

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 29.12.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 29.12.2025 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

КІТРУДА[®], концентрат для розчину для інфузій 25 мг/мл, по 4 мл концентрату у флаконі; по 1 флакону з препаратом в картонній коробці;

РП UA/16209/01/01 термін дії з 02.07.2022 по 02.07.2027

Виробник: МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу, Брінні), Ірландія; Н.В. Органон, Нідерланди; Нувісан ГмбХ, Німеччина; МСД Біотек Б.В., Нідерланди; Органон Хейст бв/Мерк Шарп і Доум Б.В., Бельгія/Нідерланди.

Заявник: Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія

2) торговельна назва лікарського засобу: КІТРУДА[®]

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: пембролізумаб/rembrolizumab

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

діюча речовина: rembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу;

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

5) форма випуску:

концентрат для розчину для інфузій 25 мг/мл, по 4 мл концентрату у флаконі; по 1 флакону з препаратом в картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

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

Для застосування препарату КІТРУДА® у комбінації з хіміотерапією, з бевацизумабом або без нього, відбирають пацієнтів на основі наявності позитивної експресії PD-L1 при персистуючому, рецидивуючому або метастатичному раку шийки матки.

Спосіб застосування:

- 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.

Інформація щодо схеми застосування препарату КІТРУДА®(пембролізумаб) наведена в таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування КІТРУДА® (пембролізумаб)

Схема застосування	КІТРУДА® (пембролізумаб)
Спосіб введення	30-хвилинна в/в інфузія
Доза	200 мг кожні 3 тиж. або 400 мг кожні 6 тиж.
Частота застосування	Кожні 3 або 6 тиж.
Середня тривалість курсу лікування	До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 міс. (максимум 2 роки)

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

КІТРУДА® - концентрат для розчину для інфузій 25 мг/мл, по 4 мл концентрату у флаконі; по 1 флакону з препаратом в картонній коробці.

РП UA/16209/01/01 термін дії з 02.07.2022 по 02.07.2027.

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

Пембролізумаб являє собою антитіло, що блокує рецептор програмованої смерті клітин 1 (PD-1). Пембролізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом IgG4 каппа з приблизною молекулярною масою 149 кДа. Пембролізумаб продукується в рекомбінантних клітинах яєчників китайського хом'яка. Зв'язування PD-1 ліганда (PD-L1 і PD-L2) із рецептором PD-1, що міститься у Т-клітинах, інгібує проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів. Активізація PD-1 ліганда 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 їхню 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 АТС L01FF02.

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

Препарат КІТРУДА® в поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.

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

Рак шийки матки

Препарат КІТРУДА® в поєднанні з хіміотерапією, з бевацизумабом або без нього, показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.

Препарат КІТРУДА® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.

Інші показання досліджуваного лікарського засобу для лікування меланоми, недрібноклітинного раку легень, плоскоклітинного раку голови та шиї, класичної лімфоми

Ходжкіна, первинної медіастинальної В-крупноклітинної лімфоми, уротеліального раку, раку з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації, високої мікросателітної нестабільності або дефіциту механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком, раку шлунка, езофагеального раку, гепатоцелюлярної карциноми, раку жовчовивідних шляхів, карциноми клітин Меркеля, нирково-клітинного раку, карциноми ендометрію, раку з високим мутаційним навантаженням пухлини, плоскоклітинної карциноми шкіри, тричі негативного раку грудної залози представлені у інструкції для медичного застосування на сайті Державного реєстру лікарських засобів.

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:

Заявником було зазначено, що першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань, належать до

пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки, затверджених наказом МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832².

Також уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – ОМТ) зазначає, що відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 року № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”⁵ онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану):

Рак шийки матки (далі – РШМ) — це тип раку, який виникає внаслідок мутації епітеліальних клітин шийки матки. Найчастіше зустрічається у жінок віком >30 років. Зазвичай це злоякісна пухлина з повільним ростом, що може не мати симптомів, але її можна виявити за допомогою скринінгових тестів. Майже завжди причиною РШМ є вірус папіломи людини (далі – ВПЛ), який виявляють у 99 % пухлин шийки матки.³

Для визначення стадії РШМ найчастіше використовують систему Міжнародної федерації гінекології та акушерства (англ. The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)⁴, яка ґрунтується на результатах обстежень та аналізів, якщо тільки не проводиться операція. У цьому випадку можна встановити прогностичну стадію. Система стадійності FIGO складається зі стадій I (1) - IV (4). Чим вища стадія, тим більше рак поширений по всьому тілу. Вживаність залежить від стадії на момент встановлення діагнозу, а прогноз для хворих на РШМ стадії IVb із віддаленими метастазами є поганим. Хірургічне лікування чи опромінення не є варіантами на пізніх стадіях і насправді існують обмежені варіанти лікування для таких стадій.

РШМ є глобальною проблемою системи охорони здоров'я і посідає четверте місце у світі серед найпоширеніших злоякісних пухлин у жінок. В

² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

³ <https://phc.org.ua/news/rak-shiyki-matki-simptomi-diaagnostika-ta-faktori-riziku>

⁴ <https://www.figo.org/>

Україні РШМ займає друге місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення репродуктивного віку. За даними Глобальної онкологічної обсерваторії (англ. Global Cancer Observatory – GLOBOCAN⁵), у 2022 р. було зареєстровано >660 тис. нових випадків РШМ, що ставить це захворювання на четверте місце серед найпоширеніших видів раку за рівнем захворюваності та смертності у жінок. В Україні ситуація з РШМ залишається вкрай серйозною.

Цільовою популяцією за даними досьє є дорослі пацієнтки з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1).

Для розрахунку потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі пембролізумаб для лікування пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), заявником було використано показники захворюваності (пацієнтки із вперше діагностованим метастатичним РШМ стадії IV) і поширеності (пацієнтки із рецидивуючим РШМ стадії I–III, встановленим у попередніх роках).

На основі даних щодо захворюваності на РШМ за 2014–2022 рр., яка згідно з даними Національного канцер-реєстру України (далі – НКРУ) становила від 4101 у 2014 р. до 3004 пацієнток у 2022 р., заявником був проведений регресійний аналіз з побудовою прогнозу кількості пацієнток на 2023–2029 рр., який дає підстави вважати, що в найближчі роки захворюваність на РШМ становитиме від 3153 пацієнток у 2025 р. до 2714 пацієнток у 2029 р. При цьому пацієнтки з числа вперше виявлених з діагнозом, встановленим посмертно (в середньому 0,4% щороку), а також пацієнти дитячого віку (у середньому 0,3% щороку) були виключені із розрахунку.

Для визначення захворюваності саме на метастатичний РШМ заявником було враховано, що метастатична стадія хвороби (IV) серед пацієнток із вперше встановленим РШМ становила 4,6–11,4% у 2014–2022 роках (середній показник 7,8%) та у абсолютних значеннях становить 188–387 осіб.

При розрахунку потреби системи охорони здоров'я в заявленому ЛЗ пембролізумаб заявником, окрім показників захворюваності, були використані показники поширеності РШМ, розраховані на основі кількості пацієнток із раніше діагностованим РШМ, які не отримують системну ХТ. Заявником було проаналізовано Уніфікований клінічний протокол «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки⁶» (далі – Протокол) та враховано, що 100% пацієнток із РШМ стадії I не отримують системну ХТ. Також заявником за даними ретроспективного дослідження було спрогнозовано (публікація Li J. et al., 2022⁷), що 71,6% пацієнток із раком шийки матки стадій II–III також не отримували системну ХТ.

Згідно з даними дослідження Li J. et al., 2022, із 1936 пацієнток, які при встановленні діагнозу РШМ мали клінічну стадію I, 138 осіб у подальшому

⁵ <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>

⁶ Про затвердження та впровадження... | від 02.04.2014 № 236

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35978078/>

зазнали рецидиву, що становить 7,13%. Із числа пацієток з РШМ стадії II (1694 осіб) 158 зазнали рецидиву, що становить 9,33%. Частка пацієток з РШМ стадії III, у яких виник рецидив (49 із 511), становила 9,59%. При цьому час до рецидиву у пацієток з РШМ стадії I склав 23,9 місяці, зі стадією II - 15,8 місяців, а зі стадією III - 9,1 місяців. Відповідно, рецидив хвороби у пацієток зі стадією III виникає загалом впродовж 1 року з моменту встановлення діагнозу, а у пацієток зі стадіями I і II — впродовж другого року з моменту встановлення діагнозу. Тому заявником було враховано рецидив захворювання у пацієток, яким було встановлено стадію III у поточному році та яким у попередньому році було встановлено стадії I і II.

Таким чином, кількість пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, за розрахунками заявника становитиме від 427 пацієток у 2025 р. до 368 пацієток у 2029 р.

Згідно з результатами проведеного заявником опитування фахівців-онкологів, в Україні 48,4% пацієток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ направляється для визначення експресії PD-L1 (внутрішні дані ТОВ «МСД Україна»). Частка пацієнтів із рівнем експресії PD-L1 (CPS ≥ 1) становить 88,6%.

Враховуючи викладений вище підхід до розрахунку потенційної кількості пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) і які потребуватимуть застосування пембролізумабу у поєднанні із ХТ у найближчі роки, на основі регресійного аналізу заявником була визначена прогнозована кількість пацієток, яка становить від 183 осіб у 2025 р. до 158 осіб у 2029 р.

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

Для розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, заявником було використано показник захворюваності на метастатичний РШМ за даними НКРУ та кількість пацієток із раніше діагностованим РШМ, які не отримують системну ХТ.

Заявником були використані показники захворюваності на РШМ з НКРУ за 2014-2022 роки, тоді як наразі доступні опубліковані дані за 2023 рік. За результатами проведення верифікаційного розрахунку уповноваженим органом було встановлено, що використання останніх доступних даних щодо захворюваності на РШМ у розрахунках призведе до збільшення кількості пацієнтів, які потенційно потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, в середньому, на 5 пацієнтів на рік.

