

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
атезолізумаб

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: 19.12.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 19.12.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ТЕЦЕНТРИК[®], концентрат для розчину для інфузій по 1200 мг/20 мл, по 20 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/15872/01/01, термін дії з 16.12.2021 по 16.12.2026.

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

Заявник ТОВ "Рош Україна", Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ТЕЦЕНТРИК[®]

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

atezolizumab

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

діюча речовина: atezolizumab;

1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу;

допоміжні речовини: L-гістидин, кислота оцтова льодяна, сахароза, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

концентрат для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії для лікування препаратом Тецентрик[®] режимі монотерапії слід обирати за результатами визначення експресії PD-L1 на пухлинних клітинах.

Рекомендована доза препарату Тецентрик[®] як монотерапії для в/в введення наведена в таблиці 1.

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Таблиця 1. Рекомендації щодо дозування препарату Тецентрик® як монотерапії

Показання	Рекомендована доза препарату Тецентрик*	Тривалість лікування
Ад'ювантне лікування НДКРЛ	1200 мг кожні 3 тижні	До одного року, якщо немає рецидиву захворювання або неприйнятної токсичності

Внутрішньовенна інфузія протягом 60 хвилин. Якщо перша інфузія добре переноситься, усі наступні інфузії можна вводити протягом 30 хвилин.

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

ТЕЦЕНТРИК®, концентрат для розчину для інфузій по 1200 мг/20 мл, по 20 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці; РП UA/15872/01/01, термін дії з 16.12.2021 по 16.12.2026.

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

Атезоліумаб є моноклональним антитілом, що блокує ліганд 1 програмованої смерті клітин (PD-L1). Атезоліумаб є Fc-сконструйованим гуманізованим неглікозильованим IgG1 каппа-імуноглобуліном, який має розраховану молекулярну масу 145 кДа.

PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлиноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1 рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів.

Атезоліумаб зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1, наслідком чого є усунення опосередкованого PD-L1/PD-1 пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитілозалежної клітинної цитотоксичності

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори PD-1/PDL-1 (білку 1/ліганду 1 програмованої смерті клітин). Код АТХ L01F F05.

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

Недрібноклітинний рак легень

Ад'ювантне лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин.

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

Уротеліальна карцинома

Лікування дорослих пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою:

- яким не підходить цисплатинвісна хіміотерапія та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1-пофарбовані імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq$ 5 % площі пухлини) або

- яким не підходить жодна платиновмісна хіміотерапія незалежно від рівня експресії PD-L1 пухлиною.

Недрібноклітинний рак легень

Ад'ювантне лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин.

Лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq$ 50 % або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq$ 10 % площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

Лікування першої лінії у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним непластоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

Лікування першої лінії у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з білком, та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним непластоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

Лікування дорослих пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. У пацієнтів з EGFR- або ALK-геномними пухлинними абераціями до отримання препарату Тецентрик® повинно спостерігатися прогресування захворювання на фоні терапії, що схвалена для НДКРЛ з такими абераціями.

Дрібноклітинний рак легень

Лікування першої лінії у комбінації з карбоплатином та етопозидом дорослих пацієнтів з дрібноклітинним раком легень на поширеній стадії (ПС-ДКРЛ).

Гепатоцелюлярна карцинома

Лікування у комбінації з бевацизумабом пацієнтів із неоперабельною або метастатичною гепатоцелюлярною карциномою, які не отримували попередньої системної терапії.

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

У досьє зазначено, що відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки», першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань, належить до пріоритетних напрямків сфери охорони здоров'я на 2023-2025 рік.

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

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

У досьє зазначено, що рак легень є одним із видів злоякісних пухлин, які діагностують найчастіше. Злоякісні новоутворення легень розвиваються з епітеліальних клітин дихальних шляхів. Повільний ріст пухлини впродовж тривалого періоду часу є основною причиною того, що у більш як 70% пацієнтів хворобу виявляють на пізніх стадіях. У світі щорічно виявляють >2,1 млн випадків раку легень, а за 100 років захворюваність на нього зросла більш ніж у 14 тисяч разів. За даними ВООЗ, цей вид раку, як і раніше, залишається головним «кілером», який відповідає за 26% онкологічних смертей пацієнтів обох статей і суттєво випереджає рак інших локалізацій².

На кожні 100 тисяч людей у світі припадає 40 осіб із цим діагнозом. За смертністю саме рак легень перебуває на першому місці — від нього помирає більше пацієнтів, ніж сумарно від раку передміхурової залози, молочної залози і товстої кишки. Щорічно на рак легень хворіють >1 млн людей у світі, при чому більше половини з них — жителі розвинених країн.

Рак легень найчастіше виявляють у чоловіків та жінок працездатного віку (45-64 років), що свідчить про вплив цієї патології на трудовий та репродуктивний потенціал нації. За даними Національного канцер-реєстру України за 2022 р., у нозологічній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення, як і в попередні роки, рак легень найчастіше виявляли у чоловіків (15,6 %); у віковій категорії чоловіків віком 45-64 років злоякісні новоутворення легень є найбільш частою патологією (16,8 %). У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення у жінок ця патологія також входить до 10 найрозповсюдженіших онкопатологій і становить 3,2 % у віковій категорії 45-64 років. У загальній нозологічній структурі смертності через злоякісні новоутворення чоловічого та жіночого населення України у чоловіків, як і раніше, домінує смерть через рак легень (21,1 %); у жінок цей показник становить 5,9 %³. Відповідно до даних Національного канцер-реєстру України кількість нових випадків на рак трахеї, бронхів, легень (C33–C34) за 2022 р. становить 7293 у чоловіків і 1871 у жінок⁴.

Визначеною **цільовою популяцією** у досьє є дорослі пацієнти із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини та які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини.

Для підрахунку кількості дорослих пацієнтів з НДКРЛ з експресією PD-L1 $\geq$ 1% був проведений регресійний аналіз захворюваності на рак легень за період 2014–2022 рр. згідно Національного канцер-реєстру України. Було з'ясовано, що впродовж останніх років спостерігається незначна неоднорідність даних щодо захворюваності на рак легень ($R^2=0,7902$) зі стійкою динамікою до зниження показників.

Заявник зазначає, що показник поширеності хвороби не було враховано, оскільки цільова популяція пацієнтів з раннім раком легень II–IIIА стадії потребує лікування якнайшвидше, тобто одразу після встановлення діагнозу. Відповідно, цільова когорта на 100% формується з пацієнтів, яким було вперше встановлено діагноз у поточному році. Пацієнти, яким було встановлено діагноз у попередні роки, вже отримали відповідне лікування чи у них відбулось прогресування хвороби і вони не відповідають критеріям популяції з PICO.

Наступним кроком з загальної популяції хворих на рак легень було виділено когорту пацієнтів з НДКРЛ⁵, що складає 85%.

Також при проведенні регресійного аналізу заявником було враховано питому вагу хворих, охоплених хірургічним лікуванням, впродовж 2014-2021 рр. за даними Національного канцер-реєстру України. На основі регресійного аналізу даних був спрогнозований відсоток хворих на рак легень, що будуть охоплені хірургічним лікуванням у 2022–2028 рр.

² <https://unci.org.ua/rak-legen-posidaye-pershe-mistse-v-smernosti-sered-onkologichnyh-zahvoryuvan/>

³ <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

⁴ <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

⁵ [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)01859-3/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)01859-3/fulltext)

Наступним кроком було розраховано прогноз числа хворих на НДКРЛ стадії II та IIIA. Враховуючи, що у Національному канцер-реєстрі України немає окремої інформації щодо частки пацієнтів з IIIA стадією, для розрахунків цієї категорії пацієнтів заявником було використано частку пацієнтів з III стадією за даними НКРУ, серед яких виділено субпопуляцію з раком легень IIIA стадії у європейській популяції⁶. Під час розрахунків було зроблено припущення, що саме така структура пацієнтів з III стадією раку легень є в Україні.

Також заявником було враховано частку пацієнтів, що мають рівень експресії PD-L1 $\geq 1\%$ пухлинних клітин, що складає 63%⁷.

Прогноз кількості пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб в наступні 5 років (2024–2028 рр.) відповідно до розрахунків заявника представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Прогноз популяції пацієнтів з раннім НДКРЛ II–IIIA стадіями з рівнем PDL-1 експресії $\geq 1\%$ у 2024–2028 рр.

Рік	2024	2025	2026	2027	2028
Вперше виявлено пацієнтів з діагнозом рак легень	8 973	8 480	7 988	7 495	7 003
З них НДКРЛ	7 627	7 208	6 790	6 371	5 952
Хірургічно проліковані	552	521	489	458	427
Стадія II–IIIA	136	128	120	112	105
PDL-1 $\geq 1\%$	85	81	76	71	66

Отже, за розрахунками заявника кількість дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIA стадії з експресією PD-L1 $\geq 1\%$ пухлинних клітин, що потребуватиме ад'юванту терапію заявленим лікарським засобом після резекції пухлини та хіміотерапії на основі препаратів платини становитиме від 85 до 66 (таблиця 2).

Додатково заявником було спрогнозовано кількість пацієнтів з раннім НДКРЛ II–IIIA стадією з рівнем PDL-1 експресії $\geq 50\%$ (частка таких пацієнтів становить 30%⁸), що склала 41 пацієнт у 2024, 38 – у 2025 році, 36 – у 2026 році, 31 – у 2028 році.

