyk Y. Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. J Med Life. 2022 Feb;15(2):153-161. doi: 10.25122/jml-2021-0108

<sup>28</sup> Holt A.C., Smith C.A., Berkowitz M.J., Baker J.L., McAndrew N.P., Kapoor N.S. Surgical outcomes following neoadjuvant chemotherapy with and without immunotherapy in patients with triple-negative breast cancer. Discov Oncol. 2024 Sep 20;15(1):467. doi: 10.1007/s12672-024-01349-7.

<sup>29</sup> Huang, M., Fasching, P. A., Haiderali, A., Xue, W., Pan, W., Karantza, V., O'Shaughnessy, J. (2024). Association Between Event-Free Survival and Overall Survival in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. Future Oncology, 20(6), 335–348. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0315>

<sup>30</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=285>

пацієнток в неоад'ювантній фазі та 48 в ад'ювантній фазі), що становить приблизно 27% від загальної кількості у групі і є меншим порівняно із групою інтервенції.

Причини припинення лікування відрізнялися як залежно від фази терапії, так і між групами. У неоад'ювантній фазі в обох групах найчастішою причиною були побічні явища (112 випадків у групі пембролізумабу та 20 – у групі плацебо), іншими частими причинами були рішення лікаря (32 та 15 випадків відповідно) і відкликання згоди пацієнтом (29 і 10 випадків відповідно). В ад'ювантній фазі лікування в групі пембролізумабу основною причиною припинення лікування залишалися побічні явища (42 випадки), а також рішення лікаря (37 випадків), рецидив/прогресування (20 випадків) і відкликання згоди (22 випадки). У групі плацебо причини були більш рівномірно розподілені – рецидив/прогресування (18 випадків), відкликання згоди (16 випадків), рішення лікаря (13 випадків) та побічні явища (11 випадків).

Водночас, попри наявність вибуття пацієнток у ході дослідження, клінічна ефективність лікування оцінювалась в ІТТ-популяції як єдиної терапевтичної стратегії, що включала неоад'ювантну терапію, хірургічне втручання та подальшу ад'ювантну терапію, що відповідає визначеному клінічному питанню за схемою PICO.

Оскільки pCR оцінювалась після завершення неоад'ювантного лікування, уповноважений орган проаналізував результати проміжного аналізу дослідження KEYNOTE-522, представлені у публікації Schmid et al., 2020, з медіаною спостереження 15,5 місяця, та зазначає наступне. Серед перших 602 рандомізованих пацієнток pCR, визначену як відсутність інвазивного раку в тканині грудної залози та відсутність метастатичного ураження лімфатичних вузлів (ypT0/Tis ypN0), було досягнуто у більшій частки пацієнток у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (64,8%), ніж у групі плацебо + хіміотерапія (51,2%), різниця між групами становила 13,6% та була статистично значущою (95% CI 5,4-21,8;  $p < 0,001$ ). Узгоджені результати були отримані також за оцінкою вторинної кінцевої точки – pCR за альтернативним визначенням (ypT0 ypN0 та ypT0/Tis).

Уповноважений орган зазначає, що проміжні результати щодо EFS були отримані при зрізах даних з медіаною спостереження 15,5 місяців (Schmid et al., 2020) та 39,1 місяців (Schmid et al., 2022). Водночас для оцінки довгострокової клінічної ефективності більш інформативними є результати подовженого спостереження, наведені у публікації Schmid et al., 2024, які враховують триваліший період спостереження з медіаною 75,1 місяця (діапазон 65,9-84,0). Частка пацієнток, що мали подію або померли була меншою у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією ніж у групі плацебо + хіміотерапія (20,3% vs 29,2% відповідно). Найчастішою першою подією в аналізі EFS в обох групах був віддалений рецидив – 77 подій (9,8%) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 56 подій (14,4%) у групі плацебо + хіміотерапія. Ризик події або смерті у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією знизився на 35% порівняно з групою плацебо + хіміотерапія зі статистично значущою різницею, HR 0,65; 95% CI, 0,51-0,83. Оцінена 5-річна EFS

становила 81,2% (95% CI, 78,3-83,8) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 72,2% (95% CI, 67,4-76,4) у групі плацебо + хіміотерапія. Варто зазначити, що в ад'ювантній фазі пацієнтки у досліджуваних групах могли отримувати променеву терапію відповідно до показань на додаток до пембролізумабу або плацебо. Серед 1174 рандомізованих пацієнток 715 (60,9%) отримували ад'ювантну променеву терапію (454 у групі пембролізумабу та 261 у групі плацебо + хіміотерапія). Уповноважений орган зауважує, що з метою оцінки впливу застосування в ад'ювантній фазі дослідження променевої терапії на клінічні результати був проведений *post hoc* аналіз дослідження KEYNOTE-522 (McArthur et al., 2023)<sup>31</sup>. За його результатами встановлено, що перевага пембролізумабу за показником EFS зберігалася незалежно від факту проведення променевої терапії в ад'ювантній фазі дослідження, а також незалежно від режиму її застосування (одночасно з пембролізумабом чи послідовно).

Фінальний аналіз OS було проведено при медіані спостереження 75,1 місяців (публікація Schmid et al., 2024). Було встановлено, що загалом померло 200 пацієнток (67,3% від запланованої кількості подій). Частка померлих пацієнток була меншою у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (14,7%) порівняно з групою плацебо + хіміотерапія (21,8%),  $p=0,002$ . Відповідно до попередньо визначеного статистичного критерію з рівнем альфа 0,00503 у групі пембролізумабу в поєднанні з хіміотерапією було продемонстровано статистично значуще покращення OS порівняно з групою плацебо + хіміотерапія. Отже, подальше формальне тестування OS дослідниками не передбачалось.

Таким чином, оцінена п'ятирічна OS становила 86,6% (95% CI 84,0-88,8) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 81,7% (95% CI 77,5-85,2) у групі плацебо + хіміотерапія. Різниця в п'ятирічній OS між групою пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та групою плацебо + хіміотерапія була незначною, проте статистично значущою, та становила 4,9% (95% CI 0,3-9,4).

Обмежений середній час виживаності (англ. *restricted mean survival time*) за 5 років становив 55,3 місяця у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 54,1 місяця у групі плацебо + хіміотерапія. Тобто різниця середнього часу виживаності протягом 5 років між досліджуваними групами склала 1,2 місяця (95% CI -0,5-2,8).

До дослідження KEYNOTE-522 було включено пацієнток незалежно від статусу та рівня експресії PD-L1, однак з огляду на те, що механізм дії пембролізумабу пов'язаний із блокадою сигнального шляху PD-1 шляхом інгібування взаємодії PD-1, PD-L1 і PD-L2, уповноважений орган додатково проаналізував результати EFS та OS залежно від рівня експресії PD-L1 при медіані спостереження 75,1 місяців, що було передбачено протоколом в межах попередньо спланованого підгрупового аналізу. Встановлено, що у пацієнток із  $CPS \geq 1$  ризик настання події EFS у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією був нижчим на 32% порівняно із групою плацебо + хіміотерапія, і ця різниця була статистично значущою (HR 0,68; 95% CI 0,52-0,90). У

<sup>31</sup> <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-PD3-01>

пацієнток із  $CPS < 1$  ризик настання події EFS у групі досліджуваного лікування порівняно із групою плацебо + хіміотерапія також був нижчим на 47%, зі статистично значущою різницею (HR 0,53; 95% CI 0,31-0,88). Щодо аналізу OS, то у пацієнток із  $CPS \geq 1$  різниця в п'ятирічній OS між групою пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та групою плацебо + хіміотерапія становила 3,5% (95% CI -1,4-8,3), а у пацієнток із  $CPS < 1$  – 11,9% (95% CI -0,4-24,2). В обох підгрупах статистично значущої різниці не продемонстровано.