Крім того, заявником було враховано частку пацієток із рецидивом РШМ і час до рецидиву відповідно до стадії на момент діагностування захворювання згідно з публікацією Li J. et al., 2022. Уповноважений орган зазначає, що

відповідно до довгострокового ретроспективного когортного дослідження, що представлено у публікації Li J. et al., 2022, кумулятивна частота рецидивів зростала з 3,8% у перший рік після виписки до 8,0% на п'ятому році, а частота рецидивів залишалася відносно стабільною, досягнувши 9,7% та 10,8% на 10-му та 15-му роках відповідно. При цьому заявником у розрахунках потреби були враховані лише пацієнтки з діагнозом, встановленим протягом двох попередніх років, без урахування потенційного прогресування захворювання у пацієнток, діагностованих у більш ранні періоди.

Також при розрахунку потреби заявником були використані показники поширеності РШМ, розраховані на основі кількості пацієнток з раніше діагностованим РШМ, які не отримували системну хіміотерапію (100% пацієнток стадії I відповідно до Протоколу та 71,6 % пацієнток стадій II – III, які були спрогнозовані заявником відповідно до даних, що були представлені в публікації Li J. et al., 2022). Уповноважений орган зазначає, що представлена заявником частка пацієнток (71,6%) для стадій II–III, які не отримували системну хіміотерапію, є загальним показником для всієї когорти, а не деталізується за стадіями захворювання, як інтерпретує заявник. Крім того, уповноважений орган зазначає, що інші 28,4% пацієнток (стадій II - III), які отримували системну ХТ на ранніх етапах, також можуть в подальшому потребувати заявлений лікарський засіб в разі рецидиву, оскільки така системна ХТ не була проведена саме з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного РШМ.

Таким чином, за умови врахування останніх доступних даних щодо захворюваності на РШМ, врахування пацієнток, яким було встановлено діагноз РШМ стадій I–III не лише за останні два роки, а і раніше, та у яких відбувся рецидив у поточному році, а також врахування пацієнток, які могли отримати системну ХТ на ранніх етапах (стадій II - III), розрахована потреба в заявленому лікарському засобі потенційно може бути більшою.

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) – дорослі пацієнтки із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1).

Втручання (I, intervention) – КІТРУДА® (пембролізумаб), концентрат для розчину для інфузій, 25 мг/мл; по 4 мл концентрату у флаконі № 1, що застосовується у комбінації з ХТ. Дозування пембролізумабу: 200 мг кожні 3 тижні у формі 30-хвилинної в/в інфузії перед ХТ. Компоненти ХТ: карбоплатин або цисплатин, паклітаксел.

Компаратор (C, comparator) – ХТ, яка включає: карбоплатин або цисплатин, паклітаксел.

Кінцеві точки (O, outcomes) - виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS), відповідь на лікування, тривалість відповіді, безпека.

Тип дослідження (S, study type) – рандомізоване клінічне дослідження.

Заявником було зазначено основні критерії вибору в якості компаратора стандартних схем ХТ: паклітаксел + цисплатин і паклітаксел + карбоплатин.

Паклітаксел, цисплатин та карбоплатин включено до підрозділу 2 розділу VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби” Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 року № 333 (далі – Національний перелік)⁸. Дані лікарські засоби включені до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 року № 216, за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих”.

Також заявником були надані результати опитування клінічних фахівців, де зазначено, що середня частота застосування схеми паклітакселу + карбоплатин складає 53%, а схеми цисплатин + паклітаксел – 24%. Заявником було зазначено, що стандартом першої лінії ХТ при поширеному РШМ залишаються комбінації на основі препаратів платини – цисплатину або карбоплатину, а також застосування паклітакселу.^{9,10,11}

Для розрахунків у фармакоекономічному аналізі заявником було обрано наступні торговельні назви лікарських засобів паклітаксел, цисплатин та карбоплатин: НЕОТАКСЕЛ, КАРБОПЛАТИН МЕДАК і ЦИСПЛАТИН, як такі, що закуповувались в найбільшому обсязі за кількістю упаковок ДП «Медичні закупівлі України» за останній календарний рік на дату проведення аналізу (жовтень 2024 р.) за результатами аналізу електронної системи публічних закупівель Prozorro.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору в якості компаратора паклітаксел у комбінації з цисплатином або карбоплатином та встановлено наступне.

Уповноважений орган зазначає, що паклітаксел, цисплатин та карбоплатин включені до Стандарту медичної допомоги № 1075 від 07.07.2025

⁸Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

⁹ Роль пембролізумабу в сучасних алгоритмах лікування раку шийки матки: огляд доказових даних і практичні рекомендації - Health-ua

¹⁰ [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/uhj/03/pdf03-\(3-4\)/65.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/uhj/03/pdf03-(3-4)/65.pdf)

¹¹ Сучасні підходи до діагностики та лікування раку шийки матки | Український Медичний Часопис

року “Рак шийки матки”¹² та згідно з ним рекомендовані для застосування у пацієнток з метастатичним, рецидивуючим РШМ.

Уповноважений орган підтверджує наявність лікарських засобів паклітаксел, цисплатин та карбоплатин у розділі VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби” Національного переліку, а також наявність зазначених лікарських засобів у Постанові КМУ від 7 березня 2022 року № 216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”.

При проведенні альтернативного маркетингового аналізу ринку, уповноваженим органом було підтверджено, що лікарські засоби із торговельними назвами НЕОТАКСЕЛ (паклітаксел), ЦИСПЛАТИН (цисплатин) та КАРБОПЛАТИН МЕДАК (карбоплатин) закуповувались в найбільшому обсязі за державні кошти за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro.

Отже, вибір компаратора, а саме комбінації паклітакселу з цисплатином або карбоплатином, здійснено відповідно до рекомендацій Настанови, що є коректним та відповідає реальній клінічній практиці України з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

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

У досьє дані щодо клінічної ефективності пембролізумабу в комбінації з ХТ в порівнянні із застосуванням лише ХТ представлено за результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження фази III KEYNOTE-826 (NCT03635567).

Результати дослідження представлені в публікаціях:

- Nicoletta Colombo, M.D., Ph.D., Coraline Dubot, M.D., Domenica Lorusso, M.D., Ph.D., et al., Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer, Published September 18, 2021 Z, N Engl J Med 2021;385:1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435 (далі – **Colombo et al., 2021**)¹³;

- Bradley J Monk, Nicoletta Colombo, Krishnansu S Tewari, Coraline Dubot, et al., First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826., J Clin Oncol 2023 Dec 20;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914 (далі – **Monk et al., 2023**)¹⁴;

- Krishnansu S. Tewari, MD; Nicoletta Colombo, MD, PhD; Bradley J. Monk, MD et al., Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Subgroup Analyses From the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol

¹² https://moz.gov.ua/storage/uploads/ee7aa34b-7913-47c0-8a1d-d4f40d1b20e4/dn_1075_07072025_dod.pdf

¹³ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112435>

¹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37910822/>

Published Online: 2024;10;(2):185-192. doi:10.1001/jamaoncol.2023.5410 (далі – **Tewari et al., 2024**)¹⁵;

- D. Lorusso, N. Colombo, C. Dubot, M.V. Cáceres, K. Hasegawa, et al., Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: final analysis according to bevacizumab use in the randomized KEYNOTE-826 study., Volume 36, Issue 1, January 2025, Pages 65-75. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.002 (далі – **Lorusso et al., 2025**)¹⁶.

У дослідженні KEYNOTE-826 оцінювали ефективність застосування пембролізумабу на додаток до ХТ з бевацизумабом або без нього порівняно із ХТ з бевацизумабом або без нього в якості першої лінії лікування пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ.

Критерії включення пацієнтів у дослідження KEYNOTE-826: пацієнти віком ≥ 18 років з персистуючою, рецидивуючою або метастатичною аденокарциномою, або плоскоклітинною карциномою шийки матки, які не лікувалися системною хіміотерапією і які не підлягають хірургічному втручанню та/або радіотерапії.

Попередня радіотерапія, включаючи хіміорадіотерапію, дозволялася, якщо вона була завершена принаймні за 2 тижні до рандомізації і всі пов'язані з нею токсичні ефекти зникли; 1-тижневий період виведення дозволявся для паліативної радіотерапії уражень, не пов'язаних з центральною нервовою системою. Пацієнти також повинні мати оцінку функціонального статусу за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1 (за 5-бальною шкалою, де 0 означає відсутність симптомів, а вищі оцінки вказують на зростання інвалідності), а також надали нещодавно отриману біопсію (бажано) або архівний зразок пухлинної тканини, взятий з неопроміненого ураження, для визначення статусу PD-L1.

Всього до дослідження було включено 617 пацієнток. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 1:1 та отримували пембролізумаб (n=308) у дозі 200 мг або плацебо (n=309) кожні 3 тижні до 35 циклів. Всі пацієнти отримували паклітаксел (175 мг на 1 м²) та за вибором дослідника цисплатин (50 мг на 1 м²) або карбоплатин кожні 3 тижні. Пацієнти могли отримувати бевацизумаб в дозі 15 мг на 1 кг маси тіла кожні 3 тижні згідно з місцевою практикою та вибором дослідника.

Серед 617 пацієнток, які були включені у дослідження, 389 пацієнток (63,0%) отримували бевацизумаб (196 у групі пембролізумабу+ХТ та 193 у групі плацебо+ХТ).

Відповідно до базових характеристик в дослідження KEYNOTE-826 було включено пацієнтів з експресією PD-L1, що визначалась за допомогою комбінованого позитивного балу (англ. combined positive score – (CPS)).

¹⁵ <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2813178>

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39393777/>

Кількість пацієнток із PD-L1 (CPS ≥ 1) становила 548 (273 у групі пембролізумабу та 275 у групі плацебо).

Подвійна первинна кінцева точка (dual primary endpoints): загальна виживаність та виживаність без прогресування оцінені відповідно до RECIST, версія 1.1, оцінена дослідником.

Вторинні кінцеві точки:

- відсоток пацієнтів із підтвердженою повною або частковою відповіддю, тривалість відповіді та відсоток пацієнтів, які були живі без прогресування захворювання через 12 місяців, що оцінювалось відповідно до RECIST, версія 1.1, оцінена дослідником; виживання без прогресування захворювання оцінювалось відповідно до RECIST, версія 1.1, за допомогою сліпої незалежної центральної перевірки (англ. blinded independent central review);

- безпека;

- час до погіршення балу EQ-5D-5L VAS та частка пацієнтів з поліпшеними або стабільними балами EQ-5D-5L VAS були заздалегідь визначеними дослідницькими аналізами, в яких погіршення та поліпшення базувалися на змінах щонайменше на 10 балів від вихідного рівня.