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

Уповноважений орган зауважує, що при представленні потреби для системи охорони здоров'я у лікарському засобі в досє враховано лише кількість нововиявлених пацієнтів із НДКРЛ II–IIIA стадії з експресією PD-L1 $\geq 1\%$ пухлинних клітин після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини, які потребують ад'ювантного лікування заявленим лікарським засобом, що є прийнятним у даному випадку, оскільки пацієнти потребуватимуть ад'ювантне лікування заявленим лікарським засобом в межах одного року після встановлення діагнозу.

Для розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі за визначеним показанням було враховано показник захворюваності злоякісних новоутворень трахеї, бронхів, легень (C33–C34), а не раку легень, частку пацієнтів охоплених спеціальним лікуванням, частку пацієнтів

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569332/>

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383957/>

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383957/>

з II та III стадією захворювання за період 2014-2022 рр. згідно даних НКРУ. У зв'язку з відсутністю статистичних даних щодо раку легень як окремої нозологічної форми як за даними НКРУ, так і за статистичними даними системи МОЗ (форма №7), уповноважений орган погоджується з використанням даних НКРУ щодо показників злоякісних новоутворень легень, трахеї та бронхів, оскільки злоякісні новоутворення цих органів поєднані та їх лікування, походження та анатомічна локалізація унеможлиблює відокремлення першопоходження захворювання.

Уповноваженим органом були проаналізовані статистичні дані системи МОЗ (форма №7) щодо захворюваності на злоякісні новоутворення трахеї, бронхів, легень (С33-С34) в період з 2014 до 2022 рр. та встановлено, що кількість нововиявлених пацієнтів практично не відрізняється з даними НКРУ та значно не впливає на кінцевий результат прогнозу кількості пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб.

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію щодо частки НДКРЛ серед раку легень відповідно до локальних умов України. Так, за даними повідомлення Центру громадського здоров'я України (дані за 2024 рік) та за даними авторів публікації “Недрібноклітинний рак легень: хірургія, молекулярна діагностика та таргетна терапія” (дані за 2022 рік) зазначається, що НДКРЛ становить 80-85% усіх випадків РЛ^{9,10}, що є співставним з даними, використаними заявником.

Отже, враховуючи вищезазначені дані, розрахунки щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин та окремо дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50 % є орієнтовними та прийнятними, а також послідовними з аналізом впливу на показники бюджету.

Варто зауважити, що згідно з даними НКРУ станом на 2022 рік в 45,6% випадків рак легень діагностується вже на IV стадії, а рівень охоплення пацієнтів з раком легень хірургічним лікуванням є низьким та становить 7,4%.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти із НДКРЛ II – IIIА стадії із експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини.

Втручання (I, intervention) – атезоліумаб (ТН Тецентрик®).

Форма випуску: концентрат для розчину для інфузій; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезоліумабу.

Дозування, спосіб застосування: рекомендована доза 1200 мг кожні 3 тижні, яку вводять внутрішньовенно протягом 60 хвилин. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можна проводити протягом 30 хвилин. Тривалість лікування: до одного року, якщо немає рецидиву захворювання або неприйнятної токсичності.

Компаратор (C, comparator) – найкраща підтримуюча терапія (далі – НПТ).

Кінцеві точки (O, outcomes) – виживаність без ознак захворювання (disease free survival, DFS) та побічні реакції (далі – ПР).

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником враховано наступне.

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак легень”, затвердженим наказом

⁹ <https://phc.org.ua/news/vse-scho-potribno-znati-pro-legeni-ta-rak-legen>

¹⁰ <https://health-ua.com/article/70834-nedrbnoklittinnij-rak-legen-hirurgiya-molekulyarna-dagnostika-tatargetna-terapy>

МОЗ України від 04.06.2014 № 387¹¹ профілактика рецидиву захворювання здійснюється кількома способами:

- реалізація принципів абластики і антибластики (при хірургічному втручанні) – максимальне видалення пухлинних клітин при первинному лікуванні за рахунок адекватного об'єму операції;
- проведення ад'ювантної хіміотерапії. Післяопераційна (ад'ювантна) хіміотерапія на основі цисплатину може проводитись пацієнтам з задовільним статусом (за шкалою ECOG 0 або 1) і T2-3 N0 M0 НДКРЛ.
- своєчасне виявлення та адекватне лікування рецидивів і поодиноких метастазів за допомогою активного спостереження. Диспансеризацію (активне спостереження) пацієнтів з раком легень здійснює районний онколог.

За даними опитування клінічних фахівців, що було проведено заявником, пацієнтам, що закінчили лікування, в перший рік рекомендують обстеження: КТ грудної клітки та черевної порожнини, не рідше одного разу в три місяці, впродовж другого та третього років – не рідше одного разу на шість місяців. В наступні роки обстеження повинне бути проведеним не рідше одного разу на рік. З огляду на те, що для дорослих пацієнтів після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин специфічного медикаментозного лікування немає, після отримання хіміотерапії пацієнти спостерігаються та проводиться моніторинг на предмет рецидиву за допомогою комп'ютерної томографії.

Тому, згідно Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова), порівняльною технологією заявником було обрано найкращу підтримуючу терапію (далі – НПТ, англ. best supportive care BSC) даного захворювання, що використовується в Україні відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

Отже, технологією порівняння для дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини є найкраща підтримуюча терапія, а саме: комп'ютерна томографія органів грудної клітки та черевної порожнини з частотою не рідше 1 разу на 3 місяці впродовж першого року після закінчення спеціального лікування.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору в якості компаратора найкращої підтримуючої терапії відповідно до рекомендацій Настанови та додатково встановлено, що лікарські засоби для ад'ювантного лікування після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин відсутні у Національному переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333, та до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216.

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

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

¹¹ <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-legeni/>

За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень застосування атезолізуабу в якості ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів із НДКРЛ II – IIIА стадії із експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини порівняно з НПТ заявником було знайдено та відібрано **2 публікації**, в яких представлені результати дослідження **IMpower010**:

- *Felip et al., 2021*¹² “Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIА non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial”;

- *Felip et al., 2023*¹³ “Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II–IIIА non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial”.

Додатковий аналіз заявника вторинних джерел інформації (систематичних оглядів та метааналізів) не виявив релевантних актуальних даних, присвячених оцінці застосування атезолізуабу у пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії із експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була попередньо виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини.

Дослідження IMpower010 (NCT02486718) є рандомізованим багатоцентровим відкритим дослідженням 3 фази застосування атезолізуабу порівняно з НПТ після ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії у пацієнтів з повністю резектованим НДКРЛ IB – IIIА стадії, що проводилось у 227 центрах у 22 країнах та регіонах.

Дослідження проводилося у два етапи: зарахування та рандомізація. Протокол було затверджено наглядовою радою установ або незалежним етичним комітетом у кожному центрі, який брав участь у дослідженні.

Пацієнти, що відповідали критеріям включення, були 18 років і старше, мали показник загального стану за шкалою ECOG 0 або 1, мали повну резекцію НДКРЛ на стадіях від IB (пухлини $\geq$ 4 см) до IIIА (T2–3 N0, T1–3 N1, T1–3 N2 і T4 N0–1 відповідно до системи визначення стадії раку Union Internationale Contre le Cancer та Американського об'єднаного онкологічного комітету, 7-ме видання) і могли отримати хіміотерапію на основі цисплатину. Пацієнти, пухлини яких мали мутації EGFR або ALK, могли бути включені до дослідження.

Пацієнти були зараховані до дослідження через 28–84 дні після повної резекції НДКРЛ та ті пацієнти, які відповідали критеріям включення, отримували за вибором дослідника одну з чотирьох ад'ювантних схем хіміотерапії на основі цисплатину протягом щонайбільше чотирьох 21-денних циклів: цисплатин 75 мг/м² внутрішньовенно в день 1 кожного циклу плюс або вінорельбін 30 мг/м² внутрішньовенно в дні 1 та 8, або доцетаксел 75 мг/м² внутрішньовенно в день 1, або гемцитабін 1250 мг/м² внутрішньовенно в дні 1 та 8, або пеметрексед 500 мг/м² внутрішньовенно в день 1 (у випадку пацієнтів із неплюскоклітинним НДКРЛ).

Другий етап – рандомізована оцінка атезолізуабу порівняно з НПТ – розпочався після завершення хіміотерапії на основі цисплатину (від одного до чотирьох циклів, через 3–8 тижнів) у пацієнтів без рецидиву захворювання, які все ще відповідали критеріям включення. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Пацієнти були випадковим чином розподілені у співвідношенні 1:1 методом блочної рандомізації (розмір блока чотири) за допомогою інтерактивної голосової та вебсистеми відповідей для отримання або ад'ювантного атезолізуабу (1200 мг кожні 21 день; протягом 16 циклів або 1 року), або НПТ, що передбачала спостереження та регулярне сканування на виявлення рецидиву захворювання. Рандомізація була стратифікована за статтю (жінки та чоловіки), гістологією пухлини (плюскоклітинна та неплюскоклітинна), поширенням

¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>

¹³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467930/>

захворювання (стадія ІВ проти стадії ІІ проти стадії ІІІА) та статусом експресії PD-L1. Маскування не проводилося, оскільки дослідження мало відкритий дизайн.