Отже, перевага пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією за показником EFS спостерігалася в обох підгрупах –  $CPS \geq 1$  та  $CPS < 1$ . Водночас підгруповий аналіз OS не продемонстрував статистично значущих відмінностей залежно від рівня експресії PD-L1. Зазначені результати слід інтерпретувати з урахуванням підгрупового характеру аналізу.

Щодо аналізу порівняльної безпеки застосування пембролізумабу, то на момент подовженого аналізу з медіаною спостереження 75,1 місяця (Schmid et al., 2024), який охоплює більш тривалий період, частота побічних явищ залишалася співставною з раніше опублікованими даними при медіані спостереження 39,1 місяця (Schmid et al., 2022). Побічні явища  $\geq 3$  ступеня, які дослідники вважали пов'язаними з лікуванням, виникали у 77,1% пацієнток у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та у 73,3% у групі плацебо + хіміотерапія; найчастішими серед них були нейтропенія, зниження кількості нейтрофілів та анемія.

Серйозні побічні явища, пов'язані з лікуванням, частіше виникали в групі пембролізумабу з хіміотерапією порівняно із групою плацебо + хіміотерапія (34,1% та 20,1% пацієнток відповідно). Побічні явища, пов'язані з лікуванням, що призвели до смерті, були зафіксовані у 0,5% (4 пацієнтки) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та у 0,3% (1 пацієнтка) у групі плацебо + хіміотерапія. Імуноопосередковані побічні явища будь-якого ступеня тяжкості частіше виникали у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (35,0%) ніж в групі плацебо + хіміотерапія (13,1%), як і побічні явища  $\geq 3$  ступеня (13,0% і 1,5% пацієнток відповідно). Імуноопосередковані побічні явища призвели до смерті у двох пацієнток (0,3%) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією, тоді як у групі плацебо + хіміотерапія таких випадків не зафіксовано.

Отже, результати рандомізованого подвійно засліпленого клінічного дослідження KEYNOTE-522 демонструють клінічну ефективність застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у неоад'ювантному режимі з подальшим ад'ювантним застосуванням пембролізумабу у дорослих пацієнток із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику порівняно із застосуванням лише хіміотерапії при неоад'ювантному лікуванні.

Застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією забезпечувало статистично значуще підвищення частоти pCR при медіані спостереження 15,5 місяців (Schmid et al., 2020): pCR було досягнуто у більшій частки пацієнток у групі пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією (64,8%), ніж у групі плацебо + хіміотерапія

(51,2%), різниця між групами становила 13,6% та була статистично значущою (95% CI 5,4-21,8;  $p < 0,001$ ). За результатами подовженого спостереження з медіаною спостереження 75,1 місяця (Schmid et al., 2024), продемонстровано клінічну перевагу пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією за показником EFS: частка пацієнток, у яких відбулася подія або смерть, була нижчою у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією порівняно з групою плацебо + хіміотерапія (20,3% проти 29,2% відповідно). Застосування пембролізумабу асоціювалося зі статистично значущим відносним зниженням ризику події або смерті на 35% порівняно з плацебо + хіміотерапія (HR 0,65; 95% CI 0,51-0,83). Оцінена п'ятирічна EFS становила 81,2% (95% CI 78,3-83,8) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 72,2% (95% CI 67,4-76,4) у групі плацебо + хіміотерапія. Частка померлих пацієнток була меншою у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (14,7%) порівняно з групою плацебо + хіміотерапія (21,8%),  $p = 0,002$ . Різниця в п'ятирічній OS між групою пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та групою плацебо + хіміотерапія була статистично значущою та становила 4,9% (95% CI 0,3-9,4) на користь групи пембролізумабу.

Щодо безпеки, результати дослідження KEYNOTE-522 демонструють, що застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією асоціюється з вищою частотою серйозних та імуноопосередкованих побічних явищ порівняно з плацебо + хіміотерапія.

Лікарський засіб пембролізумаб не включений до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВОЗ, 2025 року за показанням лікування ТНРГЗ (WHO Model List of Essential Medicines)<sup>32</sup>.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України пембролізумаб не включений до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971)<sup>33</sup>.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги станом на 2025 рік наявний Стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений наказом МОЗ України 03 лютого 2025 року № 195<sup>34</sup>.

Відповідно до Стандарту медичної допомоги пацієнтам з ТНРГЗ рекомендовано застосування первинної системної терапії з метою зменшення обсягу хірургічного втручання, зокрема у випадках пухлин розміром понад 2 см, а також за наявності позитивних аксиллярних лімфатичних вузлів.

У межах системного лікування ТНРГЗ із високим ризиком Стандартом передбачено застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією перед операцією з подальшим продовженням пембролізумабу як ад'ювантної терапії.

Подальша ад'ювантна тактика після завершення неоад'ювантної хіміотерапії визначається з урахуванням досягнення або недосягнення pCR. За відсутності pCR після

<sup>32</sup> WHO Model List of Essential Medicines. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

<sup>33</sup> <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/derzhavnyj-formulyar-likarskyh-zasobiv-17-vypusk-osnovni-rozdily.pdf>

<sup>34</sup> Стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений Наказом МОЗ України 03 лютого 2025 року № 195.

стандартної неоад'ювантної хіміотерапії пацієнткам групи високого ризику з тричі негативним підтипом можливе додатке призначання 6-8 циклів капецитабіну.

У досьє наведені міжнародні клінічні настанови та **настанови наукових товариств іноземних країн**, у яких пембролізумаб рекомендований для лікування пацієнток із ТНРГЗ.

**1. Клінічні настанови Товариства з імунотерапії раку щодо застосування імунотерапії у лікуванні раку грудної залози (Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer, 2021)<sup>35</sup>.**

Для пацієнтів із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику застосування пембролізумабу у поєднанні з неоад'ювантною хіміотерапією з подальшим продовженням пембролізумабу як ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання є стандартом лікування. Такий підхід ґрунтується на статистично та клінічно значущому покращенні виживаності без подій, продемонстрованому в дослідженні KEYNOTE-522.

**2. Лікування ТНРГЗ на ранніх стадіях: рекомендації експертної групи Бразильського товариства мастології (Management of early-stage triple-negative breast cancer: recommendations of a panel of experts from the Brazilian Society of Mastology, 2022)<sup>36</sup>.**

Неоад'ювантна хіміотерапія розглядається як стандартний підхід для більшості пацієнток із раннім ТНРГЗ (крім cT1a-b N0). Також рекомендовано включення лікарських засобів, що містять платину до неоад'ювантної терапії.

Імунотерапія пембролізумабом у складі неоад'ювантної терапії (за схемою дослідження KEYNOTE-522) визначена як опція, що забезпечує покращення pCR (незалежно від рівня експресії PD-L1) та EFS.

**3. Ранній рак грудної залози: клінічна настанова Європейського товариства медичної онкології (ESMO) з діагностики, лікування та подальшого спостереження (Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO, 2024)<sup>37</sup>.**

Лікуванням ТНРГЗ є системна хіміотерапія, з або без додавання імунотерапії (інгібіторів контрольних точок, зокрема пембролізумабу). Виняток становлять окремі вузлонегативні пухлини спеціальних гістологічних типів (секреторна, аденоїдно-кістозна карцинома) або пухлини з дуже низьким клінічним ризиком.

Тривалість хіміотерапії становить 12-24 тижні (4-8 курсів) залежно від стадії захворювання та обраного режиму лікування, незалежно від застосування імунотерапії.

Рекомендується розглядати дозоінтенсивні режими хіміотерапії з підтримкою гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, з огляду на їхню клінічну перевагу.

<sup>35</sup> Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer.

<sup>36</sup> Management of early-stage triple-negative breast cancer: recommendations of a panel of experts from the Brazilian Society of Mastology.