У дослідженні були представлені результати для окремих популяцій:

- пацієнти з рівнем експресії PD-L1 CPS ≥ 1 , n=548;

- всі пацієнти, що були рандомізовані з рівнем експресії PD-L1 CPS <1 ; ≥ 1 ; ≥ 10 , (англ. all-comers), n=617;

- пацієнти з рівнем експресії PD-L1 CPS ≥ 10 , n=317.

Результати проміжного зрізу даних з медіаною спостереження 22 місяці для всіх рандомізованих пацієнтів та в залежності від рівня експресії PD-L1 (CPS ≥ 1 та CPS ≥ 10) представлені заявником за даними публікації *Colombo et al., 2021.*, у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати проміжного зрізу даних PFS та OS у групах пембролізумабу+ХТ $\pm$ бевацизумаб та плацебо+ХТ $\pm$ бевацизумаб (*Colombo et al., 2021*)

Популяція	Медіана PFS, місяці (пембролізумаб+ХТ $\pm$ бевацизумаб vs плацебо+ХТ $\pm$ бевацизумаб (95% CI)	OS, % пембролізумаб+ХТ $\pm$ бевацизумаб vs плацебо+ХТ $\pm$ бевацизумаб (95% CI)
All-comers група пембролізумабу n=308 vs група ХТ n=309	10,4 (9,1–12,1) vs 8,2 (6,4–8,4) HR 0,65 (0,53–0,79)	50,4 (43,8–56,6) vs 40,4 (34,0–46,6) HR 0,67 (0,54–0,84)
Пацієнтки з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) група пембролізумабу n=273 vs група ХТ n=275)	10,4 (9,7–12,3) vs 8,2 (6,3–8,5) HR 0,62 (0,50–0,77)	53,0 (46,0–59,4) vs 41,7 (34,9– 48,2) HR 0,64 (0,50–0,81)
Пацієнтки з експресією PD-L1 (CPS ≥ 10) група пембролізумабу n= 158 vs група ХТ n=159	10,4 (8,9–15,1) vs 8,1 (6,2–8,8) HR 0,58 (0,44–0,77)	54,4 (45,5–62,4) vs 44,6 (36,3– 52,5) HR 0,61 (0,44–0,84)

НД– не досягнуто.

Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, 29.12.2025

Результати проміжного зрізу даних в залежності від застосування бевацизумабу представлено заявником за даними публікації *Tewari et al., 2024* (Таблиця 3).

Таблиця 3. Результати проміжного зрізу даних PFS та OS в залежності від застосування бевацизумабу у групах пембролізумабу+ХТ та плацебо+ХТ (*Tewari et al., 2024*)

Популяція	HR за оцінкою PFS пембролізумаб+ХТ vs плацебо+ХТ (95% CI)	Медіана OS, місяці пембролізумаб+ХТ vs плацебо+ХТ (95% CI)
Пацієнтки з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) із застосуванням бевацизумабу група пембролізумабу n=175 vs група ХТ n=171	HR 0,61 (0,46–0,8)	НД (24,4–НД) vs 25 (16,3–НД) HR 0,62 (0,45–0,87)
Пацієнти з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) без застосування бевацизумабу група пембролізумабу n=98 vs група ХТ n=104	HR 0,66 (0,47–0,92)	17,1 (14,9–20) vs 11,9 (9,7–14,5) HR 0,67 (0,47–0,96)

Результати фінального зрізу даних з медіаною спостереження 39,1 місяців для всіх рандомізованих пацієнтів та в залежності від рівня експресії PD-L1 (CPS ≥ 1 та CPS ≥ 10) представлені заявником за даними публікації *Monk et al., 2023*) у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фінального зрізу даних PFS та OS у групах пембролізумабу+ХТ $\pm$ бевацизумаб та плацебо+ХТ $\pm$ бевацизумаб (*Monk et al., 2023*)

Популяція	Медіана PFS, місяці пембролізумаб+ХТ $\pm$ бевацизумаб vs плацебо+ХТ $\pm$ бевацизумаб (95% CI)	OS пембролізумаб+ХТ $\pm$ бевацизумаб vs плацебо+ХТ $\pm$ бевацизумаб (95% CI, %)
All-comers група пембролізумабу n=308 vs група ХТ n=309	10,4 (9,1–12,2) vs 8,2 (6,4– 8,4) HR 0,61 (0,50–0,74)	26,4 (21,3–32,5) vs 16,8 (14,6– 19,4) HR 0,63 (0,52–0,77)
Пацієнтки з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) група пембролізумабу n=273 vs група ХТ n=275	10,5 (9,7–12,3) vs 8,2 (6,3–8,5) HR 0,58 (0,47–0,71)	28,6 (22,1–38,0) vs 16,5 (14,5–20,0) HR 0,60 (0,49–0,74)
Пацієнтки з експресією PD-L1 (CPS ≥ 10) група пембролізумабу n= 158 vs група ХТ n=159	10,4 (8,9–15,1) vs 8,1 (6,2–8,8) HR 0,52 (0,40–0,68)	29,6 (20,6–NR) vs 17,4 (14,0–24,7) HR 0,58 (0,44–0,78)

НД– не досягнуто (НД)

Результати фінального зрізу даних з медіаною спостереження 39,1 місяців для всіх рандомізованих пацієнтів з рівнем експресії PD-L1 (CPS ≥ 1 та CPS ≥ 10), в залежності від застосування бевацизумабу представлені заявником за даними публікації *Lorusso et al., 2025*) у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фінального зрізу даних PFS та OS в залежності від застосування бевацизумабу у групах пембролізумабу+ХТ та плацебо+ХТ (*Lorusso et al., 2025*)

Популяція	Медіана PFS, місяці пембролізумаб+ХТ vs плацебо+ХТ (95% CI)	Медіана OS, місяці пембролізумаб+ХТ vs плацебо+ХТ (95% CI)
Пацієнтки з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) із застосуванням бевацизумабу група пембролізумабу n=175 vs група ХТ n=171	15,3 (10,5-29,1) vs 10,3 (8,4-12,3) HR 0,56 (0,43-0,73)	43,9 (28,6-НД) vs 23,0 (16,4-26,3) HR 0,60 (0,45-0,79)
Пацієнти з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) без застосування бевацизумабу група пембролізумабу n=98 vs група ХТ n=104	7,0 (6,2-9,1) vs 6,0 (4,3-6,3) HR 0,61 (0,44-0,85)	17,5 (14,9–22,3) vs 11,9 (9,7–14,8) HR 0,61 (0,44–0,85)

Для проведення фармакоекономічного аналізу були використані показники клінічної ефективності за оцінкою PFS та OS, а саме індивідуальні дані пацієнтів (patient-level data, PLD) з PD-L1 (CPS ≥ 1), які не отримували бевацизумаб за результатами фінального зрізу даних.

Заявником була проведена оцінка методологічної якості клінічного дослідження за 5-бальною шкалою Джадад та встановлена висока методологічна якість дослідження KEYNOTE–826 (5 балів із 5).

Отже, за висновками заявника, результати дослідження KEYNOTE-826 продемонстрували стабільну ефективність пембролізумабу незалежно від рівня експресії PD-L1 та інших характеристик пацієнтів. Застосування пембролізумабу забезпечує статистично значущі переваги виживаності для пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ і демонструє переконливу клінічну перевагу за всіма ключовими показниками ефективності.

Зокрема, за фінальними результатами дослідження KEYNOTE-826 *Monk et al., 2023*, доведена статистично значуща різниця в показниках PFS на користь пембролізумабу у поєднанні з ХТ±бевацизумаб порівняно з ХТ±бевацизумаб у пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1): HR 0,58 (95% CI: 0,47–0,71). Медіана PFS в групі пембролізумаб+ХТ±бевацизумаб склала 10,5 місяці (95% CI: 9,7–12,3), а у групі ХТ±бевацизумаб – 8,2 місяці (95% CI: 6,3–8,5). Показник HR для OS склав 0,6 на користь схеми пембролізумаб+ХТ±бевацизумаб (95% CI: 0,49–0,74).

Медіана OS у групі пембролізумаб+ХТ±бевацизумаб склала 28,6 місяці (95% CI: 22,1–38), а у групі ХТ±бевацизумаб – 16,5 місяці (95 % CI: 14,5–20).

У підгруповому аналізі дослідження KEYNOTE-826 (Lorusso *et al.*, 2025) додавання пембролізумабу до ХТ призвело до клінічно значущого покращення PFS та OS порівняно з плацебо+ХТ незалежно від супутнього застосування бевацизумабу у пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ.

Результати аналізу профілю безпеки лікарського засобу пембролізумаб у поєднанні з ХТ для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) представлено у досьє за результатами дослідження KEYNOTE-826 (NCT03635567), згідно з публікаціями Monk *et al.*, 2023 та Lorusso *et al.*, 2025, які відображають останні дані щодо безпеки пембролізумабу.

У публікації Monk *et al.*, 2023 надані оновлені та більш детальні результати і більш повний аналіз профілю безпеки, зокрема частоту і типи побічних реакцій. В публікації Lorusso *et al.*, 2025 наведені дані підгрупового аналізу пацієнтів, які приймали або не приймали бевацизумаб.

Усі пацієнти, за винятком одного в групі пембролізумаб + ХТ, отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Середня тривалість спостереження на дату фінального зрізу даних становила 39,1 місяців (діапазон 32,1–46,5).

Побічні реакції виникли у 99,3 % пацієнтів групи пембролізумаб+ХТ±бевацизумаб та у 99,4 % пацієнтів групи ХТ±бевацизумаб; побічні реакції ступеня 3–5 виникли відповідно у 82,4 і 75,4 % пацієнтів.