Перехід із НПТ на атезоліумаб не дозволявся. Пухлини оцінювали за допомогою комп'ютерної томографії (далі – КТ) грудної клітки та верхньої частини черевної порожнини у всіх пацієнтів на початковому етапі та кожні 4 місяці у перший рік і кожні 6 місяців у другий рік. Пацієнти без рецидиву захворювання продовжували проходити оцінювання стану захворювання з чергуванням КТ та рентгенографії грудної клітки кожні 6 місяців протягом 3–5 років, а потім щорічну рентгенографію. Зразки пухлин аналізували під час скринінгу на експресію PD-L1 за допомогою імуногістохімічного аналізу.

У дослідження було зараховано 1280 пацієнтів після повної резекції. 1269 отримали ад'ювантну хіміотерапію, з яких:

- **1005** пацієнтів з НДКРЛ стадії **ІВ–ІІІА** відповідали критеріям та були рандомізовані для отримання атезоліумабу (n=507) або НПТ (n=498) та склали ІТТ-популяцію.

- **882** пацієнти з 1005 пацієнтів ІТТ-популяції, мали НДКРЛ стадії **ІІ–ІІІА**;

- **476** пацієнтів з 882 зі стадією **ІІ–ІІІА** мали пухлини, що експресують **PD-L1 на 1% або більше** пухлинних клітин (**248 пацієнтів у групі атезоліумабу та 228 пацієнтів у групі НПТ**).

Ці підгрупи сформували три основні популяції ефективності. Початкові характеристики загалом були збалансовані між групами лікування.

Первинною кінцевою точкою була оцінена дослідником **виживаність без ознак захворювання** (disease free survival, DFS):

- у популяції пацієнтів зі стадіями ІІ–ІІІА, пухлини яких експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин;

- у популяції пацієнтів зі стадіями ІІ–ІІІА (незалежно від рівня експресії PD-L1);

- в ІТТ-популяції (пацієнти із НДКРЛ стадій ІВ–ІІІА, що були рандомізовані).

DFS визначалася як час від рандомізації до дати першого рецидиву НДКРЛ, виникнення нового первинного НДКРЛ або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що сталося раніше.

Вторинні кінцеві точки ефективності включали:

- **загальну виживаність** (overall survival, OS) у **ІТТ-популяції**;

- **DFS** у пацієнтів з ІІ–ІІІА стадій та експресією **PD-L1 на 50% або більше** пухлинних клітин;

- **3- і 5-річна DFS** у пацієнтів зі стадіями ІІ–ІІІА з експресією PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин, у всіх пацієнтів зі стадією ІІ–ІІІА (незалежно від рівня експресії PD-L1), а також у ІТТ-популяції.

Кінцеві точки були протестовані ієрархічно: спочатку DFS у пацієнтів зс стадією ІІ–ІІІА, у яких пухлини експресували PD-L1 на 1% і більше пухлинних клітин, потім DFS у всіх пацієнтів з стадією ІІ–ІІІА, далі DFS в популяції ІТТ, і, нарешті, загальна виживаність в популяції ІТТ.

На дату зрізу **21 січня 2021 року** (Felip et al., 2021) середня тривалість спостереження для аналізу **DFS** становила 32,8 місяця (IQR 27,6–39,0) у пацієнтів популяції з ІІ–ІІІА стадіями пухлин, які експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин.

Дослідження IMpower010 досягло статистично значущої різниці за оцінкою первинної кінцевої точки DFS у пацієнтів, які отримували ад'ювантний атезоліумаб порівняно з НПТ у популяції пацієнтів з НДКРЛ стадій ІІ–ІІІА з пухлинами, що експресують PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин та у популяції пацієнтів з НДКРЛ стадій ІІ–ІІІА незалежно від рівня експресії PD-L1.

У популяції з **ІІ–ІІІА** стадіями, **пухлини яких експресували PD-L1 на 1% або більше** пухлинних клітин, **88 (35%)** із **248** пацієнтів у групі атезоліумабу та **105 (46%)** із **228** пацієнтів у групі НПТ мали події DFS; стратифікований коефіцієнт ризику (hazard ratio, HR) для DFS

становив **0,66 (95% CI 0,50–0,88; $p=0,0039$)**. Ризик рецидиву, розвитку нового первинного НДКРЛ або смерті при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ був **нижчим на 34%** у популяції II–IIIА стадій із пухлинами, які експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин. 3-річна виживаність без ознак захворювання становила 60% у групі атезоліумабу та 48% у групі НПТ.

На дату зрізу **18 квітня 2022 року (Felip et al., 2023)** дані щодо DFS не оновлювались, медіана спостереження у популяції з НДКРЛ стадій II–IIIА із експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин становила **46 місяців (IQR 36,6–53,3 months)**: 46,9 місяці в групі атезоліумабу та 44,7 місяці для НПТ.

Медіана OS не була досягнута, при цьому у популяції зі **стадією II–IIIА та експресією PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин** ($n=476$) HR становив **0,71 (95% CI 0,49–1,03)**. 3-х річний рівень OS відповідно до post hoc аналізу становив 82,1% у групі атезоліумабу та 78,9% у групі НПТ.

Таким чином, заявником за результатами багатоцентрового рандомізованого відкритого дослідження IMpower010 було встановлено переваги ад'ювантного лікування атезоліумабом НДКРЛ II–IIIА стадії із PD-L1 експресією $\geq$ 1 % порівняно з НПТ за оцінкою DFS. Під час проміжного аналізу DFS (Felip et al., 2021) дослідження продемонструвало статистично значуще покращення DFS при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ в популяції пацієнтів НДКРЛ II – IIIА стадії із PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин. Ризик рецидиву, розвитку нового первинного НДКРЛ або смерті при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ був нижчим на 34% у популяції II–IIIА стадій із пухлинами, які експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин (HR 0,66; 95% CI, 0,50–0,88; $p=0,0039$); 3-річна DFS становила 60% у групі атезоліумабу та 48% у групі НПТ. Хоча дані OS залишаються незрілими, дані 3-х річної OS вказують на позитивну тенденцію на користь атезоліумабу в аналізах підгруп із позитивною експресією PD-L1 стадії II–IIIА.

До фармакоеконічного аналізу заявником було включено результати за первинною кінцевою точкою DFS застосування атезоліумабу порівняно з НПТ у популяції пацієнтів з НДКРЛ зі стадіями II–IIIА, пухлини яких експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин (HR 0,66, 95% CI 0,50–0,88, $p=0,0039$). Заявник зазначає, що хоча показник OS не включений до фармакоеконічного аналізу, оскільки дані OS залишаються незрілими на час зрізу даних, однак, ці дані можна розглянути як доповнення до комплексної оцінки ефективності атезоліумабу, що вказують на позитивну тенденцію на користь атезоліумабу в аналізах підгруп з позитивною експресією PD-L1 стадії II–IIIА.

Додатково заявником було проаналізовано результати в популяції зі стадією II–IIIА та експресією PD-L1 на 50% або більше пухлинних клітин, що включала 229 пацієнтів, з яких 115 були в групі атезоліумабу та 114 пацієнтів в групі НПТ.

На дату зрізу 21 січня 2021 року (Felip et al., 2021) продемонстровано кращу ефективність на користь атезоліумабу порівняно з НПТ: нестратифікований HR становив **0,43 (95% CI, 0,27–0,68)**; ризик рецидиву або смерті при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ був нижчим на **57%** у популяції з НДКРЛ II–IIIА стадій із пухлинами, які експресували PD-L1 на 50% або більше пухлинних клітин.

На дату зрізу 18 квітня 2022 року (Felip et al., 2023) медіана OS була не досягнута, при цьому HR у популяції з НДКРЛ стадій II–IIIА та експресією PD-L1 на 50% або більше пухлинних клітин становив **0,43 (95% CI 0,24–0,78)**. 3-х річний рівень OS відповідно до post hoc аналізу становив **89,1% у групі атезоліумабу та 77,8% у групі НПТ**.

Заявник зазначає, що хоч кращі клінічні результати атезоліумабу були і продемонстровані порівняно з компаратором при застосуванні у пацієнтів із II – IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50%, ніж у пацієнтів із експресією PD-L1 $\geq$ 1%, обраною цільовою популяцією були пацієнти із експресією PD-L1 $\geq$ 1% та в розрахунки заявленої популяції

входять пацієнти як із експресією PD-L1 $\geq 1\%$, так із PD-L1 $\geq 50\%$, без відокремлення популяції пацієнтів з високою експресією PD-L1, щоб не обмежувати пацієнтів, які мають експресію PD-L1 $\geq 1\%$, для яких лікування атезоліумабом продемонструвало доведену ефективність порівняно з компаратором.

Таким чином, за висновками заявника дослідження IMpower010 продемонструвало перевагу у покращенні виживаності без ознак захворювання при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ після ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів із резектованим НДКРЛ II–IIIА стадій, клінічні переваги атезоліумабу були доведені порівняно з компаратором при застосуванні у пацієнтів з НДКРЛ II – IIIА стадій із експресією PD-L1 $\geq 50\%$ та у пацієнтів із експресією PD-L1 $\geq 1\%$.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленої інтервенції та визначеного компаратора, що представлена в досьє.

За даними досьє порівняльний аналіз безпеки було проведено за результатами дослідження IMpower010, а саме за даними останнього доступного зрізу даних на дату 18 квітня 2022 року, що представлено у публікації *Felip et al., 2023* (медіана спостереження 45,6 місяці).