<sup>37</sup> Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.

Для пацієнтів із cT1c-4 N0 або будь-яким N-позитивним ТНPGЗ перевага надається неоад'ювантному лікуванню.

Пацієнткам із cT2-4 N0 або будь-яким N-позитивним ТНPGЗ (II-III стадії) рекомендована неоад'ювантна хіміотерапія у поєднанні з пембrolізумабом, за відсутності протипоказань або високого ризику імуноопосередкованої токсичності.

Пембrolізумаб застосовують кожні 3 тижні протягом усього неоад'ювантного лікування, а також продовжують при ад'ювантному лікуванні упродовж 9 тритижневих курсів, незалежно від досягнення pCR. Пацієнти, які отримують імунотерапію, потребують ретельного моніторингу імуно-опосередкованих побічних явищ відповідно до клінічних настанов ESMO.

Імунотерапія не рекомендована виключно при ад'ювантному лікуванні, якщо вона не застосовувалась у неоад'ювантному лікуванні.

#### **4. Національна комплексна онкологічна мережа (NCCN). Рекомендації 4.2025. Рак грудної залози (NCCN Guidelines Version 4.2025. Breast Cancer)**

*При проведенні верифікаційного аналізу клінічних рекомендацій уповноваженим органом було знайдено оновлену версію Рекомендацій Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN), версія 2.2026 (Breast Cancer, Version 2.2026)<sup>38</sup>, дані з якої представлено нижче.*

Передопераційна (неоад'ювантна) терапія передбачає застосування пембrolізумабу у поєднанні з хіміотерапією з подальшим продовженням пембrolізумабу при ад'ювантному лікуванні..

При неоад'ювантному лікуванні пембrolізумаб застосовується у дозі 200 мг внутрішньовенно (або 2 мг/кг) у день 1 кожного 21-денного циклу у поєднанні з паклітакселом у дозі 80 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в дні 1, 8 і 15 та карбоплатином (AUC 5 у день 1 або AUC 1,5 у дні 1, 8 і 15). Зазначений режим проводиться протягом 4 циклів (цикли 1-4).

Після цього застосовується друга фаза неоад'ювантної терапії, яка включає пембrolізумаб у дозі 200 мг внутрішньовенно (або 2 мг/кг) у день 1 у поєднанні з антрацикліновмісною хіміотерапією: доксорубіцином у дозі 60 мг/м<sup>2</sup> або епірубіцином у дозі 90 мг/м<sup>2</sup> у день 1 та циклофосфамідом у дозі 600 мг/м<sup>2</sup> у день 1. Лікування проводиться кожні 21 день протягом 4 циклів (цикли 5-8).

Ад'ювантне лікування передбачає продовження терапії пембrolізумабом у дозі 200 мг внутрішньовенно (або 2 мг/кг) у день 1 кожного 21-денного циклу протягом 9 циклів.

#### **5. Застосування інгібітора контрольних точок імунної відповіді пембrolізумабу в лікуванні пацієнтів із ТНPGЗ ранніх стадій високого ризику: швидке оновлення клінічних рекомендацій Американського товариства клінічної онкології (ASCO), 2022 (Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the**

<sup>38</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

## **Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. ASCO V.40, iss 15, 2022)<sup>39</sup>.**

Для пацієнтів із ТНРГЗ ранніх стадій (II-III стадії), зокрема з пухлинами T1cN1-2 або T2-4N0, експертна панель рекомендує застосування пембролізумабу (200 мг 1 раз на 3 тижні або 400 мг 1 раз на 6 тижнів) у поєднанні з неоад'ювантною хіміотерапією з подальшим продовженням пембролізумабу в ад'ювантному режимі після хірургічного втручання.

Ад'ювантне лікування пембролізумабом може призначатися одночасно з променевою терапією або після її завершення.

З огляду на те, що імуніопосередковані побічні явища, пов'язані із застосуванням пембролізумабу, можуть бути тяжкими та мати тривалий або незворотний характер, необхідними є ретельний скринінг пацієнтів, моніторинг і належне ведення найбільш поширених токсичностей.

Клініцистам, які призначають пембролізумаб пацієнтам із ТНРГЗ ранніх стадій, рекомендовано керуватися настановами ASCO щодо ведення імуніопосередкованих побічних явищ у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами контрольних точок імунної відповіді.

*Отже, згідно з даними міжнародних та національних рекомендацій, уповноважений орган зазначає наступне. Для пацієнтів із ТНРГЗ основним лікуванням є застосування неоад'ювантної хіміотерапії на основі антрациклін- та таксанвмісних режимів, з можливим додаванням лікарських засобів платини за наявності клінічних показань. У пацієнтів із ранніми стадіями ТНРГЗ високого ризику рекомендоване застосування пембролізумабу у поєднанні з неоад'ювантною хіміотерапією з подальшим продовженням пембролізумабу в ад'ювантному режимі після хірургічного лікування.*

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

Для оцінки ефективності витрат пембролізумабу у складі неоад'ювантної терапії у поєднанні з ХТ та подальшої ад'ювантної монотерапії пембролізумабом порівняно з неоад'ювантною ХТ для раніше нелікованих дорослих пацієнток з ТНРГЗ ранніх стадій (II та III стадій) високого ризику заявником було використано методи “витрати-ефективність” та “витрати-користь”, в яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування пембролізумабу.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” був обґрунтований заявником визначеною статистично значущою різницею в показниках загальної виживаності та виживаності без подій у жінок з ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику,

<sup>39</sup>Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. ASCO V.40, iss 15.

яка досягається застосуванням пембролізумабу в поєднанні з ХТ порівняно із ХТ, що було визначено на етапі клінічного аналізу (дослідження KEYNOTE-522). Додатковим аргументом заявника на користь проведення фармакоекономічного аналізу за методом “витрати-користь” є визначені в літературі, в т. ч. за результатами клінічних досліджень, показники корисності в станах “без подій”, “локорегіонарний рецидив” та “віддалені метастази” при РГЗ.

Фармакоекономічна модель була побудована заявником із використанням чотирьох взаємовиключних станів: “без подій” (англ. event-free), “локорегіонарний рецидив” (англ. locoregional recurrence), “віддалені метастази” (англ. distant metastasis) і “смерть” (англ. “death”). Стан “без подій” в моделі Маркова визначався як час від початку руху в моделі до прогресування захворювання або смерті. Після того, як пацієнт перейшов до стану “локорегіонарний рецидив” або “віддалені метастази”, він не може повернутись до стану “без подій”. Стан “локорегіонарний рецидив” був визначений як час від прогресування захворювання до наступної стадії прогресування або настання смерті. Стан “віддалені метастази” був визначений як час від прогресування захворювання до настання смерті. Після прогресування захворювання пацієнт може залишитись в тому ж стані здоров'я або перейти у стан “смерть”. Перебування пацієнта в стані “локорегіонарний рецидив” або “віддалені метастази” передбачало наступні лінії терапії ТНРГЗ.

Результати фармакоекономічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 6.