В обох групах найпоширенішими побічними реакціями будь-якого ступеня були анемія, алопеція та нудота, а найпоширенішими побічними реакціями ступеня 3–5 – анемія, нейтропенія та артеріальна гіпертензія. Побічні реакції, що призвели до смерті виникли у 16 пацієнтів у групі пембролізумаб+ХТ і 15 пацієнтів у групі плацебо+ХТ (відповідно 5,2 і 4,9 %); з них 2 випадки (0,7 %) у групі пембролізумаб+ХТ і 4 (1,3 %) у групі плацебо+ХТ вважались пов'язаними з лікуванням. Потенційно імуноопосередковані побічні реакції виникли у 34,5% пацієнток групи пембролізумаб+ХТ і 16,5% пацієнток групи плацебо+ХТ. Дві пацієнтки (0,7 %) групи пембролізумаб+ХТ померли через імуноопосередковані побічні реакції (енцефаліт і панкреатит).

Інформація стосовно побічних реакцій для всіх пацієнток, які отримали хоча б одну дозу дослідницького лікування (англ. as-treated population) представлено у таблиці 6.

Таблиця 6. Серйозні побічні реакції (ступеня ≥ 3 -5) із частотою виникнення >1 % хоча б в одній із груп: пембролізумаб + ХТ±бевацизумаб і плацебо + ХТ ± бевацизумаб (відповідно до публікації Monk *et al.*, 2023)

Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, 29.12.2025

Побічна реакція	Група пембролізумаб + ХТ ± бевацизумаб (N = 307)		Плацебо + ХТ ± бевацизумаб (N = 309)	
	n	%	n	%
ПР, пов'язані з лікуванням, у пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу ЛЗ				
Анемія	76	24,8	65	21
Нудота	4	1,3	4	1,3
Діарея	5	1,6	5	1,6
Периферична нейропатія	8	2,6	9	2,9
Втома	8	2,6	13	4,2
Периферична сенсорна нейропатія	3	1	7	2,3
Нейтропенія	37	12,1	29	9,4
Блювання	5	1,6	3	1
Артеріальна гіпертензія	23	7,5	26	8,4
Зниження числа нейтрофілів	40	13	26	8,4
Тромбоцитопенія	22	7,2	13	4,2
Артралгія	1	0,3	3	1
Міалгія	2	0,7	3	1
Астенія	5	1,6	4	1,3
Зниження числа тромбоцитів	21	6,8	15	4,9
Протеїнурія	8	2,6	6	1,9
Зниження апетиту	4	1,3	1	0,3
Лейкопенія	14	4,6	7	2,3
Зниження числа лейкоцитів	21	6,8	12	3,9
Висип	3	1	1	0,3
Підвищення рівня АЛАТ	10	3,3	5	1,6
Потенційні імуніопосередковані ПР у пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу ЛЗ				
Гіпотиреоз	3	1	1	0,3
Коліт	5	1,6	5	1,6
Важкі шкірні реакції	12	3,9	1	0,3
Гепатит	4	1,3	1	0,3
Надниркова недостатність	3	1	0	0
Панкреатит	3	1	0	0

Відповідно до інформації, яка була представлена в публікації *Lorusso et al., 2025*, у пацієток, які не приймали бевацизумаб, пов'язані з лікуванням побічні реакції виникли у 96,4% пацієнтів у групі пембролізумабу+ХТ проти 94,8% пацієнтів у групі плацебо+ХТ; побічні реакції 3 ступеня, пов'язані з лікуванням, виникли у 60,4% та 62,1% пацієнтів відповідно. Пов'язані з лікуванням побічні реакції призвели до припинення прийому будь-якого досліджуваного лікарського засобу у 19,8% пацієнтів у групі пембролізумабу+ХТ проти 12,1% пацієнтів у групі плацебо+ХТ та призвели до смерті 1 пацієнта (аутоімунний енцефаліт) та 1 пацієнта (емболія) відповідно. Імуніопосередковані побічні

ефекти та інфузійні реакції виникли у 36,9% пацієнтів у групі пембролізумабу+ХТ порівняно з 19,0% пацієнтів у групі плацебо+ХТ.

Для проведення економічного аналізу заявником були використані дані щодо серйозних побічних реакцій, які виникали щонайменше у 5% пацієнтів, які не приймали бевацизумаб (таблиця 7).

Таблиця 7. Серйозні побічні реакції, які виникали у 5% пацієнтів, які не приймали бевацизумаб*

Побічні реакції	Пацієнти з PD-L1(CPS ≥ 1), які не приймали бевацизумаб			
	Пембролізумаб + ХТ (n=97)		Плацебо+ХТ (n=104)	
	n	%	n	%
Анемія	33	34,02	42	40,38
Зменшення кількості нейтрофілів	10	10,31	4	3,85
Нейтропенія	11	11,34	12	11,54
Інфекція сечовивідних шляхів	8	8,25	9	8,65
Артеріальна гіпертензія	3	3,09	3	2,88
Тромбоцитопенія	8	8,25	7	6,73
Фебрильна нейтропенія	6	6,19	2	1,92
Зменшення кількості тромбоцитів	5	5,15	1	0,96
Зменшення кількості лейкоцитів	8	8,25	2	1,92

*дані відсутні у публікаціях Monk et al., 2023 та Lorusso et al., 2025 та були розраховані заявником самостійно за індивідуальними даними пацієнтів з глобальної моделі

Отже, за висновками заявника, за даними тривалого спостереження в рамках дослідження KEYNOTE-826, профіль безпеки пембролізумабу залишався стабільним та узгоджувався з результатами попереднього проміжного аналізу. Важливим спостереженням є відсутність кумулятивної токсичності при тривалому застосуванні препарату. Додавання пембролізумабу не призвело до підвищення частоти токсичних ефектів, асоційованих з ХТ і бевацизумабом. При цьому спостерігали очікуване підвищення частоти імуноопосередкованих побічних реакцій у групі пембролізумабу+ХТ, проте без потенціювання цих явищ компонентами ХТ і бевацизумабом. Профіль безпеки повністю відповідає відомим характеристикам окремих компонентів лікування.

Додатково заявником був наданий періодично-оновлюваний звіт переваг-ризиків (PSUR) за період спостереження з 04.09.2023 року по 03.09.2024 року, що є конфіденційним. За результатами аналізу даного звіту заявником було встановлено, що комбінація пембролізумаб+ХТ демонструє прийнятний профіль безпеки і може розглядатись у якості стандарту першої лінії терапії при

персистуючому, рецидивуючому або метастатичному РШМ за умови належного моніторингу пацієнтів.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних, наданих заявником у досьє щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу пембролізумаб в комбінації з ХТ порівняно із застосуванням ХТ та зазначає наступне.

Для аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником було відібрано дослідження KEYNOTE-826, яке за даними ClinicalTrials.gov¹⁷ (NCT03635567) є завершеним. Результати даного дослідження представлені в публікаціях Colombo et al., 2021; Monk et al., 2023; Tewari et al., 2024; Lorusso et al., 2025.

Оскільки результати верифікаційного пошуку, проведеного уповноваженим органом, не виявили інших клінічних досліджень пембролізумабу у комбінації з ХТ в порівнянні з ХТ для лікування пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), аналіз порівняльної клінічної ефективності, який був проведений заявником, включає релевантні дані та є прийнятним.

Уповноваженим органом підтверджено високу методологічну якість дослідження KEYNOTE-826, результати якого представлені в публікаціях Colombo et al., 2021; Monk et al., 2023; Tewari et al., 2024; Lorusso et al., 2025 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи (Додаток 2 Настанови).

У дослідження KEYNOTE-826 було включено пацієнток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ незалежно від рівня експресії PD-L1. Хоча відповідно до протоколу дослідження KEYNOTE-826 наявність експресії PD-L1 не була критерієм включення, переважну більшість рандомізованих пацієнток, а саме 89% (548 пацієнток з 617), становили жінки з рівнем експресії PD-L1 (CPS ≥ 1), що повністю відповідає цільовій популяції, визначеній у досьє.

Відповідно до протоколу дослідження пацієнти у досліджуваних групах могли додатково отримувати бевацизумаб відповідно до місцевої практики на розсуд дослідника (англ. investigator's decision). Загалом більша кількість пацієнток (389 (63,0%)) отримували бевацизумаб, тоді як у 228 пацієнток (37,0%) не застосовували цю терапію. В той же час, кількість пацієнтів, що отримували бевацизумаб була добре збалансована між групами (196 у групі пембролізумабу+ХТ та 193 у групі плацебо+ХТ). Однак варто зауважити, що протоколом дослідження не було визначено чітких критеріїв призначення бевацизумабу. За даними міжнародних рекомендацій Європейського товариства гінекологічної онкології (ESGO), Європейського товариства радіотерапії та онкології (ESTRO) та Європейського товариства патології (ESP) 2023 року¹⁸ застосування бевацизумабу рекомендовано в поєднанні з ХТ для пацієнток з рецидивуючим/метастатичним РШМ, які раніше не

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03635567>

¹⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37127326/>

отримували ХТ та які є медично придатними (англ. *medically fit*) до такої терапії; при цьому додавання бевацизумабу до ХТ на основі платини рекомендується після ретельного оцінювання ризику значної токсичності для шлунково-кишкового тракту/сечостатевої системи. Отже, можна припустити, що пацієнтки у дослідженні KEYNOTE-826, які не отримували бевацизумаб, мали медичні протипокази до такої терапії, а також мали гірший загальний стан.

Проте, враховуючи те, що лікарський засіб бевацизумаб не включений до жодного регуляторного переліку, а отже не забезпечується за кошти державного бюджету, уповноваженим органом було проаналізовано результати клінічної ефективності пембролізумабу у комбінації з ХТ порівняно із застосуванням лише ХТ у пацієнток з PD-L1 (CPS ≥ 1) саме без супутнього застосування бевацизумабу.

Аналіз в залежності від застосування бевацизумабу було проведено при проміжному зрізі даних з медіаною спостереження 22 місяці (Tewari et al., 2024) та при фінальному аналізі з медіаною спостереження 39,1 місяців (Lorusso et al., 2025). Даний аналіз був дослідницьким (англ. *exploratory*) та проведений у попередньо спланованих стратифікаційних підгрупах. Варто зауважити, дослідницький аналіз має певні обмеження, які пов'язані з обмеженим обсягом вибірки пацієнток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ з рівнем експресії PD-L1 (CPS ≥ 1), (98 пацієнток в групі пембролізумабу+ХТ та 104 пацієнтки в групі ХТ), відсутністю корекції на множинність (англ. *multiplicity*).