Усі ПР реєструвалися протягом обох етапів дослідження та протягом 30 днів (90 днів для серйозних та імуноопосередкованих ПР, без обмежень у часі для явищ, пов'язаних із досліджуваним лікуванням) після останньої дози атезоліумабу, або останньої оцінки під час дослідження (НПТ), або до початку іншої протипухлинної терапії, залежно від того, що відбудеться раніше. ПР аналізували в популяції безпеки, що включала всіх пацієнтів, що були рандомізовані та отримали атезоліумаб або НПТ. До аналізу безпеки увійшли всі пацієнти, які отримували атезоліумаб чи НПТ незалежно від експресії PD-L1 чи геномних аберацій EGFR та ALK.

Популяція безпеки включала 990 пацієнтів: по 495 у групах атезоліумабу та НПТ. Середня тривалість лікування атезоліумабом становила 10,4 місяця (IQR, 4,8–10,6). Середня кількість циклів атезоліумабу становила 16 (IQR 7–16), при цьому 323 (65%) пацієнти завершили 16 циклів, 125 (25%) завершили від нуля до семи циклів, а 47 (9%) завершили від 8 до 15 циклів.

ПР будь-якого ступеню були зареєстровані у 458 (92,5%) із 495 пацієнтів у групі атезоліумабу і 351 (70,9%) із 495 пацієнтів у групі НПТ. ПР 3-4 ступеню тяжкості відмічались у 22% пацієнтів групи атезоліумабу та 11,5% групи НПТ; ПР 5-го ступеню тяжкості у 1,8% групи атезоліумабу та 0,6% групи НПТ.

Частота ПР 3 або 4 ступеня, пов'язаних з лікуванням спостерігалась у 53 пацієнтів (10,7%) в групі атезоліумабу, у групі НПТ таких ПР виявлено не було. Частота пов'язаних з лікуванням ПР 5 ступеня спостерігалась у 4 (0,8%) пацієнтів у групі атезоліумабу (міокардит, інтерстиціальна хвороба легень, множинний синдром органної дисфункції та гострий мієлоїдний синдром); у групі НПТ таких ПР не було. Нових ПР з летальним наслідком не відмічалось, але дані за раніше зареєстровану смерть було оновлено як летальної несприятливої події (смерть через невідому причину, яка сталася через 13 днів після останньої дози атезоліумабу в циклі 16 та вважалася дослідником як не пов'язана з атезоліумабом).

Побічні реакції, що були причиною переривання лікування відмічались у 18% групи атезоліумабу. Серйозні ПР зареєстровано у 17,8% у групі атезоліумабу та у 8,5 % у групі НПТ. Найбільш частими серйозними ПР ($> 1\%$) були пневмонія (1,8 %), пневмоніт (1,6 %) та підвищення температури тіла (1,2 %). Сейозні ПР, пов'язані з лікуванням спостерігалась у 37 пацієнтів (7,5%), які отримували атезоліумаб, у групі НПТ таких ПР не було.

Узагальнені дані аналізу безпеки за даними публікації *Felip et al., 2023* представлено у таблиці 3.

Атезолізумаб для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин, 23.12.2024

Таблиця 3. Результати аналізу профілю безпеки атезолізумабу порівняно з НПТ за даними дослідження IMpower010.

ПР	Атезолізумаб n=495	НПТ n=495
Будь-які ПР	458 (92,5%)	351 (70,9%)
ПР, пов'язані з лікуванням	336 (67,9%)	0
ПР 3/4 ступеня тяжкості	109 (22,0%)	57 (11,5%)
ПР 3/4 ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням	53 (10,7%)	0
Серйозні ПР	88 (17,8%)	42 (8,5%)
Серйозні ПР, пов'язані з лікуванням	37 (7,5%)	0
ПР 5 ступеня тяжкості	9 (1,8%)	3 (0,6%)
ПР 5 ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням	4 (0,8%)	0
ПР, що призвели до перерви в дозуванні	142 (28,7%)	0
ПР, що призвели до припинення лікування	90 (18,2%)	0
Будь-які ПР особливого інтересу (AESI)	258 (52,1%)	47 (9,5%)
ПР особливого інтересу 3/4 ступеня тяжкості	39 (7,9%)	3 (0,6%)
ПР особливого інтересу 3/4 ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням	31 (6,3%)	0
ПР особливого інтересу 5 ступеня тяжкості	2 (0,4%)	0
ПР особливого інтересу 5 ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням	2 (0,4%)	0
ПР особливого інтересу, що призвели до перерви в дозуванні	58 (11,7%)	0
ПР особливого інтересу, що призвели до припинення лікування	52 (10,5%)	0

За результатами аналізу профілю безпеки заявник зазначає, що загалом, у групі атезолізумабу спостерігалася вища токсичність, ніж у групі найкращого підтримувального лікування. Однак, як зазначає заявник, ці ризики слід співвідносити зі ступенем користі лікування, і в цьому контексті загальне співвідношення користь/ризик при застосуванні атезолізумабу в популяції стадій II–IIIА з пухлинами, що експресують PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин, більше вказує на користь.

Оцінка методологічної якості дослідження IMpower010 була проведена заявником за шкалою Джадад, яку використовують для незалежного оцінювання методологічної якості клінічних досліджень, та встановлено високу якість (4 балів із 5).

Атезолізумаб для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq 1\%$ пухлинних клітин, 23.12.2024

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів клінічної ефективності атезолізумабу порівняно з НПТ та зазначає наступне.

При верифікації пошуку уповноваженим органом не було знайдено інших досліджень, які б відповідали визначеному клінічному питанню за схемою PICO. Дослідження IMpower010 (Felip et al., 2021, Felip et al., 2023) станом на дату підготовки висновку є єдиним дослідженням порівняльної клінічної ефективності та безпеки ад'ювантної терапії атезолізумабом порівняно з НПТ у пацієнтів з НДКРЛ II–IIIА стадій з PD-L1 $\geq 1\%$ пухлинних клітин після повної резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини.

Пацієнти, що відповідали критеріям включення через 28–84 дні після повної резекції НДКРЛ були включені та отримували ад'ювантну хіміотерапію за вибором дослідника, а саме цисплатин у комбінації з вінорельбіном, або доцетакселом, або гемцитабіном, або пеметрекседом. Застосування таких схем хіміотерапії відповідає реальній клінічній практиці в Україні відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак легень”, затвердженого наказом МОЗ України від 04.06.2014 № 387¹⁴ та забезпечуються за кошти державного бюджету, оскільки вони включені до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333, та до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216.

Варто зауважити, що у публікаціях Felip et al., 2021 та Felip et al., 2023 представлено проміжні аналізи результатів дослідження IMpower010. Відповідно до реєстру клінічних випробувань ClinicalTrials.gov дане дослідження ще триває, очікувана дата завершення 30 серпня 2035 року.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу порівняно з компаратором у популяції пацієнтів з НДКРЛ стадій II–IIIА з експресією PD-L1 $\geq 50\%$ пухлинних клітин була надана заявником додатково на запит уповноваженого органу.

Результати дослідження IMpower010 щодо DFS та OS при застосуванні атезолізумабу порівняно з НПТ у популяції пацієнтів з НДКРЛ стадій II–IIIА в залежності від рівня експресії PD-L1 ($\geq 1\%$ та $\geq 50\%$) за даними публікацій Felip et al., 2021 та Felip et al., 2023 представлено у таблиці 4 нижче.

Таблиця 4. Узагальнені результати дослідження IMpower010 (Felip et al., 2021 та Felip et al., 2023).

Параметр	Пацієнти з НДКРЛ II–IIIА стадій (у групі атезолізумабу n=442; у групі НПТ n=440)	
	PD-L1 $\geq 1\%*$	PD-L1 $\geq 50\%**$
Кількість пацієнтів (атезолізумаб / НПТ)	248 / 228	115 / 114
3- річний зріз даних на дату 21 січня 2021 року (Felip et al., 2021)		
Медіана DFS, місяці (атезолізумаб vs НПТ)	НД vs 35,3	НД vs 35,7

¹⁴ <https://www.dec.gov.ua/mttd/rak-legeni/>

Атезоліумаб для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин, 23.12.2024

DFS, HR (95% CI)	0,66 (0,50–0,88) $p=0,0039$	0,43 (0,27–0,68)
4-річний зріз даних на дату 18 квітня 2022 року (Felip et al., 2023)		
OS, HR (95% CI)***	0,71 (0,49–1,03) медіана OS не досягнута в жодній із груп	0,43 (0,24–0,78) медіана OS не досягнута в жодній із груп

НД – не досягнуто.

*DFS оцінена як первинна кінцева точка; дані OS за результатами попередньо визначеного дослідницького аналізу;

** DFS оцінена як вторинна кінцева точка; дані OS за результатами post hoc дослідницького аналізу.

За результатами попередньо визначеного дослідницького аналізу OS в популяції пацієнтів II-IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин смерть відбулась у 52 (21,0%) пацієнтів в групі атезоліумабу та 64 (28,1%) в групі НПТ, медіана OS не була визначена в жодній з груп. Результати у популяції пацієнтів з НДКРЛ II-IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50% повинні інтерпретуватись з обережністю, оскільки оцінені в межах дослідницького post hoc аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження IMpower010, що описане у публікаціях Felip et al., 2021 та Felip et al., 2023 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). За результатами оцінки встановлено прийнятну методологічну якість, оскільки дослідження мало відкритий дизайн.