**Таблиця 6.** Результати фармакоекономічного аналізу застосування пембролізумабу в поєднанні з ХТ порівняно із ХТ за даними заявника

| Етап | Розділ               | Опис                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Вступ                | <p><i>Оцінювана технологія:</i> пембролізумаб в поєднанні з ХТ (паклітаксел + карбоплатин (фаза 1 неоад'ювантної терапії), схеми циклофосфамід + доксорубіцин/епірубіцин (фаза 2 неоад'ювантної терапії)) з подальшою ад'ювантною монотерапією пембролізумабом.</p> <p><i>Компаратор:</i> ХТ (паклітаксел + карбоплатин (фаза 1 неоад'ювантної терапії) з наступним застосуванням схеми циклофосфамід + доксорубіцин/епірубіцин (фаза 2 неоад'ювантної терапії)).</p> <p>Модель було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).</p> |
| 2    | Контекст дослідження | <p>Цільова популяція: дорослі жінки із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 35 років.</p> <p>Початковий середній вік пацієнток в моделі становив 61 рік (розраховано за даними форми № 7 “Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення” Центру громадського здоров'я МОЗ України за 2023 рік як середній вік пацієнток із РГЗ в Україні).</p>      |

|   |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                   | <p>Варто зазначити, що дані, наведені у Формі № 7, не виокремлюють категорію хворих на ТНПГЗ, в т. ч. ранніх стадій високого ризику, тоді як у дослідженні KEYNOTE-522 середній вік пацієнток із ТНПГЗ ранніх стадій високого ризику становив 49 років, що є нижчим, ніж використано у моделі. Проте за результатами аналізу чутливості було встановлено, що даний вхідний параметр не має значного впливу на результати аналізу.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження KEYNOTE-522 (Schmid et al, 2024<sup>40</sup> (виживаність без подій зі зрізом 75,1 місяців), Pöllinger et al, 2025<sup>41</sup> (ймовірності виникнення у пацієнтів локорегіонарного рецидиву, віддалених метастазів та настання смерті зі зрізом 39,1 місяців)).</p> <p>Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на даних, розрахованих на основі п'ятивимірного опитувальника EuroQoL (EQ-5D-5L) з дослідження KEYNOTE-522 (за даними публікації Pöllinger et al, 2025). Також було враховано одноразове зменшення якості життя пацієнтів через побічні явища в першому циклі моделі (Huang et al, 2023<sup>42</sup>).</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 35-річного горизонту моделювання було отримано результат</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 9,81 LYG для пембролізумабу+ХТ та 9,12 LYG для ХТ;</li> <li>● 8,17 QALY для пембролізумабу+ХТ та 7,56 QALY для ХТ.</li> </ul> <p>Застосування пембролізумабу на додаток до ХТ забезпечує додаткові 0,70 LYG та 0,61 QALY для дорослих жінок із ТНПГЗ ранніх стадій високого ризику, враховуючи дисконтування.</p> |
| 3 | Розрахунок витрат | <p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● витрати на курс лікування лікарськими засобами;</li> <li>● витрати на медичні вироби та супутні ЛЗ (в тому числі на премедикацію);</li> <li>● витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії;</li> <li>● витрати на медичні послуги (введення лікарських засобів);</li> <li>● витрати на лікування побічних явищ з урахуванням ймовірності їх виникнення;</li> <li>● витрати на хірургічне втручання та радіотерапію;</li> <li>● витрати на подальше спостереження та лікування прогресування захворювання.</li> </ul> <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Ціна пембролізумабу, що використовується у фармакоекономічному аналізі - конфіденційна цінова пропозиція заявника, що становить ██████████ доларів США, що за курсом НБУ станом на 19.02.2025 р. становила</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>40</sup> Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Im SA, Untch M, Fasching PA, Mouret-Reynier MA, Foukakis T, Ferreira M, Cardoso F, Zhou X, Karantz V, Tryfonidis K, Aktan G, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):1981-1991. doi: 10.1056/NEJMoa2409932.

<sup>41</sup> Pöllinger B, Haiderali A, Huang M, Akyol Ersoy B, Abdelaziz AH, Kassem L, Elsis GH. The cost-effectiveness of treatment for high-risk, early-stage, triple-negative breast cancer in Egypt: an analysis of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant single-agent pembrolizumab. J Med Econ. 2025 Dec;28(1):105-113. doi: 10.1080/13696998.2024.2441073.

<sup>42</sup> Huang M, A Fasching P, Haiderali A, Xue W, Yang C, Pan W, Zhou ZY, Hu P, Chaudhuri M, Le Bailly De Tillegem C, Cappoen N, O'Shaughnessy J. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States. Adv Ther. 2023 Mar;40(3):1153-1170. doi: 10.1007/s12325-022-02365-1.

|   |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |            | <p>██████████ грн (концентрат для розчину для інфузій 25 мг/мл по 4 мл у флаконі № 1).</p> <p>Задекларована у Національному каталозі ціна на пембролізумаб становить 100 800,00 грн за упаковку (наказ від 05.08.2025 №1229).</p> <p>Закупівельні ціни лікарських засобів із схем ХТ були отримані із електронної системи публічних закупівель Prozorro (договори про закупівлю, укладені ДП “Медичні закупівлі України”) та становлять:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- паклітаксел (НЕОТАКСЕЛ, концентрат для розчину для інфузій) - 240,64 грн за флакон 6 мг/мл по 16,67 мл (100 мг) №1 і 120,32 грн за флакон 5 мл (30 мг) №1<sup>43</sup>.</li> <li>- карбоплатин (КАРБОПЛАТИН, концентрат для розчину для інфузій) - 882,25 грн за флакон 10 мг/мл, по 45 мл №1 і 401,25 грн за флакон 10 мг/мл, по 15 мл №1<sup>44</sup>.</li> <li>- доксорубіцин (ДОКСОРУБЦИН “ЕБЕВЕ”, концентрат для розчину для інфузій) - 1 227,29 грн за флакон 2 мг/мл, по 50 мл (100 мг) №1 і 647,35 грн за флакон 2 мг/мл, по 25 мл (50 мг) №1<sup>45</sup>.</li> <li>- епірубіцин (ЕПІРУБЦИН-ТЕВА, концентрат для розчину для інфузій) - 856 грн за флакон 2 мг/мл, по 25 мл (50 мг) №1 і 252,52 грн за флакон 2 мг/мл, по 5 мл (10 мг) №1<sup>46</sup>.</li> <li>- циклофосамід (ЕНДОКСАН® 500 мг, порошок для розчину для ін'єкцій) - 263,65 грн за флакон 500 мг №1<sup>47</sup>.</li> </ul> <p>Загальна вартість лікарських засобів при застосуванні пембролізумабу у поєднанні з ХТ у фазі 1 та 2 неоад'ювантної терапії становить ██████████ грн. Вартість лікарських засобів при застосуванні ХТ у фазі 1 та 2 неоад'ювантної терапії становить 25 062,22 грн. Частота застосування доксорубіцину та епірубіцину у складі антрацикліновмісних режимів в неоад'ювантній терапії ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику була визначена на основі опитувальника клінічних фахівців (внутрішні дані ТОВ “МСД Україна”) і склала відповідно ██████████ і ██████████.</p> <p>Вартість ад'ювантної терапії при застосуванні пембролізумабу на цикл 1 (1 тиждень) становить ██████████ грн, а на повний курс ад'ювантної терапії - ██████████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (пембролізумаб+ХТ) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (ХТ) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████████ грн.</p> |
| 4 | Результати | <p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████████ грн/LYG;</li> <li>• ██████████ грн/QALY.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>43</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-05-02-010508-a>