Результати щодо OS та PFS для пацієнток з PD-L1 (CPS ≥ 1), які не отримували бевацизумаб з медіаною спостереження 39,1 місяців представлено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати клінічної ефективності пембролізумабу+ХТ в порівнянні з плацебо+ХТ (Lorusso et al., 2025)

Кінцева точка	Пембролізумаб+ХТ (95% CI) (N=98)	ХТ (95% CI) (N=104)	HR (95% CI)	p-value
Медіана PFS, міс.	7,0 (6,2–9,1)	6,0 (4,3–6,3)	0,61 (0,44–0,85)	<0,001
24-міс PFS, %	22,7	6,6	—	—
Медіана OS, міс.	17,5	11,9	0,61 (0,44–0,85)	<0,001
24-міс OS, %	37,8	25,3	—	—

Отже, за результатами дослідницького аналізу (Lorusso et al., 2025) для пацієнток з PD-L1 (CPS ≥ 1), які не отримували бевацизумаб, було встановлено, що пембролізумаб в поєднанні з ХТ подовжує медіану PFS на 1 місяць та знижує ризик прогресування на 39%, а також подовжує медіану OS на 5,6 місяців та знижує ризик смерті на 39% зі статистично значущою різницею порівняно з

лише ХТ. Варто зауважити, що при інтерпретації даних результатів необхідно враховувати дослідницький характер проведеного аналізу.

В той же час, результати клінічної ефективності пембролізумабу в комбінації з ХТ у порівнянні з лише ХТ у пацієнток з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) (незалежно від застосування бевацизумабу) свідчать про більше подовження медіан PFS (на 2,3 місяців) та OS (на 12,1 місяці). При цьому статистична значущість за оцінкою PFS та OS на користь пембролізумабу в комбінації з ХТ зберігається як у пацієнток з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) (незалежно від застосування бевацизумабу), так і у пацієнток з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1) без додаткового застосування бевацизумаб.

За результатами аналізу профілю безпеки пембролізумаб+ХТ порівняно з лише ХТ встановлено подібну частоту виникнення побічних реакцій. Серед пацієнтів, які не отримували бевацизумаб (за даними публікації Lorusso et al., 2025), пов'язані з лікуванням побічні реакції виникали в групі пембролізумабу+ХТ у 107 пацієнток (96,4%), а у групі плацебо+ХТ побічні реакції виникали у 110 пацієнток (94,8%). Побічні реакції, які призводили до припинення терапії, виникали у групі пембролізумаб+ХТ у 22 пацієнток (19,8%), а у групі плацебо+ХТ у 14 пацієнток (12,1%). У пацієнток, які не отримували бевацизумаб побічні реакції пов'язані з лікуванням, що призвели до смерті були зареєстровані в групі пембролізумабу+ХТ в 1 пацієнтки (аутоімунний енцефаліт), та в групі лише ХТ також в 1 пацієнтки (емболія). Варто зауважити, що у публікації Lorusso et al., 2025 результати щодо безпеки представлені для всіх пацієнток які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування, незалежно від рівня PD-L1 експресії.

При проведенні фармакоекономічного аналізу заявником було використано індивідуальні дані пацієнток (patient-level data, PLD) з PD-L1 (CPS ≥ 1), які не отримували бевацизумаб, на дату фінального зрізу даних, що є прийнятним зважаючи на відсутність забезпечення бевацизумабу за кошти державного бюджету.

Таким чином, за результатами оцінки клінічної ефективності пембролізумабу у комбінації з ХТ порівняно із застосуванням лише ХТ за даними дослідницького аналізу (без застосування бевацизумабу, Lorusso et al., 2025), що базується на фінальному зрізі даних з медіаною спостереження 39,1 місяців у пацієнток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ з рівнем експресії PD-L1 CPS ≥ 1 було встановлено наступне. Медіана PFS у групі пембролізумабу в комбінації з ХТ становила 7,0 місяців проти 6,0 місяців у групі ХТ. Хоча відносне зниження ризику прогресування (або смерті) було статистично значущим (HR 0,61; 95% CI 0,44–0,85), мала абсолютна різниця (1 міс.) в медіанах вказує на незначну клінічну перевагу щодо PFS. Медіана OS склала 17,5 місяців проти 11,9 місяців, що може свідчити про клінічно значиму перевагу порівняно із ХТ щодо OS та зниження ризику смерті на 39% (HR 0,61 95% CI 0,44–0,85) зі статистичною значущою різницею. Проте при

інтерпретації даних результатів необхідно враховувати дослідницький характер проведеного аналізу.

Загалом профіль безпеки пембролізумабу залишався стабільним, як впродовж дослідження KEYNOTE-826, так і впродовж постмаркетингового періоду спостереження.

Крім того, уповноважений орган зауважує, що лікарський засіб пембролізумаб за показанням лікування пацієнток з метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) в комбінації з платиновмісною терапією без застосування бевацизумабу в 2025 році було включено до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicine), (далі – Базовий перелік ВООЗ), що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку даної комбінації.

Експерти з онкології зазначили, що підтримують включення пембролізумабу в поєднанні з ХТ без бевацизумабу до Базового переліку ВООЗ як комбіноване лікування РШМ з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1)¹⁹. Експерти зазначають, що аналіз підгруп серед пацієнтів незалежно від рівня PD-L1 експресії, в якому порівнювали ОС з супутнім застосуванням бевацизумабу та без нього, не виявили різниці: HR (0,63, 95% CI 0,47–0,87) та HR (0,74, 95% CI 0,53–1,04), відповідно (згідно з публікацією Colombo et al., 2021).

Лікарський засіб КІТРУДА® (пембролізумаб) за показанням лікування пацієнток з метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) в комбінації з платиновмісною терапією включений до 24 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ**²⁰ (WHO Model List of Essential Medicine).

Комітетом експертів ВООЗ з відбору та використання основних лікарських засобів було відзначено важливість розширення доступу до інгібіторів імунних контрольних точок (PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors). Розглядаючи заявки, щодо включення декількох інгібіторів PD-1/PD-L1 імунних контрольних точок до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за кількома онкологічними показаннями, зокрема і щодо включення пембролізумабу для лікування пацієнток з метастатичним РШМ, Експертний комітет відзначив:

- наявність реєстрації Європейським агентством з лікарських засобів як терапія першої лінії для лікування дорослих за відповідними показаннями;
- наявність результатів рандомізованих клінічних досліджень та оцінку чотири або вище за Шкалою величини клінічної користі Європейського товариства медичної онкології (ESMO-MCBS);
- демонстрацію щонайменше 4–6-місячного приросту загальної виживаності в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

¹⁹ https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2025-eml-expert-committee/comments/cancer-expert-report.pdf?sfvrsn=41918b2d_1

²⁰ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

Комітет вважає, що включення зокрема і пембролізумабу за досліджуваним показанням, забезпечує найкращу можливість мінімізувати фінансовий тягар і спрямувати витрати на сфери з найсприятливішим приростом користі порівняно з ризиками²¹.

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)²².

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний **Стандарт медичної допомоги № 1075 від 07.07.2025 року “Рак шийки матки”**, відповідно до якого додавання пембролізумабу до ХТ на основі препаратів платини рекомендовано пацієнткам з PD-L1-позитивними пухлинами, що оцінюється як комбінований позитивний бал 1 або більше.

Пембролізумаб як засіб для лікування дорослих пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) входить в наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн**:

1. Настанова з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN), версія 2.2026. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 4.2024 September, 2024

*При проведенні верифікаційного аналізу клінічних рекомендацій уповноваженим органом було знайдено оновлену версію **Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN), версія 2.2026 (Cervical Cancer, Version 2. 2026***²³*, дані з якої представлено нижче.*

У першій лінії терапії для пацієток з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, в яких пухлини експресують PD-L1, перевагу надають комбінованим схемам, що включають імунотерапію, а саме:

- пембролізумаб + цисплатин/ паклітаксел $\pm$ бевацизумаб (категорія 1);
- пембролізумаб + карбоплатин/ паклітаксел $\pm$ бевацизумаб (категорія 1).

2. Лікування та догляд за пацієнтами з інвазивним раком шийки матки: оновлені рекомендації ASCO з урахуванням ресурсів. Management and Care of Patients With Invasive Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Rapid Recommendation Update., March 4, 2022²⁴

Лікарі можуть пропонувати пембролізумаб + ХТ $\pm$ бевацизумаб відповідним пацієнткам з персистуючою, рецидивуючою або метастатичною карциномою шийки матки у розширених і максимальних режимах (тип: заснована на доказах, користь переважає над шкодою; якість доказів: висока; рівень обґрунтованості: високий; рівень доказовості: сильний).

²¹ <https://www.who.int/publications/i/item/B09544>

²² https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf

²³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

²⁴ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8920468/>

Наявні дані, які свідчать про вищу токсичність пембролізумабу+ХТ в поєднанні з бевацизумабом в порівнянні з пембролізумабом+ХТ, проте з потенційним підвищенням клінічної ефективності.

3. Європейське товариство гінекологічної онкології (ESGO), Європейське товариство радіотерапії та онкології (ESTRO), Європейське товариство патології (ESP). ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer, 2023²⁵

Хіміотерапія на основі платини±бевацизумаб рекомендується для пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію, які є медично придатними (англ. medically fit) та мають рецидивуюче/метастатичне захворювання. Карбоплатин/паклітаксел та цисплатин/паклітаксел є пріоритетними схемами лікування, рівень рекомендації ІА.

Додавання бевацизумабу до хіміотерапії на основі платини рекомендується після ретельного оцінювання ризику значної токсичності для шлунково-кишкового тракту/сечостатевої системи та обговорення цього питання з пацієнтом, рівень рекомендації ІА.

Додавання пембролізумабу до ХТ на основі платини ± бевацизумаб рекомендоване пацієнткам із PD-L1-позитивними пухлинами шийки матки (CPS ≥ 1), рівень рекомендації ІА.