В результаті пошуку у базах даних PubMed та Cochrane Library уповноваженим органом не було знайдено публікацій з оновленими даними щодо DFS та OS дослідження IMpower010. Однак в результаті вільного (не систематизованого) пошуку було знайдено постер, представлений на конференції ASCO в червні 2024 року¹⁵, з оновленими результатами клінічної ефективності та безпеки атезоліумабу у дослідженні IMpower010 з періодом спостереження мінімум 60 місяців (5 років). Дані результати станом на дату підготовки висновку уповноваженого органу не є рецензованими, однак враховуючи наявність фінальних даних DFS уповноважений орган проаналізував результати наведені в постері та додатково зазначає наступне.

На дату зрізу даних 26 січня 2024 року атезоліумаб продовжує демонструвати перевагу DFS порівняно з НПТ у пацієнтів з НДКРЛ II-IIIА стадії з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 1% (HR 0,70, 95% CI 0,55-0,91) та рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 50% (HR 0,48, 95% CI 0,32-0,72). Медіана DFS у пацієнтів з НДКРЛ II-IIIА стадії з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 1% при застосуванні атезоліумабу становила 68,5 місяців порівняно з 37,3 місяці у групі НПТ; у пацієнтів з НДКРЛ II-IIIА стадії з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 50% медіана DFS не досягнута у групі атезоліумабу порівняно з 41,1 місяці в групі НПТ. Дані щодо OS залишаються незрілими; у пацієнтів з НДКРЛ II-IIIА стадії з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 1% показник HR становив 0,77 (95% CI 0,56-1,06) на користь атезоліумабу; у пацієнтів з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 50% – HR 0,47 (95% CI 0,28-0,77), що свідчить про кращу клінічну перевагу у пацієнтів з НДКРЛ та рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 50%. Проте медіана OS ще не досягнута в групі атезоліумабу, як в популяції з НДКРЛ II-IIIА стадії з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 1%, так і з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 50%; у групі НПТ медіана OS становила 87,1 місяців у популяції з НДКРЛ II-IIIА стадії як з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 1%, так і з рівнем експресії PD-L1 $\geq$ 50%.

¹⁵<https://medically.gene.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/annual-meeting-2024/oncology-annual-meeting-2024-poster-wakelee-impower010-disease-free-survival-final-analysis.pdf>

Атезоліумаб для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин, 23.12.2024

Варто зауважити, що дані результати узгоджуються з попередніми проміжними аналізами DFS (Felip et al., 2021) та OS (Felip et al., 2023). Щодо профілю безпеки у постері зазначається, що з моменту попереднього звіту (18 квітня 2022 року, Felip et al., 2023) не було виявлено жодних нових або неочікуваних ПР.

Таким чином, за результатами верифікаційного аналізу уповноваженим органом було встановлено, що відповідно до 3-річного зрізу даних ад'ювантне застосування атезоліумабу у пацієнтів з НДКРЛ II–IIIА стадії порівняно з НПТ має клінічні переваги зі статистично значущою різницею щодо DFS та знижує ризик прогресії захворювання або смерті на 34% (HR 0,66, 95% CI 0,50–0,88; $p=0,0039$) у пацієнтів з експресією PD-L1 $\geq$ 1% при медіані спостереження 32,8 місяці та на 57% (HR 0,43, 95% CI 0,27–0,68) у пацієнтів з експресією PD-L1 $\geq$ 50%. 5-річні фінальні результати DFS, що були знайдені уповноваженим органом узгоджуються з проміжним аналізом (Felip et al., 2021) та демонструють збереження клінічної переваги атезоліумабу порівняно з НПТ, особливо у пацієнтів з НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50%. Щодо OS дані залишаються незрілими та пацієнти потребують подальшого спостереження.

Варто зауважити, що за результатами дослідження IMpower010 лікарський засіб атезоліумаб схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA)¹⁶ як ад'ювантне лікування після резекції та хіміотерапії препаратами платини для дорослих пацієнтів з НДКРЛ II–IIIА стадії, пухлини яких мають експресію PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, що відповідає інструкції для медичного застосування згідно з Державним реєстром лікарських засобів України¹⁷. В той час як Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) заявлений лікарський засіб було схвалено для більш вузької популяції, а саме для дорослих пацієнтів з НДКРЛ II–IIIА стадії, пухлини яких мають експресію PD-L1 $\geq$ 50% пухлинних клітин¹⁸.

Атезоліумаб не включено до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)¹⁹.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України атезоліумаб не включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418²⁰).

У **реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги**²¹ наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак легень”, затверджений наказом МОЗ України від 04.06.2014 № 387²². В зазначеному уніфікованому клінічному протоколі досліджуваний лікарський засіб атезоліумаб відсутній.

У досьє за результатами аналізу **міжнародних клінічних рекомендацій, настанов** щодо ведення пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин представлено **Настанову з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN), версія 7.2024 (Non–Small Cell Lung Cancer, Version 7.2024)**.

При проведенні верифікаційного аналізу клінічних рекомендацій уповноваженим органом було знайдено оновлену версію **Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN), версія 11.2024 (Non–Small Cell Lung Cancer, Version 11.2024)**²³.

¹⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761034s043lbl.pdf

¹⁷ <https://www.drlz.com.ua/>

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf

¹⁹ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

²⁰ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

²¹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²² <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-legeni/>

²³ <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>

Атезолізумаб 840 мг кожні 2 тижні, 1200 мг кожні 3 тижні чи 1680 мг кожні 4 тижні до 1 року рекомендований для пацієнтів з повністю резектованим НДКРЛ стадії IIВ–IIIА, стадією IIВ (T3, T2), чи високого ризику стадії IIА з PD-L1 $\geq$ 1% і негативним на мутації EGFR в екзоні 19 чи 21 L858R чи ALK, які отримали попередню ад'юванту хіміотерапію та не мають протипоказань до інгібіторів імунних контрольних точок.

Окрім атезолізумабу для пацієнтів із НДКРЛ стадії II–IIIА з PD-L1 $\geq$ 1% після резекції та хіміотерапії рекомендовані такі лікарські засоби як алектиніб (600 мг двічі на день протягом 24 місяців) за наявності ALK аберацій, осимертиніб (80 мг на добу протягом 3 років) за наявності мутації EGFR та пембролізумаб (200 мг кожні 3 тижні або 400 мг кожні 6 тижнів) у разі відсутності ALK та EGFR аберацій.

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію Європейського товариства з медичної онкології щодо наявності клінічної ефективності застосування атезолізумабу. За шкалою величини клінічної користі Європейського товариства з медичної онкології (**ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale**) атезолізумаб для ад'ювантного лікування після резекції та хіміотерапії на основі платини для дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадій, у яких пухлини мають експресію PD-L1 на $\geq$ 1% пухлинних клітин за даними дослідження IMpower010 (NCT02486718) отримав оцінку А (curative), що є найвищою оцінкою за ESMO-MCBS та вказує на високу клінічну користь²⁴.

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

Ефективність витрат атезолізумабу в досє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування атезолізумабу. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” зумовлений визначеною позитивною різницею в ефективності, що інтерпретується як позитивна різниця за показником DFS. Оскільки кожен зі станів здоров'я, що пов'язаний з перебігом захворювання, має власні показники корисності, а рецидиви мають негативний вплив на якість життя пацієнта, на думку заявника аналіз “витрати-користь” є коректним та найбільш відповідним методом для даного дослідження.

Фармакоекономічний аналіз методом “витрати-користь” проведено на основі глобальної моделі, що підтверджена зовнішніми експертами, перевірена незалежною третьою стороною та рекомендована для використання в інших країнах, за умов адаптації даних. Адаптація до локальних умов України проведена відповідно до параметрів, що передбачені глобальною моделлю.

Фармакоекономічні розрахунки методом “витрати-користь” базуються на моделі Маркова з циклами тривалістю 1 місяць та 35-річним часовим горизонтом (пожиттєвий часовий горизонт). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, корекція напівциклу не проводилась.

Структура моделі фармакоекономічного аналізу передбачає п'ять станів: “виживаність без рецидиву захворювання”, “локорегіональний рецидив (англ. locoregional recurrence)”, “метастатичний рецидив, перша лінія лікування (англ. 1L metastatic recurrence)”, “метастатичний рецидив, друга лінія лікування (англ. 2L metastatic recurrence)”, “смерть”. Пацієнти розпочинають рух у моделі у стані “виживаність без рецидиву захворювання”, у якому пацієнти групи втручання отримують атезолізумаб протягом 16 тритижневих циклів, а пацієнти групи компаратора – НПТ. У станах “локорегіональний рецидив”, “метастатичний рецидив, перша лінія лікування”, “метастатичний рецидив, друга лінія лікування” пацієнти можуть або отримувати відповідне лікування, або ж не отримувати його.