<sup>44</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-09-09-012916-a>

<sup>45</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-10-28-014996-a>

<sup>46</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-08-06-011530-a>

<sup>47</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-05-03-008591-a>

|   |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                                            | <p><b>Аналіз чутливості</b></p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів моделі на <math>\pm 20\%</math>, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Показник ICER був найбільш чутливим до зміни таких параметрів: ціна пембролізумабу, показники переходів зі стану “віддалені метастази” у стан “смерть” і ставка дисконтування.</p> <p>За висновками заявника проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічної моделі до зміни вхідних ключових параметрів. Технологія пембролізумабу в поєднанні з ХТ у пацієнтів із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику залишається більш витратною та одночасно більш ефективною порівняно із технологією ХТ.</p> <p><i>Варто зазначити, що ICER/QALY за результатами проведеного заявником аналізу чутливості коливався від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5 | Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат | <p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ймовірності переходів зі стану “локарегіонарний рецидив” в інші стани є рівними для обох оцінюваних медичних технологій та постійними впродовж усіх циклів. Сталість ймовірностей переходів була обґрунтована особливістю “відсутності пам'яті” моделі Маркова.</li> <li>2. Частка пацієнток, які закінчили неоад'ювантну та ад'ювантну терапії, врахована в показнику відносної інтенсивності дози.</li> </ol> <p><i>Таким чином, шляхом використання показника відносної інтенсивності дози (тобто співвідношення фактично отриманої дози поділеної на стандартну розраховану дозу) заявником було враховано, що не всі пацієнтки у дослідженні приймали повний курс хіміотерапії у дозуванні, що відповідає інструкції для медичного застосування.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Вікові коефіцієнти смертності в Україні для відповідної вікової когорти були використані у якості референтних значень для ймовірностей переходів у стан “смерть” з інших станів моделі, визначених в межах клінічного дослідження KEYNOTE-522.</li> </ol> <p><i>Для адаптації моделі до локальних умов заявником використовувалась загальновікова смертність в Україні у разі якщо вона перевищувала смертність пацієнток у дослідженні для кожної окремої вікової категорії, що є прийнятним підходом до моделювання.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Ймовірності переходів змінюються впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає кривим Каплана-Мейєра та результатам математичного моделювання.</li> <li>5. Модель не передбачала зменшення ефективності лікування з часом. Загальне зменшення ефективності показників LYS і QALY було враховане на етапі дисконтування.</li> <li>6. Витрати на діагностичні тести та консультації, необхідні перед проведенням хірургічного втручання при застосуванні пембролізумабу у поєднанні з ХТ в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання та лише ХТ враховані в моделі як одноразові витрати, що припадають на цикл проведення хірургічного втручання.</li> </ol> |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>Обмеження дослідження:</p> <p>1. Ймовірності переходів зі стану “віддалений рецидив” в стан “смерть” були оцінені на основі даних дослідження KEYNOTE-522, яке відображало схему лікування впродовж періоду спостереження в рамках дослідження. Оскільки підходи до лікування пацієнтів з ТНРГЗ швидко змінюються, а імунотерапія і таргетна терапія стають новою парадигмою лікування, прогнозована загальна виживаність в моделі може бути заниженою порівняно з поточною реальною практикою, оскільки більше пацієнтів можуть отримувати доступ до ефективнішого лікування при метастазуванні. Потенційно вища виживаність пацієнтів в реальній клінічній практиці, може бути пов’язана із розширенням доступу до інноваційних лікарських засобів для лікування метастатичного ТНРГЗ.</p> <p><i>Заявник обґрунтовує вищу виживаність пацієнтів в реальній клінічній практиці підвищенням рівня доступу до інноваційних ліків для лікування метастатичного ТНРГЗ, зокрема, з посиланням на проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу пембролізумаб за показанням лікування у поєднанні з хіміотерапією пацієнток з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним ТНРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS <math>\geq 10</math>), що підтверджено валідованим тестом.</i></p> <p><i>Крім того, докази порівняльної клінічної ефективності пембролізумабу за показанням лікування пацієнтів із місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози з експресією PD-L1 (CPS <math>\geq 10</math>), на яких ґрунтується рекомендація уповноваженого органу щодо проведення переговорів про укладення договору керованого доступу, отримані у популяції пацієнтів, які раніше не отримували терапію, спрямовану на PD-1/PD-L1. Тому навіть у разі потенційного укладання договору керованого доступу, пембролізумаб буде застосовуватись у найвних до пембролізумабу пацієнтів.</i></p> <p>2. У фармакоекономічному аналізі були використані показники корисності для станів здоров’я моделі зі США, але це є загальним обмеженням в економічних оцінках для України, враховуючи відсутність національних тарифних наборів/таблиць для України.</p> |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Отже, за розрахунками заявника додавання пембролізумабу до ХТ забезпечує додаткові 0,70 LYG та 0,61 QALY для лікування дорослих жінок із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування пембролізумабу+ХТ ( █████ грн) є більшими за сукупні витрати на застосування ХТ ( █████ грн) у █████ разів.

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пембролізумабу+ХТ порівняно із ХТ становить █████ грн за один додатково набутий LYG та █████ грн за один додатково набутий QALY. За висновком заявника, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні застосування схеми пембролізумаб+ХТ у пацієнток із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику,

характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY порівняно із ХТ, які становлять ██████████ × ВВП на душу населення, однак забезпечує більше якісних років життя при значно більшому рівні витрат.

Розрахований заявником показник ICER/QALY, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), тому такі витрати є неефективними.

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

1. У наданій фармакоекономічній моделі в форматі MS Excel заявником використано не всі найновіші релевантні доказові дані, що є некоректним відповідно до пп.3 п. 10 додатку 2 до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. №1300 (далі - Порядок) і рекомендаціям пунктів 4.3.6 та 4.3.7 Настанови. Зокрема, дані щодо виникнення у пацієнток локорегіонарного рецидиву, віддалених метастазів та настання смерті були використані заявником зі зрізом даних 39,1 місяців дослідження KEYNOTE-522 (ймовірності переходів між станами із фармакоекономічної публікації Pöllinger et al, 2025, першоджерелом яких є публікація Schmid et al., 2022 з періодом спостереження 39,1 місяців), тоді як дані щодо виживаності без подій були обрані заявником зі зрізом 75,1 місяців цього ж дослідження (крива Каплана-Майєра щодо виживаності без подій із публікації Schmid et al., 2024).

Варто зазначити, що у публікації Schmid et al., 2024 наявні також оновлені дані щодо виникнення у пацієнток локорегіонарного рецидиву та віддалених метастазів, а також крива Каплана-Майєра щодо загальної виживаності зі зрізом 75,1 місяців, які не були використані заявником для розрахунку оновлених ймовірностей переходу між станами. Тоді як відповідно до фармакоекономічної публікації Pöllinger et al, 2025 усі розрахунки ймовірностей переходів між станами ґрунтуються на індивідуальних даних пацієнток (patient-level data), власником яких є компанія Merck Sharp & Dohme LLC (компанія-заявник). На відповідний запит уповноваженого органу щодо оновлення даних або надання алгоритму розрахунку ймовірностей переходів між станами заявник зазначив, що доступу до індивідуальних даних пацієнток із дослідження KEYNOTE-522 не має.

Крім того, заявником незважаючи на запит уповноваженого органу не було проведено критичну оцінку щодо впливу використання даних з меншим періодом спостереження, тобто, не було порівняно змодельовані результати з останніми доступними фактичними даними з дослідження KEYNOTE-522, а також не надано оцінку впливу використання таких даних на результати моделювання.

За результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу було встановлено, що дані щодо виживаності без подій та загальної виживаності, змодельовані заявником, відрізняються від даних публікації Schmid et al, 2024, де

опубліковані результати дослідження KEYNOTE-522 зі зрізом 75,1 місяців. Зокрема, відповідно до публікації Schmid et al, 2024 частка померлих пацієнток станом на 75 місяць у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією становила 14,7%, а у групі плацебо + хіміотерапія - 21,8%, тоді як відповідно до результатів моделювання заявника у групі заявленого лікарського засобу померло 25,7% пацієнток, а у групі компаратора - 32,5%. Отже, змодельовані дані щодо загальної виживаності є більш песимістичними, порівняно з фактичними результатами дослідження KEYNOTE-522. Варто зазначити, що навіть у разі неврахування локальних даних смертності змодельовані результати щодо загальної виживаності все одно відрізняються від опублікованих результатів дослідження KEYNOTE-522 зі зрізом 75,1 місяців.

Тому використання не найбільш актуальних даних впливає на точність результатів моделювання, проте не впливає на якісну характеристику рівня витрат на пембролізумаб.