4. Клінічна настанова щодо лікування раку шийки матки: настанови Корейського товариства гінекологічної онкології. Clinical practice guidelines for cervical cancer: the Korean Society of Gynecologic Oncology guidelines. Dec 25, 2023²⁶

Пацієнткам із поширеним або рецидивуючим РШМ, які не є кандидатами на променеву терапію або екзентерацію таза рекомендована системна ХТ. У якості основної терапії поширеного або рецидивуючого РШМ рекомендована комбінована ХТ на основі платини, а додавання бевацизумабу може підвищити виживаність при їх комбінованому застосуванні. Крім того, інгібітор імунних контрольних точок пембролізумаб при додаванні або використанні в якості підтримувальної терапії в комбінації з ХТ на основі платини продемонстрував поліпшення показників PFS та OS у пацієток з РШМ, які мають PD-L1 (CPS ≥ 1) (KQ1; рівень доказовості: сильний; сила рекомендації: сильна).

Отже, за даними джерел третинної інформації ЛЗ пембролізумаб в поєднанні з ХТ рекомендований для лікування пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). Пембролізумаб в поєднанні з ХТ може застосовуватися також разом з бевацизумабом. Однак застосування цієї комбінації пов'язане з обмеженнями, які зумовлені вищою токсичністю бевацизумабу.

²⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37127326/>

²⁶ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10948982/>

Також зазначаємо, що відповідно до шкали величини клінічної користі Європейського товариства медичної онкології (**European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale – ESMO-MCBS²⁷**) пембролізумаб за даними рандомізованого контрольованого дослідження KEYNOTE-826 отримав бал за шкалою ESMO-MCBS – 4, що свідчить про високу клінічну користь та значне покращення виживаності.

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

Для оцінки ефективності витрат застосування пембролізумабу в поєднанні з ХТ (паклітаксел + цисплатин або паклітаксел + карбоплатин) порівняно із лише ХТ у дорослих пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, заявником було використано метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися 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 і виживаності без прогресування у жінок з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1), яка досягається застосуванням пембролізумабу в поєднанні з ХТ порівняно із лише ХТ на етапі клінічного аналізу. 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 здоров’я, які істотно відрізняються для станів “без прогресування” та “прогресування” у пацієток з РШМ.

Фармакоекономічна модель була побудована заявником на основі адаптованої глобальної економічної моделі компанії “МСД” (Merck) для системи охорони здоров’я України. Модель включає дві різні структури: модель розділеної виживаності і модель переходу між станами (напівмарківська модель). Структура моделі переходу між станами (напівмарківська модель) обрана заявником як базовий варіант оскільки клінічні події є пов’язаними, а прогностична природа проміжних станів здоров’я може бути краще відображена порівняно з іншими модельними структурами, зокрема такими, як простий підхід в аналізі розділеної виживаності.

Обидві моделі включають 3 стани здоров’я: “без прогресування”, “прогресування” і “смерть”.

Результати фармакоекономічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 9.

²⁷ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=306>

Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, 29.12.2025

Таблиця 9. Результати фармакоекономічного аналізу застосування пембролізумабу в поєднанні з ХТ порівняно із ХТ за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> пембролізумаб в поєднанні з ХТ (паклітаксел + цисплатин чи паклітаксел + карбоплатин). <i>Компаратор:</i> ХТ (паклітаксел + цисплатин чи паклітаксел + карбоплатин). Модель було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнтки з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Часовий горизонт моделювання становить 50 років. Початковий середній вік пацієнтів в моделі був визначений на основі дослідження KEYNOTE-826 і становив 51 рік. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження KEYNOTE-826 (індивідуальні дані пацієнтів (patient-level data, PLD) із фінального зрізу даних). Були використані дані підгрупи пацієнтів із CPS ≥ 1, які не отримували бевацизумаб. Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на даних щодо корисності, розрахованих на основі опитувальників EQ-5D-5L з дослідження KEYNOTE-826. За результатами економічної оцінки у межах 50-річного горизонту моделювання було отримано результат 2,51 QALY для пембролізумабу+ХТ та 1,17 QALY для ХТ. Застосування пембролізумабу на додаток до ХТ забезпечує додаткові 1,34 QALY для пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: • витрати на курс лікування лікарськими засобами; • витрати на введення лікарських засобів; • витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу; • витрати на моніторинг за станом пацієнта впродовж лікування; • витрати на наступну лінію терапії (карбоплатин + цисплатин + гемцитабін);

		витрати на лікування в термінальному стані. Непрямі витрати в аналіз включені не були. Ціна пембролізумабу, що використовується у фармакоекономічному аналізі - конфіденційна цінова пропозиція заявника, що становить [REDACTED] доларів США за упаковку (концентрат для розчину для інфузій, 25 мг/мл, по 4 мл концентрату у флаконі № 1), що у гривневому еквіваленті складає [REDACTED] грн по курсу НБУ на 03.09.2024 р. (41,0976 грн/дол. США). Задекларована у Національному каталозі ціна на пембролізумаб становить 100 800,00 грн за упаковку (наказ від 05.08.2025 №1229). Закупівельна ціна паклітакселу (НЕОТАКСЕЛ, концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/мл по 16,67 мл (100 мг) і 5 мл (30 мг) у флаконі № 1 в договорі про закупівлю, укладеному ДП «Медичні закупівлі України», становить відповідно 224,90 і 112,50 грн за ОЛФ²⁸. Закупівельна ціна цисплатину (ЦИСПЛАТИН, концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, 100 мл і 50 мл у флаконі № 1) у договорі про закупівлю, укладеному ДП «Медичні закупівлі України», становить відповідно 809,00 і 403,00 грн за ОЛФ²⁹. Закупівельна ціна карбоплатину (КАРБОПЛАТИН МЕДАК, концентрат для розчину для інфузій, 10 мг/мл, по 15 мл у флаконі № 1 (150 мг) та 45 мл у флаконі № 1 (450 мг) в договорі про закупівлю, укладеному ДП «Медичні закупівлі України», становить відповідно 397,49 і 794,98 грн за ОЛФ³⁰. Загальна вартість лікарських засобів на 1 введення: [REDACTED] грн для схеми пембролізумаб + паклітаксел + цисплатин, [REDACTED] грн для схеми пембролізумаб + паклітаксел + карбоплатин. Для схеми паклітаксел + цисплатин витрати на 1 введення становлять 1 447,54 грн, а для схеми паклітаксел + карбоплатин 2 132,2 грн. Середня тривалість курсу лікування пембролізумабом становить 35 3-тижневих циклів (2 роки). Загальний курс лікування схемами ХТ становить 6 3-тижневих циклів. Витрати за результатами моделювання Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (пембролізумаб+ХТ) на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (ХТ) на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Різниця витрат: [REDACTED] грн.
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER): [REDACTED] грн/QALY.

²⁸<https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-05-02-010508-a>

²⁹<https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-09-09-013289-a>

³⁰<https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-11-02-006985-a>

		Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів моделі на $\pm 10\%$, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Показник ICER був найбільш чутливим до зміни таких параметрів: вартість введення комплексної в/в ХТ під час першого застосування, середня тривалість лікування гемцитабіном у групі пембролізумабу для наступної лінії терапії та тривалість застосування карбоплатину у групі ХТ. ICER/QALY коливався від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY. Варто зазначити, що заявником у однофакторний аналіз чутливості було включено не всі вхідні параметри моделі, що мають ознаки невизначеності. Зокрема, до однофакторного аналізу чутливості не було включено ціну пембролізумабу, проте оскільки заявлена конфіденційна ціна залежить, зокрема, і від курсу валюти, мінливість даного параметру також слід було оцінити в аналізі чутливості, тому коливання ICER/QALY можуть відрізнятися від представлених заявником за результатами однофакторного аналізу чутливості. Крім того, заявником наведені результати ймовірного аналізу чутливості (PSA), коли всі вхідні дані змінювались одночасно шляхом проведення 1000 ітерацій. Відповідно до проведеного заявником однофакторного та ймовірного аналізу чутливості, витрати на додавання пембролізумабу до ХТ у 100% випадків будуть неефективними. Таким чином, аналіз чутливості підтвердив стійкість результатів фармакоекономічного аналізу до зміни вхідних параметрів моделі.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	При побудові моделі було зроблено кілька припущень: 1. Для врахування залишків/відходів ЛЗ використовували метод моментів³¹. Метод моментів виводить лог-нормальний розподіл на основі маси тіла окремого пацієнта чи площі поверхні тіла із дослідження KEYNOTE-826. Цей метод передбачає, що пацієнти отримують лише цілі флакони (без спільного використання), і, отже, враховує невикористані залишки/відходи ЛЗ. 2. Для паклітакселу, цисплатину і карбоплатину час лікування моделюється безпосередньо за допомогою даних із KEYNOTE-826, скоригованих на відносну інтенсивність дози, зареєстрованої в ході дослідження. Для усіх цих ЛЗ було застосоване правило припинення лікування після 6 циклів терапії. 3. Зменшення ефекту пембролізумабу в моделі не враховувалось, оскільки доказів зниження такого ефекту з часом для змодельованих результатів немає. Оскільки наразі відсутні дані, які б могли підтвердити або спростувати довгострокове збереження ефективності пембролізумабу після закінчення прийому лікарського засобу, існує невизначеність щодо даного припущення, використаного заявником.

³¹Hatswell A. et al. The Cost of Costing Treatments Incorrectly: Errors in the Application of Drug Prices in Economic Evaluation Due to Failing to Account for the Distribution of Patient Weight. Value in Health 2016; 19 (8): 1055–58.

		4. Очікується, що наступні лінії хіміотерапії в локальних умовах системи охорони здоров'я не будуть суттєво відрізнятися з точки зору ефективності лікування, яке спостерігалось у дослідженні KEYNOTE-826, і, відповідно, в моделі. Обмеження дослідження: 1. У фармакоекономічному аналізі були використані показники корисності для станів здоров'я моделі з Великої Британії, але це є загальним обмеженням в економічних оцінках для України, враховуючи відсутність національних тарифних наборів/таблиць для України.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника додавання пембролізумабу до ХТ забезпечує додаткові 1,34 QALY для пацієток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, порівняно із застосуванням ХТ, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування пембролізумабу+ХТ (████████ грн) є більшими за сукупні витрати на застосування ХТ (████████ грн) у ██████████ рази.