²⁴<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1>

Заявленою цільовою популяцією є дорослі пацієнти з НДКРЛ II-IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини. Проте заявником також було проведено та рапортовано результати додаткового аналізу – для популяції пацієнтів, у яких експресія PD-L1 становить $\geq$ 50% пухлинних клітин.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу атезолізуабу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: атезолізуаб. Компаратор: НПТ, а саме: КТ грудної клітки та черевної порожнини з частотою 1 раз на 3 місяці впродовж першого року, в подальшому – 1 раз на 6 місяців. Моделі Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти з НДКРЛ II-IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини. Заявником також було проведено та рапортовано результати додаткового аналізу – для популяції пацієнтів, у яких експресія PD-L1 становить $\geq$ 50% пухлинних клітин.
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.
		Часовий горизонт моделювання становить 35 років (пожиттєвий). Початковий середній вік становить 65 років, частка чоловіків – 79,58% відповідно до даних Національного канцер-реєстру України за 2022 рік.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження IMpower010 (NCT02486718). Дані щодо корисності: Jang et al., 2010 ²⁵ , Chouaid et al., 2013 ²⁶ , van den Hout et al., 2006 ²⁷ , IMpower150. За результатами економічної оцінки у межах 35-річного часового горизонту було отримано результат: 5,10 QALY для атезолізуабу та 4,37 QALY для НПТ відповідно до базового аналізу (PD-L1 $\geq$ 1%); 5,55 QALY для атезолізуабу та 4,40 QALY для НПТ відповідно до додаткового аналізу (PD-L1 $\geq$ 50%).

²⁵ Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl NB. Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. J Thorac Oncol. 2010 Dec;5(12):1953-7. doi: 10.1097/jto.0b013e3181f77a6a. PMID: 21155140.

²⁶ Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. J Thorac Oncol. 2013 Aug;8(8):997-1003. doi: 10.1097/JTO.0b013e318299243b. PMID: 23787802.

²⁷ van den Hout WB, Kramer GW, Noordijk EM, Leer JW. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2006 Dec 20;98(24):1786-94. doi: 10.1093/jnci/djj496. PMID: 17179480.

		Порівняно з НПТ атезолізумаб забезпечує для дорослих пацієнтів з НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq 1\%$ пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини додаткові 0,72 QALY; у рамках додатково проведеного аналізу для популяції з експресією PD-L1 $\geq 50\%$ пухлинних клітин – додаткові 1,15 QALY. Додатково заявником також було визначено додані роки життя (LYG), які становлять 6,90 для атезолізумабу та 5,94 для НПТ (тобто, атезолізумаб забезпечує додаткові 0,96 LYG) за результатами базового аналізу; у рамках додатково проведеного аналізу LYG для атезолізумабу становить 7,50, для НПТ – 5,97 (тобто, атезолізумаб забезпечує додаткові 1,53 LYG).
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на лікарські засоби; • витрати на медичні вироби; • витрати на моніторинг та діагностику; • витрати на медичні послуги; • витрати на лікування побічних реакцій. Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби ціна атезолізумабу становить 129 950,50 грн за флакон з концентратом для розчину для інфузій 1200 мг/20 мл (наказ МОЗ від 14.01.2023 № 82). Витрати на атезолізумаб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить [REDACTED] грн за флакон. Отже, витрати на курс лікування (16 циклів) становлять [REDACTED] грн. Витрати на НПТ розраховано як добуток тарифу на медичні послуги з хіміотерапевтичного лікування та супроводу пацієнтів з онкологічними захворюваннями (капітаційна ставка на рік – 36 807,00 грн) та коефіцієнту за готовність надавати медичні послуги пацієнтам від 18 років виключно в амбулаторних умовах (0,7) згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 22.12.2023 року № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році»²⁸. Відповідно, глобальна ставка на рік лікування одного пацієнта становить 25 764,90 грн. Ці витрати також включено у витрати групи лікування атезолізумабом. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: • [REDACTED] грн відповідно до базового аналізу (PD-L1 $\geq 1\%$); • [REDACTED] грн відповідно до додаткового аналізу (PD-L1 $\geq 50\%$). Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: • [REDACTED] грн відповідно до базового аналізу (PD-L1 $\geq 1\%$); • [REDACTED] грн відповідно до додаткового аналізу (PD-L1 $\geq 50\%$). Різниця витрат: • [REDACTED] грн відповідно до базового аналізу (PD-L1 $\geq 1\%$); • [REDACTED] грн відповідно до додаткового аналізу (PD-L1 $\geq 50\%$).
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:

²⁸ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1394-2023-%D0%BF#Text>

		• [REDACTED] грн/QALY відповідно до базового аналізу (PD-L1 $\geq 1\%$); • [REDACTED] грн/QALY відповідно до додаткового аналізу (PD-L1 $\geq 50\%$). Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний та ймовірнісний аналізи чутливості. У рамках однофакторного аналізу чутливості було досліджено вплив на ICER зміни вхідних параметрів моделі на $\pm 10\%$. У базовому аналізі моделі (PD-L1 $\geq 1\%$) показник ICER змінюється від - [REDACTED] грн/QALY до + [REDACTED] грн/QALY, тобто коливається від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY; у додатковому аналізі (PD-L1 $\geq 50\%$) – показник ICER змінюється на $\pm$ [REDACTED] грн/QALY, тобто коливається від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY. Незалежно від сценарію моделі найбільший вплив на ICER має ціна атезолізумабу та показник користі у стані DFS. За результатами ймовірнісного аналізу чутливості заявником було встановлено, що у базовому аналізі моделі (PD-L1 $\geq 1\%$) відсоток симуляцій, при яких ICER не перевищуватиме 5 ВВП на душу населення, становить [REDACTED]%; у додатковому аналізі (PD-L1 $\geq 50\%$) – [REDACTED] %.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	- у моделі застосовано припущення, що стан “смерть” – єдиний можливий перехід у інший стан для пацієнтів, які не отримують лікування. Хоча у деяких пацієнтів хвороба може прогресувати перед смертю, такий спрощений підхід не має мати значного впливу на результати; - у моделі не передбачена можливість третьої і наступних ліній лікування метастатичного рецидиву. Хоча це припущення може призвести до недооцінки загальних витрат на лікування метастатичного рецидиву, проте оскільки наступні лінії лікування не є поширеною практикою, такі витрати є незначними; - у моделі застосовано припущення, що співвідношення пацієнтів з локорегіональним і метастатичним рецидивом є незмінним у часі. Дані IMpower010 наразі незрілі для аналізу того, яким є розподіл залежно від часу. Використання неправильного співвідношення може призвести до неправильної частки пацієнтів, які переходять до стану здоров'я з локорегіональним і метастатичним рецидивом. Однак незрозуміло, як це може вплинути на загальні результати; - у моделі застосовано припущення, що серед тих пацієнтів, які отримували лікування локорегіонального або метастатичного рецидиву (перша лінія лікування), співвідношення пацієнтів, у яких відбулося прогресування захворювання або смерть, є незмінним у часі. Однак незрозуміло, як це може вплинути на загальні результати; - у моделі застосовано припущення, що ймовірності переходу не змінюються в часі. Використання змінних у часі ймовірностей переходу означало б, що модель мала оцінити змінні в часі ймовірності, які залежали б від циклу, під час якого у пацієнта спостерігався локальний або метастатичний рецидив. Хоча це може призвести до неправильної частки пацієнтів, у яких стан здоров'я змінюється, незрозуміло, як це може вплинути на загальні результати; - у моделі враховано, що ймовірність переходу до рецидивів і смерті не залежить від попереднього стану здоров'я, з якого перейшов пацієнт. В моделі це припущення застосовано у зв'язку з відсутністю доказів того, чи може попередній стан вплинути на ймовірність цього переходу. Таким

		чином, незрозуміло, як це може вплинути на результати; - проблема з використанням зовнішніх джерел полягає в тому, що в них могла аналізуватись вибірка пацієнтів, яка може відрізнятися від вибірки пацієнтів у IMpower010. Таким чином, використання таких досліджень може призвести до використання некоректних вхідних значень і згодом вплинути на результати. Однак незрозуміло, як це може вплинути на результати моделі; - наразі бракує даних з IMpower010 та інших доказів для розуміння того, в який момент часу припиняється лікувальний ефект атезолізумабу. Тому у моделі використано припущення, що ефект припиняється на 5 рік або в той самий рік, коли частка пацієнтів, що досягли стійкої ремісії, досягає максимуму. Умовно вважається, що пацієнти досягли стійкої ремісії, якщо вони не зазнали рецидиву протягом 5 років, оскільки більшість рецидивів відбувається саме протягом цього періоду; - у моделі фармакоекономічного аналізу було враховано побічні реакції третього та четвертого ступеню, що мають частоту виникнення більше 1%. Зважаючи на незначну частоту таких побічних реакцій, витрати на лікування побічних реакцій враховуються як одномоментні витрати на початку моделювання. Даний підхід не матиме жодного впливу на результати; - в умовах відсутності локальних даних щодо того, чи отримує пацієнт лікування у станах рецидиву захворювання, у модель було включено дані з публікації <i>Das et al., 2023</i>²⁹.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування атезолізумабу для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією **PD-L1 $\geq$ 1%** пухлинних клітин забезпечує додаткові 0,72 QALY порівняно із застосуванням НПТ, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 35-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні атезолізумабу становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Відповідно до додатково проведених заявником розрахунків, застосування атезолізумабу для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією **PD-L1 $\geq$ 50%** пухлинних клітин забезпечує додаткові 1,15 QALY порівняно із застосуванням НПТ, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 35-річного часового горизонту. Згідно додаткового фармакоекономічного аналізу заявника значення ICER при застосуванні атезолізумабу становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁰.

²⁹ Das M, Ogale S, Jovanoski N, Johnson A, Nguyen C, Bhagwakar J, Lee JS. Cost-effectiveness of adjuvant atezolizumab for patients with stage II–IIIА PD-L1+ non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy*. 2023 Jun;15(8):573–581. doi: 10.2217/imt-2022-0311. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37021770; PMCID: PMC10334222.