2. З огляду на наявність більш актуальних клінічних даних (публікація Schmid et al, 2024), значення показників корисності (набір даних EQ-5D), які були оцінені за триваліший період спостереження (75,1 місяців), можуть відрізнятись від тих значень, що використані у фармакоекономічній моделі (із періодом спостереження 39,1 місяців).

Отже, за результатами проведеної оцінки було встановлено, що ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто витрати на пембролізумаб+НПТ порівняно з НПТ є неефективними. Використання у моделі не найбільш актуальних результатів клінічної ефективності порівнюваних технологій впливає на значення ICER, проте не змінює якісну характеристику рівня витрат на пембролізумаб.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу пембролізумабу у поєднанні з ХТ для лікування дорослих жінок із ТНПГЗ ранніх стадій високого ризику, порівняно із ХТ можливе, якщо ціна на пембролізумаб буде знижена орієнтовно на [REDACTED] % від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) та на [REDACTED] % до рівня [REDACTED] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Проте за умови використання останніх доступних клінічних даних дослідження KEYNOTE-522, показник ICER і, відповідно, відсоток знижки, необхідний для досягнення порогу ефективності витрат, можуть бути іншими.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету пембролізумабу у поєднанні з ХТ порівняно із ХТ на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість нових пацієнтів, що потребуватимуть лікування, при розрахунку на основі даних Центру громадського здоров'я щодо захворюваності на рак грудної залози становитиме 666 пацієнток на перший рік, 654 пацієнтки на другий рік, 642 пацієнтки на третій рік, 631 пацієнтки на четвертий рік та 619 пацієнток на п'ятий рік. Кількість пацієнток, які отримують ад'ювантну терапію, за розрахунками заявника становитиме 254 пацієнтки на перший рік, 249 пацієнток на другий рік, 245 пацієнток на третій рік, 240 пацієнток на четвертий рік та 236 пацієнток на п'ятий рік.

Заявником у моделі у форматі MS Excel було передбачено опцію розрахунку потреби та аналізу впливу на бюджет на основі даних щодо захворюваності на рак грудної залози із Національного канцер-реєстру України. При використанні опції вибору даних щодо захворюваності на рак грудної залози із Національного канцер-реєстру України кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування заявленого лікарського засобу, може становити 713 пацієнтів на перший рік, 702 пацієнтки на другий рік, 692 пацієнтки на третій рік, 681 пацієнт на четвертий рік та 670 пацієнток на п'ятий рік, а кількість пацієнток, які отримують ад'ювантну терапію, становитиме 272 пацієнтки на перший рік, 267 пацієнток на другий рік, 264 пацієнтки на третій рік, 259 пацієнток на четвертий рік та 255 пацієнток на п'ятий рік.

Заявником передбачається, що технологія застосування схеми пембролізумаб+ХТ замінюватиме технологію стандартної ХТ у дорослих жінок із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику. Отже, заявником було передбачено, що у найближчому році аналізу впливу на бюджет частка ринку для технології пембролізумаб + ХТ становитиме 100% і залишиться сталою до 5-го року, що створюватиме рівний доступ пацієнток до лікування пембролізумабом, а частка ринку для технології ХТ (без додавання пембролізумабу) становитиме 0%.

Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічну кількість живих пацієнток, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати із розрахунку пацієнток, які помирають щороку. До того ж, з огляду на результати моделювання в аналізі впливу на бюджет, можна врахувати різну кількість пацієнток для альтернативних медичних технологій, які за результатами клінічного аналізу характеризуються різними показниками виживаності.

Результати проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією для лікування дорослих жінок із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику, наведено у таблицях 7 та 8.

**Таблиця 7.** Результати проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету застосування пембролізумабу+ХТ порівняно із ХТ за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Центру громадського здоров'я

|  | Рік 1 | Рік 2 | Рік 3 | Рік 4 | Рік 5 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
|--|-------|-------|-------|-------|-------|

Пембролізумаб для лікування дорослих пацієнток з тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання, 12.05.2026

| <b>Кількість пацієнтів</b>                                                                                                                               |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Кількість нових пацієнтів, що потребують лікування, осіб                                                                                                 |  |  |  |  |  |
| Кількість пацієнтів, які потребують ад'ювантної терапії                                                                                                  |  |  |  |  |  |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують неоад'ювантну ХТ                                                                |  |  |  |  |  |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб+ХТ та пембролізумаб у якості ад'ювантної терапії |  |  |  |  |  |
| Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують які використовують неоад'ювантну ХТ                                               |  |  |  |  |  |
| Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб+ ХТ та пембролізумаб у якості ад'ювантної терапії  |  |  |  |  |  |
| <b>Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн</b>                                                                                                        |  |  |  |  |  |
| Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без пембролізумабу, грн                                                                                      |  |  |  |  |  |
| Новий сценарій – витрати у схемі лікування з пембролізумабом, грн                                                                                        |  |  |  |  |  |

|                                                 |  |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| - з них витрати на пембролізумаб, грн           |  |  |  |  |  |
| <b>Вплив на бюджет (додаткові витрати), грн</b> |  |  |  |  |  |

За результатами аналізу впливу на бюджет за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Центру громадського здоров'я, додаткові витрати на пембролізумаб при застосуванні нового сценарію, тобто при повному переході на заявлений лікарський засіб з першого року аналізу, будуть знаходитись в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

**Таблиця 8.** Результати проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету застосування пембролізумабу+ХТ порівняно із ХТ за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Національного канцер-реєстру України

|                                                                                                                                                          | Рік 1 | Рік 2 | Рік 3 | Рік 4 | Рік 5 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Кількість пацієнтів</b>                                                                                                                               |       |       |       |       |       |
| Кількість нових пацієнтів, що потребують лікування, осіб                                                                                                 |       |       |       |       |       |
| Кількість пацієнтів, які потребують ад'ювантної терапії                                                                                                  |       |       |       |       |       |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують неоад'ювантну ХТ                                                                |       |       |       |       |       |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб+ХТ та пембролізумаб у якості ад'ювантної терапії |       |       |       |       |       |
| Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують неоад'ювантну ХТ                                                                  |       |       |       |       |       |

|                                                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб+ ХТ та пембролізумаб у якості ад'ювантної терапії |  |  |  |  |  |
| <b>Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн</b>                                                                                                       |  |  |  |  |  |
| Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без пембролізумабу, грн                                                                                     |  |  |  |  |  |
| Новий сценарій – витрати у схемі лікування з пембролізумабом, грн                                                                                       |  |  |  |  |  |
| - з них витрати на пембролізумаб, грн                                                                                                                   |  |  |  |  |  |
| Вплив на бюджет (додаткові витрати), грн                                                                                                                |  |  |  |  |  |

За результатами проведеного заявником аналізу впливу на бюджет за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Національного канцер-реєстру України, додаткові витрати на пембролізумаб при застосуванні нового сценарію, тобто при повному переході на заявлений лікарський засіб з першого року аналізу, будуть знаходитись в діапазоні від [ ] грн до [ ] грн залежно від року прогнозування.

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 пембролізумабу (“новий сценарій”) вплив на бюджет пембролізумабу буде великим (понад 100 млн грн) у всі роки аналізу незалежно від використаного джерела вхідних даних щодо захворюваності на рак грудної залози.

Крім того, витрати на пембролізумаб [ ] рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності, що становить 176 млн грн, [ ] разів залежно від року аналізу.