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пембролізумабу+ХТ порівняно із ХТ становить ██████████ грн за один додатково набутий QALY. За висновком заявника, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні застосування схеми пембролізумаб+ХТ у пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY порівняно із ХТ, які становлять ██████████ $\times$ ВВП на душу населення, однак забезпечує більше якісних років життя при 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. При розрахунку витрат на побічні реакції, заявником було враховано лише ті побічні реакції 3-го, 4-го та 5-го ступеню, які виникали принаймні у 5% пацієток у будь-якій із груп лікування в дослідженні KEYNOTE-826. Однак відповідно до рекомендацій Настанови для онкологічних захворювань доцільно враховувати тяжкі побічні реакції, що мають частоту виникнення більше 1%. В той же час, заявником зазначено, що вплив на додаткові витрати менш важких ПР і ПР, які виникають у <5 % пацієток, на результати економічної ефективності буде, ймовірно, незначним.

Варто зазначити, що відповідно до результатів аналізу чутливості витрати на лікування побічних реакцій не відносяться до факторів, що мають великий вплив на результати аналізу, а вплив витрат на лікування побічних

реакцій на загальні змодельовані витрати є незначним (██████████% в групі пембролізумабу + ХТ та ██████████% в групі ХТ).

Таким чином, врахування тяжких побічних реакцій, що мають частоту виникнення більше 1%, може незначно змінити значення показника ICER, проте не змінить висновки за результатами аналізу, оскільки показник ICER залишиться близьким до розрахованого заявником.

2. Заявником у аналізі ефективності витрат враховано, що вартість тестування на PD-L1 становить 188,71 грн (розраховано як ставка 150 грн на медичні послуги з профілактики, діагностики, спостереження та лікування в амбулаторних умовах, помножена на коригувальний коефіцієнт 2,165 (інші лабораторні дослідження), з урахуванням частки направлень на визначення мутації (48,4%) та з коригуванням загальної оцінки вартості діагностики таким чином, щоб вона включала витрати на тестування не лише для пацієнтів з позитивним результатом, але й для пацієнтів з негативним результатом. Проте, варто зазначити, що врахування у вартості тестування на PD-L1 частки направлень є некоректним, оскільки з перспективи держави у фармакоекономічному аналізі варто розраховувати витрати на всіх пацієнтів із цільової популяції (тобто пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1)).

Також зазначаємо, що частка пацієнтів, у яких проведене тестування на PD-L1 у сучасній клінічній практиці в Україні, врахована при визначенні потреби системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі. Такий підхід є коректним оскільки даний показник має вплив на кількість пацієнтів, яким може бути призначений пембролізумаб у реальній клінічній практиці в Україні. Проте у аналізі ефективності витрат розглядається когорта пацієнтів, у яких пухлини експресують PD-L1 та витрати, необхідні для виявлення одного пацієнта, який потребує застосування пембролізумабу. Таким чином, неврахування частки направлень на визначення експресії PD-L1 у аналізі ефективності витрат призведе до того, що показник ICER незначно зросте та становитиме ██████████ грн/QALY.

Отже витрати на додавання пембролізумабу до ХТ є неефективними відповідно до шкали граничних значень ICER в Україні, а показник ICER при врахуванні вищезазначених факторів залишається наближеним до розрахованого заявником.

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 пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, порівняно із ХТ можливе, якщо ціна на пембролізумаб буде знижена не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня

██████ грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) та на ██████ % до рівня ██████ грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

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, становитиме 183 пацієнти у перший рік, 177 пацієнтів у другий рік, 170 пацієнтів на третій рік, 164 пацієнти на четвертий рік та 158 пацієнтів у п'ятий рік.

Заявником передбачається, що технологія застосування схеми пембролізумаб+ХТ замінюватиме технологію стандартної ХТ у хворих на персистуючий, рецидивуючий або метастатичний РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). 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 аналізу впливу на показники бюджету застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, наведено у таблиці 10.

Таблиця 10. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування пембролізумабу+ХТ порівняно із ХТ

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, що потребують лікування, осіб	183	177	170	164	158

Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, 29.12.2025

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують ХТ	183	177	170	164	158
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб+ ХТ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують ХТ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб+ ХТ	183	177	170	164	158
Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без пембролізумабу, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з пембролізумабо м, грн	████████	████████	████████	████████	████████
- з них витрати на пембролізумаб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Вплив на бюджет (додаткові витрати), грн	████████	████████	████████	████████	████████

За результатами аналізу впливу на бюджет, 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.

Крім того, витрати на пембролізумаб перевищуватимуть рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у ██████████ 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. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє є заниженим. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є більшою і, відповідно, витрати на лікарські засоби теж будуть більшими, а розрахунки щодо аналізу впливу на бюджет будуть відрізнятись від представлених заявником.

2. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, некоректний розрахунок витрат на визначення експресії PD-L1, зокрема, подвійне врахування при розрахунку потреби та при проведенні аналізу ефективності витрат частки пацієнтів, у яких проведене тестування на PD-L1 у сучасній клінічній практиці в Україні, призведе до незначного заниження додаткових витрат на пембролізумаб.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування пембролізумабу на додаток до ХТ є більш витратним ніж ХТ, додаткові витрати можуть становити від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року прогнозування, а 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.

У досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу пембролізумаб в комбінації з хіміотерапією для дорослих пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, компаратором було визначено комбінації паклітаксел+цисплатин або паклітаксел+карбоплатин. Вибір компаратора є коректним, відповідає рекомендаціям Настанови та реальній клінічній практиці в Україні з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора у досьє представлена за даними дослідження KEYNOTE-826 (NCT03635567). У дослідження KEYNOTE-826 було включено пацієнток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ незалежно від рівня експресії PD-L1. Хоча відповідно до протоколу дослідження KEYNOTE-826 наявність експресії PD-L1 не була критерієм включення, переважну більшість рандомізованих пацієнток, а саме 89%, становили жінки з рівнем експресії PD-L1 (CPS ≥ 1), що повністю відповідає цільовій популяції, визначеній у досьє. Відповідно до протоколу дослідження пацієнти у досліджуваних групах могли додатково отримувати бевацизумаб на розсуд дослідника (англ. investigator's decision). Заявником було представлено результати клінічної ефективності пембролізумабу у комбінації з ХТ порівняно із застосуванням лише ХТ у пацієнток з PD-L1 (CPS ≥ 1) без супутнього застосування бевацизумабу, що є коректним та відповідає перспективі системи охорони здоров'я, враховуючи те, що лікарський засіб бевацизумаб не включений до жодного регуляторного переліку.

За даними дослідницького аналізу фінального зрізу дослідження KEYNOTE-826 додавання пембролізумабу до ХТ без застосування бевацизумабу (публікація *Lorusso et al., 2025*) при лікуванні пацієнток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) покращило клінічні результати та призвело до подовження медіани PFS порівняно з лише ХТ (медіана PFS пацієнток групи пембролізумабу+ХТ – 7 місяців, групи ХТ – 6 місяців; HR 0,61, 95% CI, 0,44–0,85) зі статистично значущою різницею. За результатами оцінки загальної виживаності медіана OS у групі пембролізумабу в поєднанні з ХТ була довшою та склала 17,5 місяців, тоді як в групі лише ХТ – 11,9 місяців, HR 0,61 (0,44–0,85) зі статистично значущою різницею. Інформація щодо наявності клінічної переваги застосування пембролізумабу в поєднанні з ХТ порівняно з лише ХТ надана коректно. Проте, при інтерпретації даних результатів необхідно враховувати дослідницький характер проведеного аналізу.

Аналіз даних щодо профілю безпеки також був проведений за результатами дослідження KEYNOTE-826. За результатами оцінки профілю безпеки пембролізумаб+ХТ без додавання бевацизумабу в порівнянні з лише ХТ, за

даними дослідницького аналізу фінального зрізу, що представлений в публікації *Lorusso et al., 2025*, продемонстрував подібну частоту виникнення побічних реакцій при лікуванні пацієток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). Пов'язані з лікуванням побічні реакції виникали в групі пембролізумабу+ХТ у 107 пацієток (96,4%), а у групі плацебо+ХТ побічні реакції виникали у 110 пацієток (94,8%). Побічні реакції, які призводили до припинення терапії, виникали у групі пембролізумабу+ХТ у 22 пацієток (19,8%), а у групі плацебо+ХТ у 14 пацієток (12,1%). В пацієток, які не отримували бевацизумаб побічні реакції пов'язані з лікуванням, що призвели до смерті були зареєстровані в групі пембролізумабу+ХТ в 1 пацієтки (автоімунний енцефаліт), та в групі лише ХТ також в 1 пацієтки (емболія).

Зважаючи на відсутність забезпечення бевацизумабу за кошти державного бюджету, підхід заявника до використання індивідуальних даних пацієток (patient-level data, PLD) з PD-L1 (CPS ≥ 1), які не отримували бевацизумаб, на дату фінального зрізу даних при проведенні фармакоекономічного аналізу є коректним.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування пембролізумабу на додаток до ХТ є більш витратним та більш ефективним порівняно із застосуванням ХТ, що є коректним. Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для заявленого лікарського засобу порівняно із компаратором становить [REDACTED] грн/QALY, що відповідає неефективним витратам. За результатами проведеної оцінки було встановлено, що відсутні фактори, які можуть мати критичний вплив на результати аналізу ефективності витрат, а показник ICER при врахуванні факторів, що мають ознаки невизначеності, залишається наближеним до розрахованого заявником.

Аналіз впливу на бюджет лікарського засобу пембролізумаб показав, що повний перехід на застосування заявленого лікарського засобу призведе до додаткових витрат у розмірі від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування. Щорічний вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні і перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування.

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 (пролонгації) 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 здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу пембролізумаб (ТН КІТРУДА), концентрат для розчину для інфузій 25 мг/мл, 4 мл; виробництва МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу, Брінні), Ірландія; Н.В. Органон, Нідерланди; Нувісан ГмбХ, Німеччина; МСД Біотек Б.В., Нідерланди; Органон Хейст бв/Мерк Шарп і Доум Б.В., Бельгія/Нідерланди за показанням у поєднанні з хіміотерапією для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, щодо можливості включення 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, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216, за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» в т.ч. через застосування процедури договорів керованого доступу, а також до відповідних переліків для здійснення закупівлі лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласної та Київської міської державної адміністрації для проведення заходів регіональних цільових програм.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності лікарського засобу пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

Для аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником було відібрано дослідження KEYNOTE-826, яке за даними ClinicalTrials.gov17 (NCT03635567)

є завершеним. Результати даного дослідження представлені в публікаціях Colombo et al., 2021; Monk et al., 2023; Tewari et al., 2024; Lorusso et al., 2025.