³⁰ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу ефективності витрат:

В основу моделі фармакоекономічного аналізу заявника лягли дані за точкою DFS, що рапортуються у дослідженні IMpower010 (NCT02486718), дані щодо OS залишаються незрілими станом на дату останнього зрізу даних дослідження.

Хоча у дослідженні IMpower010 статистично значуща різниця за оцінкою первинної кінцевої точки DFS у пацієнтів з НДКРЛ II-IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% була досягнута між групами за результатами 3-річного зрізу даних (Felip et al., 2021), одним з обмежень фармакоекономічного аналізу, як зазначає у досьє заявник, є те, що дані IMpower010 наразі незрілі для аналізу співвідношення настання локорегіонального та метастатичного рецидиву залежно від часу. Тому у моделі фармакоекономічного аналізу застосовано припущення, що це співвідношення є незмінним у часі. Проте такий підхід може мати вплив на значення ICER, з чим уповноважений орган погоджується.

Структура моделі фармакоекономічного аналізу заявника передбачає подальший клінічний маршрут пацієнта (локорегіональний рецидив, метастатичний рецидив (перша та друга лінія лікування)). Уповноважений орган вважає такий підхід логічним і виправданим, проте зауважує, що джерелами даних щодо ймовірностей переходів у цих станах моделі є інші дослідження (Nakamichi et al., 2017³¹; Kruser et al., 2014³²; IMpower150; Wong et al., 2016³³; OAK trial). Відповідно, уповноважений орган погоджується з заявником, що одним з обмежень проведеного дослідження є використання зовнішніх джерел даних, у яких вибірка пацієнтів відрізняється від пацієнтів дослідження IMpower010. Гетерогенність популяції може мати певний вплив на результати фармакоекономічного аналізу, проте враховуючи специфіку щодо місця заявленого лікарського засобу у клінічному маршруті пацієнта заявленої цільової популяції, основний вплив на результат ICER має DFS та витрати на атезолізумаб.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган вважає, що доказів щодо наявності та ступеню впливу атезолізумабу порівняно з НПТ на DFS достатньо, проте існує певна невизначеність щодо співвідношення настання локорегіонального та метастатичного рецидиву залежно від часу та впливу лікарського засобу на OS, оскільки дані є незрілими. Відповідно, це може мати певний вплив на значення ICER, проте зміна висновку щодо того, що атезолізумаб порівняно з НПТ є більш ефективною та більш витратною технологією є малою ймовірною.

Отже, за результатами проведеної оцінки було встановлено, що і у базовому, і у додатковому аналізі ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто витрати на атезолізумаб порівняно з НПТ є неефективними. Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу атезолізумабу порівняно з НПТ для дорослих пацієнтів з НДКРЛ II-IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини можливе, якщо ціна на атезолізумаб буде знижена не менш ніж на

³¹ Nakamichi S, Horinouchi H, Asao T, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ito Y, Watanabe SI, Ohe Y. Comparison of Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Locoregional Recurrence of Non-small-cell Lung Cancer Developing After Surgery. Clin Lung Cancer. 2017 Nov;18(6):e441-e448. doi: 10.1016/j.clcc.2017.05.005. Epub 2017 May 10. PMID: 28583380.

³² Kruser TJ, McCabe BP, Mehta MP, Khuntia D, Campbell TC, Geyer HM, Cannon GM. Reirradiation for locoregionally recurrent lung cancer: outcomes in small cell and non-small cell lung carcinoma. Am J Clin Oncol. 2014 Feb;37(1):70-6. doi: 10.1097/COC.0b013e31826b9950. PMID: 23357968; PMCID: PMC4284072.

³³ Wong ML, McMurtry TL, Stukenborg GJ, Francescatti AB, Amato-Martiz C, Schumacher JR, Chang GJ, Greenberg CC, Winchester DP, McKellar DP, Walter LC, Kozower BD. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. Lung Cancer. 2016 Dec;102:108-117. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.002. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27987578; PMCID: PMC5172386.

■ % від заявленої цінової пропозиції до рівня ■ грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш 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).

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до додатково проведеного заявником аналізу атезоліумабу порівняно з НПТ для дорослих пацієнтів з НДКРЛ II-IIIА стадії з експресією **PD-L1 $\geq$ 50 %** пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини можливе, якщо ціна на атезоліумаб буде знижена не менш ніж на ■ % від заявленої цінової пропозиції до рівня ■ грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш 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).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування атезоліумабу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделі Маркова з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів, що потребують атезоліумаб становить у 2024 році – 85 осіб, у 2025 році – 81 особа, у 2026 році – 76 осіб, у 2027 році – 71 особа, у 2028 році – 66 осіб. Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховує когортне розподілення пацієнтів впродовж лікування.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують НПТ, та “новий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують атезоліумаб.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин представлено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин

	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	85	81	76	71	66
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	85	81	76	71	66

Атезолізумаб для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин, 23.12.2024

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	85	81	76	71	66
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ	████████	████████	████████	████████	████████
• з них витрати на атезолізумаб	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на терапію атезолізумабом, який коливається від ██████ грн до ██████ грн протягом 5 років аналізу. 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 100% переході пацієнтів на терапію атезолізумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному році аналізу.

Додатково заявником було представлено результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50% пухлинних клітин. Результати додаткового аналізу представлено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати додаткового аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією **PD-L1 $\geq$ 50%** пухлинних клітин

Атезолізумаб для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин, 23.12.2024

	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	41	38	36	34	31
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	41	38	36	34	31
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	41	38	36	34	31
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
• з них витрати на атезолізумаб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами додатково проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету (ад'ювантне лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50% пухлинних клітин) встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів

на терапію атезоліумабом, який коливається від [] грн до [] грн протягом 5 років аналізу. 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 100% переході пацієнтів на терапію атезоліумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн) у кожному році аналізу.

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

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, застереження щодо моделювання, представлене у підпункті 3 пункту 3 висновку, може також впливати на точність результатів аналізу впливу на показники бюджету.

Також слід зауважити, що важливим етапом у клінічному маршруті пацієнта є забезпечення діагностичного тестування для визначення рівня експресії PD-L1 для встановлення доцільності застосування лікарського засобу атезоліумаб. Відповідно, підвищення діагностичної спроможності має вплинути на кількість встановлених пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, що, в свою чергу, призведе до збільшення впливу на бюджет.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування атезоліумабу є більш витратним, ніж НПТ як у базовому (PD-L1 ≥ 1 %), так і додатковому аналізі (PD-L1 ≥ 50 %), а вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб у кожному році є середнім у базовому аналізі та помірним у додатковому аналізі. Проте використання у розрахунках змодельованих витрат може впливати на точність результатів, а підвищення рівня діагностики – до збільшення впливу на бюджет.

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 атезоліумабу для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 ≥ 1 % пухлинних клітин компаратором було визначено найкращу підтримуючу терапію, що передбачає комп'ютерну томографію органів грудної клітки та черевної порожнини з частотою не рідше 1 разу на 3 місяці впродовж першого року після закінчення спеціального лікування. Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та коректним для локальних умов в Україні.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора у досьє представлена за даними рандомізованого багатоцентрового відкритого дослідження 3 фази IMpower010 (NCT02486718) застосування атезоліумабу порівняно з НПТ після ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії у пацієнтів з повністю резектованим НДКРЛ IB - IIIА стадії, що станом на дату підготовки висновку є єдиним дослідженням, що відповідає клінічному питанню відповідно до схеми PICO. Згідно з реєстром клінічних випробувань ClinicalTrials.gov дане дослідження ще триває, очікувана дата завершення 30 серпня 2035 року.

За результатами багатоцентрового рандомізованого відкритого дослідження IMpower010 заявником було встановлено переваги ад'ювантного лікування атезоліумабом НДКРЛ II–IIIА стадії із PD-L1 експресією ≥ 1 % порівняно з НПТ за оцінкою DFS за даними проміжного аналізу (Felip et al., 2021) зі статистично значущою різницею: ризик рецидиву, розвитку нового первинного НДКРЛ або смерті при застосуванні атезоліумабу порівняно з

НПТ був нижчим на 34% (HR 0,66; 95% CI, 0,50-0,88; $p=0,0039$). 3-річна DFS становила 60% у групі атезоліумабу та 48% у групі НПТ. Результати щодо OS вказують на позитивну тенденцію на користь атезоліумабу у пацієнтів з НДКРЛ із позитивною експресією PD-L1 стадії II–IIIА, однак дані OS залишаються незрілими на дату останнього зрізу *Felip et al., 2023*. В той же час, уповноважений орган зауважує, що дані OS є незрілими та пацієнти потребують подальшого спостереження для остаточних висновків.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу порівняно з компаратором у популяції пацієнтів з НДКРЛ стадій II–IIIА з експресією PD-L1 $\geq$ 50 % пухлинних клітин була надана заявником додатково на запит уповноваженого органу. За результатами додаткового аналізу заявником було встановлено, що атезоліумаб має кращу ефективність на користь атезоліумабу порівняно з НПТ за оцінкою DFS: ризик рецидиву або смерті при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ був нижчим на 57% у популяції з НДКРЛ II–IIIА стадій із пухлинами, які експресували PD-L1 на 50% або більше пухлинних клітин. Однак уповноважений орган зазначає, що результати щодо OS у популяції пацієнтів з НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50% так само є незрілими та повинні інтерпретуватись з обережністю, оскільки оцінені в межах дослідницького *post hoc* аналізу.