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

1. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, невикористання всіх останніх доступних даних клінічної ефективності та безпеки у фармакоекономічному аналізі та відмінність цих даних від змодельованих заявником, впливатиме також і на результати аналізу впливу на бюджет.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку враховуючи інструкцію для медичного застосування, рекомендації Стандарту медичної допомоги та міжнародні рекомендації, частка пацієнток, які потребуватимуть ад'ювантного застосування пембролізумабу, може бути вищою, ніж та, що була використана заявником у розрахунках. Таким чином, потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі та, відповідно, і додатковий вплив на бюджет додавання пембролізумабу до ХТ може бути більшим.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування пембролізумабу на додаток до ХТ є більш витратним ніж ХТ, додаткові витрати можуть становити від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Центру громадського здоров'я, або від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Національного канцер-реєстру України. Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб є великим (понад 100 млн грн) у всі роки аналізу, проте значення додаткових витрат може бути більшим, ніж розраховано заявником.

**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**

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у дорослих пацієнток із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику представлено порівняно зі стандартною хіміотерапією без додавання пембролізумабу. Вибір компаратора є коректним з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

Наявність клінічних переваг терапевтичної стратегії застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у неоад'ювантному режимі з подальшим ад'ювантним застосуванням пембролізумабу у дорослих пацієнток із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику порівняно із застосуванням лише хіміотерапії при неоад'ювантному лікуванні підтверджено результатами рандомізованого подвійно засліпленого клінічного дослідження KEYNOTE-522.

За результатами дослідження KEYNOTE-522 під час неоад'ювантної фази лікування встановлено підвищення частоти pCR при медіані спостереження 15,5 місяців при застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (64,8%) порівняно із застосуванням лише хіміотерапії (51,2%); різниця між групами становила 13,6% та була

статистично значуща (95% CI 5,4-21,8;  $p < 0,001$ ). За оцінкою EFS при медіані спостереження 75,1 місяця встановлено, що ризик події або смерті був нижчим на 35% при застосуванні пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у неоад'ювантному режимі з подальшим ад'ювантним застосуванням порівняно із компаратором (HR 0,65; 95% CI 0,51-0,83) зі статистично значущою різницею. П'ятирічна EFS становила 81,2% (95% CI 78,3-83,8) у групі пембролізумабу у та 72,2% (95% CI 67,4-76,4) у групі компаратора. Частка померлих пацієнток була меншою у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (14,7%) порівняно з контрольною групою (21,8%),  $p = 0,002$ . Загальна виживаність є вищою при застосуванні пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у неоад'ювантному режимі з подальшим ад'ювантним застосуванням пембролізумабу на 4,9% (95% CI 0,3-9,4) зі статистично значущою різницею порівняно із застосуванням лише хіміотерапії при неоад'ювантному лікуванні. Різниця середнього часу виживаності протягом 5 років між досліджуваними групами склала 1,2 місяця (95% CI -0,5-2,8). Перевага в загальній виживаності хоч і не є значною, проте статистично значуще покращення OS було продемонстровано за попередньо визначеним статистичним критерієм і даний аналіз вважається фінальним.

Профіль безпеки пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у неоад'ювантному режимі з подальшим ад'ювантним застосуванням пембролізумабу характеризувався вищою частотою серйозних та імуноопосередкованих побічних явищ порівняно із застосуванням лише хіміотерапії при неоад'ювантному лікуванні. Серйозні побічні явища, пов'язані з лікуванням, частіше виникали у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (34,1% проти 20,1%). Імуноопосередковані побічні явища будь-якого ступеня реєструвалися у 35,0% пацієнток проти 13,1%, а  $\geq 3$  ступеня – у 13,0% проти 1,5% відповідно.

Надані у досє дані щодо клінічної переваги застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у неоад'ювантному режимі з подальшим ад'ювантним застосуванням пембролізумабу є коректними та підтверджують наявність клінічних переваг застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у неоад'ювантному режимі з подальшим ад'ювантним застосуванням пембролізумабу у дорослих пацієнток із ТНРГЗ ранніх стадій високого ризику порівняно із застосуванням лише хіміотерапії при неоад'ювантному лікуванні.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно із хіміотерапією, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. З огляду на те, що включені до моделі вхідні дані клінічної ефективності та безпеки пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією порівняно із хіміотерапією не були послідовними з даними, відібраними заявником за результатами проведення аналізу клінічної ефективності та безпеки, зокрема, у частині

того, що при проведенні моделювання заявник використав не усі найновіші релевантні дані клінічної ефективності та безпеки дослідження KEYNOTE-522, що не відповідає вимогам пп.3 п.10 додатку 2 до Порядку та рекомендаціям пунктів 4.3.6 та 4.3.7 Настанови, існує невизначеність щодо співвідношення додаткових витрат та доданої ефективності пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією порівняно із хіміотерапією.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, проте частка пацієнток, які потребуватимуть ад'ювантного застосування пембролізумабу, може бути вищою, ніж та, що була використана заявником у розрахунках.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією є більш витратним ніж хіміотерапія, що є коректним. Додаткові витрати можуть становити від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Центру громадського здоров'я, або від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Національного канцер-реєстру України. Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб є великим (понад 100 млн грн) у всі роки аналізу. Проте значення додаткових витрат може бути більшим ніж розраховано заявником з огляду на використання заявником змодельованих витрат з моделі Маркова та потенційної недооцінки частки пацієнток, що потребуватимуть ад'ювантної терапії.

**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 КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу пембролізумаб, щодо можливості включення заявленого лікарського засобу 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, розділ «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих», в тислі числі через застосування процедури договорів керованого доступу відповідно до

положень постанови КМУ від 27.01.2021 р. № 61 «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333» а також до відповідних переліків з метою здійснення закупівлі лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської держадміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм за показанням: лікування дорослих пацієнток з тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання.

За результатами рандомізованого подвійно засліпленого дослідження KEYNOTE-522 (Schmid et al., 2020; Schmid et al., 2022; Schmid et al., 2024) при застосуванні пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання порівняно із застосуванням хіміотерапії лише в неоад'ювантному режимі у пацієнток з тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику встановлено клінічні переваги за ключовими клінічними кінцевими точками. Зокрема pCR було досягнуто у більшій частки пацієнток у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (64,8%), ніж у групі плацебо+хіміотерапія (51,2%); абсолютна різниця між групами становила 13,6% і була статистично значущою (95% CI 5,4-21,8;  $p < 0,001$ ). Узгоджені результати отримано також при оцінці pCR за альтернативними визначеннями (ypT0 ypN0 та ypT0/Tis). Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією також забезпечував кращі показники за оцінкою EFS: частка пацієнток, у яких сталася подія або смерть, була меншою у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією, ніж у групі плацебо + хіміотерапія (20,3% проти 29,2% відповідно), а відносний ризик події або смерті був нижчим на 35% при застосуванні пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією (HR 0,65; 95% CI 0,51-0,83) зі статистично значущою різницею. Найчастішою першою подією в аналізі EFS в обох групах був віддалений рецидив: 77 подій (9,8%) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 56 подій (14,4%) у групі плацебо+хіміотерапія. Оцінена 5-річна EFS становила 81,2% (95% CI 78,3-83,8) у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 72,2% (95% CI 67,4-76,4) у групі плацебо+хіміотерапія. Крім того, пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією демонстрував кращі показники OS. Оцінена 5-річна OS становила 86,6% у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 81,7% у групі плацебо + хіміотерапія. Абсолютна різниця в 5-річній OS між групами становила 4,9% та була статистично значущою ( $p = 0,002$ ). Обмежений середній час виживаності протягом 5 років становив 55,3 місяця у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та 54,1 місяця у групі плацебо + хіміотерапія; різниця між групами склала 1,2 місяця (95% CI -0,5-2,8).