Оскільки результати верифікаційного пошуку, проведеного уповноваженим органом, не виявили інших клінічних досліджень пембролізумабу у комбінації з ХТ в порівнянні з ХТ для лікування пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), аналіз порівняльної клінічної ефективності, який був проведений заявником, включає релевантні дані та є прийнятним.

Уповноваженим органом підтверджено високу методологічну якість дослідження KEYNOTE-826, результати якого представлені в публікаціях Colombo et al., 2021; Monk et al., 2023; Tewari et al., 2024; Lorusso et al., 2025 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи (Додаток 2 Настанови).

У дослідження KEYNOTE-826 було включено пацієток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ незалежно від рівня експресії PD-L1. Хоча відповідно до протоколу дослідження KEYNOTE-826 наявність експресії PD-L1 не була критерієм включення, переважну більшість рандомізованих пацієток, а саме 89% (548 пацієток з 617), становили жінки з рівнем експресії PD-L1 (CPS ≥ 1), що повністю відповідає цільовій популяції, визначеній у досьє.

Таким чином, за результатами оцінки клінічної ефективності пембролізумабу у комбінації з ХТ порівняно із застосуванням лише ХТ за даними дослідницького аналізу (без застосування бевацизумабу, Lorusso et al., 2025), що базується на фінальному зрізі даних з медіаною спостереження 39,1 місяців у пацієток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ з рівнем експресії PD-L1 CPS ≥ 1 було встановлено наступне. Медіана PFS у групі пембролізумабу в комбінації з ХТ становила 7,0 місяців проти 6,0 місяців у групі ХТ. Хоча відносне зниження ризику прогресування (або смерті) було статистично значущим (HR 0,61; 95% CI 0,44–0,85), мала абсолютна різниця (1 міс.) в медіанах вказує на незначну клінічну перевагу щодо PFS. Медіана OS склала 17,5 місяців проти 11,9 місяців, що може свідчити про клінічно значиму перевагу порівняно із ХТ щодо OS та зниження ризику смерті на 39% (HR 0,61 95% CI 0,44–0,85) зі статистичною значущою різницею. Проте при інтерпретації даних результатів необхідно враховувати дослідницький характер проведеного аналізу.

Крім того, уповноважений орган зауважує, що лікарський засіб пембролізумаб за показанням лікування пацієток з метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) в комбінації з платиновмісною терапією без застосування бевацизумабу в 2025 році було включено до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicine), (далі – Базовий перелік ВООЗ), що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку даної комбінації.

Експерти з онкології зазначили, що підтримують включення пембролізумабу в поєднанні з ХТ без бевацизумабу до Базового переліку ВООЗ як комбіноване лікування РШМ з експресією PD-L1 (CPS ≥ 1). Експерти зазначають, що аналіз підгруп серед пацієнтів незалежно від рівня PD-L1 експресії, в якому порівнювали OS з супутнім застосуванням бевацизумабу та без нього, не виявили різниці: HR (0,63, 95% CI 0,47–0,87) та HR (0,74, 95% CI 0,53–1,04), відповідно (згідно з публікацією Colombo et al., 2021).

Безпечність

Результати аналізу профілю безпеки лікарського засобу пембролізумаб у поєднанні з ХТ для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) представлено у досьє за результатами дослідження KEYNOTE-826 (NCT03635567), згідно з публікаціями Monk et al., 2023 та Lorusso et al., 2025, які відображають останні дані щодо безпеки пембролізумабу.

В публікації Lorusso et al., 2025 наведені дані підгрупового аналізу пацієнтів, які приймали або не приймали бевацизумаб. Аналіз даних щодо профілю безпеки також був проведений за результатами дослідження KEYNOTE-826. За результатами оцінки профілю безпеки пембролізумаб+ХТ без додавання бевацизумабу в порівнянні з лише ХТ, за даними дослідницького аналізу фінального зрізу, що представлений в публікації Lorusso et al., 2025, продемонстрував подібну частоту виникнення побічних реакцій при лікуванні пацієнток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). Пов'язані з лікуванням побічні реакції виникали в групі пембролізумаб+ХТ у 107 пацієнток (96,4%), а у групі плацебо+ХТ побічні реакції виникали у 110 пацієнток (94,8%). Побічні реакції, які призводили до припинення терапії, виникали у групі пембролізумаб+ХТ у 22 пацієнток (19,8%), а у групі плацебо+ХТ у 14 пацієнток (12,1%). В пацієнток, які не отримували бевацизумаб побічні реакції пов'язані з лікуванням, що призвели до смерті були зареєстровані в групі пембролізумаб+ХТ в 1 пацієнтки (аутоімунний енцефаліт), та в групі лише ХТ також в 1 пацієнтки (емболія).

Загалом профіль безпеки пембролізумабу залишався стабільним, як впродовж дослідження KEYNOTE-826, так і впродовж постмаркетингового періоду спостереження.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального

Для оцінки ефективності витрат застосування пембролізумабу в поєднанні з ХТ (паклітаксел + цисплатин або паклітаксел + карбоплатин) порівняно із лише ХТ у дорослих пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, заявником було використано метод “витрати-користь”, в

якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування пембролізумабу.

Отже, за розрахунками заявника додавання пембролізумабу до ХТ забезпечує додаткові 1,34 QALY для пацієнток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, порівняно із застосуванням ХТ, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування пембролізумабу+ХТ (██████████ грн) є більшими за сукупні витрати на застосування ХТ (██████████ грн) у ██████████ рази.

Згідно фармакоєкономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пембролізумабу+ХТ порівняно із ХТ становить ██████████ 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 персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY порівняно із ХТ, які становлять ██████████ $\times$ ВВП на душу населення, однак забезпечує більше якісних років життя при 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. Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоєкономічного аналізу пембролізумабу у поєднанні з ХТ для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, порівняно із ХТ можливе, якщо ціна на пембролізумаб буде знижена не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) та на ██████████% до рівня ██████████ грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування пембролізумабу на додаток до ХТ є більш витратним та більш ефективним порівняно із застосуванням ХТ, що є коректним. Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для заявленого лікарського засобу порівняно із компаратором становить ██████████ грн/QALY, що відповідає неефективним витратам.

Аналіз впливу на бюджет лікарського засобу пембролізумаб показав, що повний перехід на застосування заявленого лікарського засобу призведе до додаткових витрат у розмірі від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року прогнозування. Щорічний вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в

Україні і перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування.

Якість доказових даних

Заявником була проведена оцінка методологічної якості клінічного дослідження за 5-бальною шкалою Джадад та встановлена висока методологічна якість дослідження KEYNOTE–826 (5 балів із 5).

Організаційні критерії

Заявником було зазначено, що першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань, належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки, затверджених наказом МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832. Також уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – ОМТ) зазначає, що відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 року №730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року” онкозахворювання – один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

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

Захворюваність на РШМ за 2014–2022 рр., яка згідно з даними Національного канцер-реєстру України (далі – НКРУ) становила від 4101 у 2014 р. до 3004 пацієнток у 2022 р. Заявником був проведений регресійний аналіз з побудовою прогнозу кількості пацієнток на 2023–2029 рр., який дає підстави вважати, що в найближчі роки захворюваність на РШМ становитиме від 3153 пацієнток у 2025 р. до 2714 пацієнток у 2029 р. Для визначення захворюваності саме на метастатичний РШМ заявником було враховано, що метастатична стадія хвороби (IV) серед пацієнток із вперше встановленим РШМ становила 4,6–11,4% у 2014–2022 роках (середній показник 7,8%) та у абсолютних значеннях становить 188–387 осіб.

Кількість пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, за розрахунками заявника становитиме від 427 пацієнток у 2025 р. до 368 пацієнток у 2029 р.

Згідно з результатами проведеного заявником опитування фахівців-онкологів, в Україні 48,4% пацієнток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ направляється для визначення експресії PD-L1 (внутрішні дані ТОВ «МСД Україна»). Частка пацієнтів із рівнем експресії PD-L1 (CPS ≥ 1) становить 88,6%.

Враховуючи викладений вище підхід до розрахунку потенційної кількості пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1) і які потребуватимуть застосування пембролізумабу у поєднанні із ХТ у найближчі роки, на основі регресійного аналізу заявником була визначена прогнозована кількість пацієнток, яка становить від 183 осіб у 2025 р. до 158 осіб у 2029 р.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Рак шийки матки (далі – РШМ) — це тип раку, який виникає внаслідок мутації епітеліальних клітин шийки матки. Найчастіше зустрічається у жінок віком >30 років. Виживаність залежить від стадії на момент встановлення діагнозу, а прогноз для хворих на РШМ стадії IVb із віддаленими метастазами є поганим. Хірургічне лікування чи опромінення не є варіантами на пізніх стадіях і насправді існують обмежені варіанти лікування для таких стадій. РШМ є глобальною проблемою системи охорони здоров'я і посідає четверте місце у світі серед найпоширеніших злоякісних пухлин у жінок. В Україні РШМ займає друге місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення репродуктивного віку. В Україні ситуація з РШМ залишається вкрай серйозною. Включення пембролізумабу, який є ефективним лікувальним засобом з прийнятним профілем безпеки, до Номенклатури препаратів що закуповуються коштом центрального чи місцевих бюджетів, забезпечить найкращу можливість мінімізувати фінансовий тягар і спрямувати витрати на сфери з найсприятливішим приростом користі порівняно з ризиками, матиме сприятливі соціальні наслідки та видається виправданим.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 11.12.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних міжнародних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних високої якості, та економічної доцільності рекомендовано включити лікарський засіб пембролізумаб/ pembrolizumab (ТН КІТРУДА) за показанням лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, до

Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, 29.12.2025

переліку лікарських засобів до яких застосовуються процедури укладення договорів керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії звіту з рекомендаціями.

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