За даними дослідження KEYNOTE-522 побічні явища  $\geq 3$  ступеня, виникали у 77,1% пацієнток у групі пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією та у 73,3% у групі плацебо+хіміотерапія; найчастішими були нейтропенія, зниження кількості нейтрофілів

та анемія. Серйозні побічні явища, пов'язані з лікуванням, частіше виникали в групі пембrolізумабу з хіміотерапією порівняно із групою плацебо+хіміотерапія (34,1% та 20,1% пацієнток відповідно). Побічні явища, пов'язані з лікуванням, що призвели до смерті, були зафіксовані у 0,5% (4 пацієнтки) у групі пембrolізумабу у поєднанні з хіміотерапією та у 0,3% (1 пацієнтка) у групі плацебо+хіміотерапія. Імуноопосередковані побічні явища будь-якого ступеня тяжкості частіше виникали у групі пембrolізумабу у поєднанні з хіміотерапією (35,0%) ніж в групі плацебо+хіміотерапія (13,1%), як і побічні явища  $\geq 3$  ступеня (13,0% і 1,5% пацієнток відповідно). Імуноопосередковані побічні явища призвели до смерті у двох пацієнток (0,3%) у групі пембrolізумабу у поєднанні з хіміотерапією, тоді як у групі плацебо+хіміотерапія таких випадків не зафіксовано.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, додавання пембrolізумабу до хіміотерапії порівняно із застосуванням лише хіміотерапії для лікування дорослих жінок із тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику забезпечує додаткові 0,70 LYG та 0,61 QALY, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом 35-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) становить [REDACTED] грн за один додатково набутий LYG та [REDACTED] грн за один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Однак варто враховувати, що у моделі заявником було використано не найбільш актуальні результати клінічної ефективності порівнюваних технологій, що створює невизначеність щодо співвідношення додаткових витрат та доданої ефективності пембrolізумабу у поєднанні з хіміотерапією порівняно із хіміотерапією.

Додавання пембrolізумабу до хіміотерапії для лікування дорослих жінок із тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням хіміотерапії – додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнток на терапію пембrolізумабом на додаток до хіміотерапії коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Центру громадського здоров'я, або від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Національного канцер-реєстру України. 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 вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб є великим (понад 100 млн грн) у всі роки аналізу та таким, що [REDACTED] рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності [REDACTED] залежно від року аналізу. Однак значення додаткових витрат може бути більшим ніж розраховано заявником з

огляду на використання заявником змодельованих витрат з моделі Маркова та потенційної недооцінки частки пацієнток, що потребуватимуть ад'ювантної терапії.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення пембролізумабу 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 (зокрема за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих»), а також з урахуванням потенційної можливості застосування договорів керованого доступу відповідно до постанови КМУ від 27.01.2021 №61 та можливості закупівель у межах регіональних цільових програм, встановлено наступне.

#### *Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)*

За результатами оцінки даних рандомізованого, подвійно засліпленого клінічного дослідження KEYNOTE-522 встановлено, що застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією порівняно з плацебо у поєднанні з хіміотерапією призводить до підвищення частоти pCR на 13,6% при медіані спостереження 15,5 місяців зі статистично значущою різницею ( $p < 0,001$ ), а також клінічно значущим зниженням ризику подій за показником EFS на 35% зі статистично значущою різницею при подовженому спостереженні з медіаною 75,1 місяця. Щодо OS, встановлено статистично значущу різницю на користь пембролізумабу з незначною абсолютною різницею між групами – 4,9%, при цьому представлений аналіз OS вважається фінальним відповідно до попередньо визначених статистичних критеріїв дослідження. Таким чином, застосування пембролізумабу забезпечує статистично значуще покращення показників pCR та EFS, а також подовження OS, хоча величина ефекту була невеликою.

#### *Безпечність*

За результатами аналізу безпеки у межах дослідження KEYNOTE-522 встановлено, що застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією порівняно з плацебо у поєднанні з хіміотерапією асоціюється з вищою частотою побічних явищ, зокрема імуноопосередкованих явищ. Частота побічних явищ  $\geq 3$  ступеня тяжкості, пов'язаних із лікуванням, була дещо вищою у групі пембролізумабу. Найчастішими побічними явищами залишалися гематологічні токсичності, характерні для хіміотерапії, зокрема нейтропенія та анемія. Імуноопосередковані побічні явища виникали частіше при застосуванні пембролізумабу та включали, зокрема, ендокринні порушення, шкірні явища та інші імунні ускладнення.

*Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат*

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на пембролізумаб з хіміотерапією є неефективними (ICER становить [REDACTED] грн/QALY). Однак варто враховувати, що у моделі заявником було використано не

найбільш актуальні результати клінічної ефективності порівнюваних технологій, що створює невизначеність щодо співвідношення додаткових витрат та доданої ефективності пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією порівняно із хіміотерапією.

*Результати аналізу впливу на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет*

Додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнток на терапію пембролізумабом на додаток до хіміотерапії коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі даних Національного канцер-реєстру України. Вплив на бюджет відповідно до рекомендованої шкали впливу на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб є великим у всі роки аналізу та таким, що [REDACTED] рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності [REDACTED] залежно від року аналізу. Однак значення додаткових витрат може бути більшим з огляду на використання заявником змодельованих витрат з моделі Маркова та потенційної недооцінки частки пацієнток, що потребуватимуть ад'ювантної терапії.

*Якість доказових даних*

Дослідження має рандомізований, подвійно засліплений дизайн із належним контролем та збалансованими групами порівняння, що знижує ризик систематичних помилок. Первинні кінцеві точки (pCR та EFS) є сурогатними, однак у популяції пацієнток із тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику вважаються клінічно релевантними. Наявні доказові дані оцінюються як такі, що мають високу методологічну якість та є прийнятними в межах проведення державної оцінки медичних технологій.

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

Рак грудної залози є одним із найбільш поширених злоякісних новоутворень серед жіночого населення. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2024 році в Україні було зареєстровано 12 207 нових випадків раку грудної залози, з яких 12 113 – у жінок та 94 – у чоловіків. Смертність від цього захворювання становила 3 731 випадок. Тричі негативним раком грудної залози становить приблизно 10-15% усіх випадків раку грудної залози та характеризується більш агресивним перебігом і вищим ризиком рецидиву. За результатами розрахунків, наведених у досьє, кількість пацієнток із тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику становить близько 824-949 осіб щорічно залежно від джерела даних. Оцінка чисельності цільової популяції має орієнтовний характер та залежить від використаних припущень і джерел даних.

*Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти*

Онкологічні захворювання, зокрема рак грудної залози, належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я України. Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 30 грудня 2025 року № 1976 «Пріоритетні напрями розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки», забезпечення профілактики,

ранньої діагностики та лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних, із застосуванням сучасних методів лікування визначено одним із пріоритетних напрямів.

Тричі негативний рак грудної залози часто виникає у жінок молодого та працездатного віку (до 40 років). Через агресивний перебіг і високий ризик рецидиву захворювання призводить до втрати працездатності, зниження якості життя та створює додаткове навантаження на сім'ю і систему охорони здоров'я.

Для пацієнтів з тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання відсутні інші альтернативи серед таргетної терапії, що обмежує вибір лікування для пацієнток.

Застосування заявленого лікарського засобу не передбачає необхідності впровадження спеціальних організаційних умов або інфраструктурних змін у клінічній практиці. Водночас застосування пембролізумабу потребує моніторингу імуніопосередкованих побічних явищ.

Враховуючи результати порівняльної клінічної ефективності, що свідчать про наявність клінічних переваг та загалом прийнятний профіль безпеки пембролізумабу, відсутність альтернативних таргетних лікарських засобів для лікування пацієнтів із тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику, агресивний перебіг даного захворювання та, зокрема невизначеність щодо співвідношення додаткових витрат та доданої ефективності, а також те, що заявником було надано до розгляду конфіденційну цінову пропозицію рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу пембролізумаб (форма випуску – концентрат для розчину для інфузій; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу; по 1 флакону з препаратом в картонній коробці) для лікування дорослих пацієнток з тричі негативним раком грудної залози ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання.

Відповідно до п.22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 від №1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

## **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.