Таким чином, за висновками заявника дослідження IMpower010 продемонструвало перевагу у покращенні DFS при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ після ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів із резектованим НДКРЛ II–IIIА стадій, клінічні переваги атезоліумабу були доведені порівняно з компаратором при застосуванні у пацієнтів з НДКРЛ II – IIIА стадій із експресією PD-L1 $\geq$ 50% та у пацієнтів із експресією PD-L1 $\geq$ 1%, що є коректним. Однак не дивлячись на те, що кращі клінічні результати атезоліумабу були продемонстровані порівняно з компаратором при застосуванні у пацієнтів із II – IIIА стадії із експресією PD-L1 $\geq$ 50%, заявник наголошує, що обраною цільовою популяцією є пацієнти із експресією PD-L1 $\geq$ 1%, щоб не обмежувати пацієнтів, які мають експресію PD-L1 $\geq$ 1%, для яких лікування атезоліумабом продемонструвало доведену ефективність порівняно з компаратором.

До фармакоекономічного аналізу заявником було включено результати 3-річного зрізу (*Felip et al., 2021*) за первинною кінцевою точкою DFS застосування атезоліумабу порівняно з НПТ у популяції пацієнтів з НДКРЛ зі стадіями II–IIIА, пухлини яких експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних та в якості додаткового аналізу – у популяції пацієнтів з НДКРЛ зі стадіями II–IIIА, пухлини яких експресували PD-L1 на 50% або більше пухлин.

Інформація щодо порівняльного профілю безпеки представлена заявником за результатами дослідження IMpower010, а саме за даними останнього доступного зрізу даних на дату 18 квітня 2022 року, що представлено у публікації *Felip et al., 2023* (медіана спостереження 45,6 місяці) та встановлено, що ПР будь-якого ступеню були зареєстровані у 92,5% у групі атезоліумабу і 70,9% пацієнтів у групі НПТ. ПР 3-4 ступеню тяжкості відмічались у 22% пацієнтів групи атезоліумабу та 11,5% групи НПТ; ПР 5-го ступеню тяжкості у 1,8% групи атезоліумабу та 0,6% групи НПТ. Частота ПР 3 або 4 ступеня, пов'язаних з лікуванням спостерігалась у 10,7% в групі атезоліумабу, у групі НПТ таких ПР виявлено не було. Частота пов'язаних з лікуванням ПР 5 ступеня спостерігалась у 4 (0,8%) пацієнтів у групі атезоліумабу (міокардит, інтерстиціальна хвороба легень, множинний синдром органної дисфункції та гострий мієлоїдний синдром); у групі НПТ таких ПР не було. Серйозні ПР, пов'язані з лікуванням спостерігалась у 7,5%, які отримували атезоліумаб, у групі НПТ таких ПР не було.

Представлені заявником розрахунки щодо попередньої потреби для системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі атезоліумабі для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин та окремо дорослих пацієнтів

із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50 % є орієнтовними та прийнятними, а також послідовними з аналізом впливу на показники бюджету.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу атезоліумаб для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосуванням НПТ, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) (████████ грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Висновки для додатково проведеного заявником аналізу (для пацієнтів з експресією PD-L1 $\geq$ 50 % пухлинних клітин) є послідовними з вищенаведеними, проте варто зауважити, що ICER для популяції пацієнтів з експресією PD-L1 $\geq$ 50 % пухлинних клітин є нижчим (████████ грн/QALY), що є коректним. Втім звертаємо увагу, що невизначеність щодо співвідношення настання локорегіонального та метастатичного рецидиву залежно від часу, незрілість даних щодо OS та відповідно застосування зовнішніх джерел даних щодо ймовірностей переходів у станах рецидиву захворювання можуть мати певний вплив на значення ICER.

За результатами аналізу впливу на бюджет було встановлено, що застосування атезоліумабу пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням НПТ, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на терапію атезоліумабом коливається від █████████ грн до █████████ грн протягом 5 років аналізу. 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 100% переході пацієнтів на терапію атезоліумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному році аналізу. Щодо додатково проведеного заявником аналізу (для пацієнтів з експресією PD-L1 $\geq$ 50 % пухлинних клітин) – додатковий вплив на бюджет коливається від █████████ грн до █████████ грн протягом 5 років аналізу, а вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб є помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн) у кожному році аналізу. Проте використання у розрахунках змодельованих витрат з моделі Маркова, враховуючи певні обмеження проведеного моделювання, може впливати на точність результатів, а підвищення рівня діагностики – до збільшення впливу на бюджет.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу ТЕЦЕНТРИК® (1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезоліумабу; по 1 флакону у картонній коробці; РП UA/15872/01/01, термін дії з 16.12.2021 по 16.12.2026) для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини

дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин щодо можливості включення препарату до Переліку лікарських засобів, що закуповуватимуться за бюджетною програмою “Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих.» у тому числі шляхом укладання договорів керованого доступу.

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 атезоліумабу для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності):

Пряме порівняльне дослідження застосування атезоліумабу в якості ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень (далі – НДКРЛ) II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини порівняно з найкращою підтримуючою терапією (далі – НПТ) наведено у 2 публікаціях результатів дослідження IMpower010: Felip et al., 2021 “Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial” та Felip et al., 2023 “Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open label, phase III trial”.

Дослідження IMpower010 (NCT02486718) є рандомізованим багатоцентровим відкритим дослідженням 3 фази застосування атезоліумабу порівняно з НПТ після ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії у пацієнтів з повністю резектованим НДКРЛ IB - IIIА стадії, що проводилось у 227 центрах у 22 країнах та регіонах. Дослідження проводилося у два етапи: зарахування та рандомізація. Протокол було затверджено наглядовою радою установ або незалежним етичним комітетом у кожному центрі, який брав участь у дослідженні. Пацієнти, що відповідали критеріям включення, були 18 років і старше, мали показник загального стану за шкалою ECOG 0 або 1, мали повну резекцію НДКРЛ на стадіях від IB (пухлини $\geq$ 4 см) до IIIА (T2–3 N0, T1–3 N1, T1–3 N2 і T4 N0–1 відповідно до системи визначення стадії раку Union Internationale Contre le Cancer та Американського об'єднаного онкологічного комітету, 7-ме видання) і могли отримати хіміотерапію на основі цисплатину. Пацієнти, пухлини яких мали мутації EGFR або ALK, могли бути включені до дослідження. Пацієнти були зараховані до дослідження через 28–84 дні після повної резекції НДКРЛ та ті пацієнти, які відповідали критеріям включення, отримували за вибором дослідника одну з чотирьох ад'ювантних схем хіміотерапії на основі цисплатину протягом щонайбільше чотирьох 21-денних циклів. Другий етап – рандомізована оцінка атезоліумабу порівняно з НПТ – розпочався після завершення хіміотерапії на основі цисплатину (від одного до чотирьох циклів, через 3–8 тижнів) у пацієнтів без рецидиву захворювання, які все ще відповідали критеріям включення.

У дослідження увійшли 1280 пацієнтів після повної резекції. 1269 отримали ад'ювантну хіміотерапію, з яких: - 1005 пацієнтів з НДКРЛ стадії IB–IIIА відповідали критеріям та були рандомізовані для отримання атезоліумабу (n=507) або НПТ (n=498) та склали ІТТ-популяцію. 882 пацієнти з 1005 пацієнтів ІТТ-популяції, мали НДКРЛ стадії II–IIIА; 476

пацієнтів з 882 зі стадією II–IIIА мали пухлини, що експресують PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин (248 пацієнтів у групі атезоліумабу та 228 пацієнтів у групі НПТ). Ці підгрупи сформували три основні популяції ефективності. Початкові характеристики загалом були збалансовані між групами лікування.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без ознак захворювання (disease free survival, DFS): у популяції пацієнтів зі стадіями II–IIIА, пухлини яких експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин; у популяції пацієнтів зі стадіями II–IIIА (незалежно від рівня експресії PD-L1); в ІТТ-популяції (пацієнти із НДКРЛ стадій ІВ–IIIА, що були рандомізовані). DFS визначалася як час від рандомізації до дати першого рецидиву НДКРЛ, виникнення нового первинного НДКРЛ або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що сталося раніше.

Вторинні кінцеві точки ефективності включали: - загальну виживаність (overall survival, OS) у ІТТ-популяції; DFS у пацієнтів з II–IIIА стадій та експресією PD-L1 на 50% або більше пухлинних клітин; 3- і 5-річна DFS у пацієнтів зі стадіями II–IIIА з експресією PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин, у всіх пацієнтів зі стадією II–IIIА.

У популяції з II–IIIА стадіями, пухлини яких експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин, 88 (35%) із 248 пацієнтів у групі атезоліумабу та 105 (46%) із 228 пацієнтів у групі НПТ мали події DFS; стратифікований коефіцієнт ризику (hazard ratio, HR) для DFS становив 0,66 (95% CI 0,50–0,88; $p=0,0039$). Ризик рецидиву, розвитку нового первинного НДКРЛ або смерті при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ був нижчим на 34% у Атезоліумаб для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин, 11.12.2024 10 популяції II–IIIА стадій із пухлинами, які експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин. 3-річна виживаність без ознак захворювання становила 60% у групі атезоліумабу та 48% у групі НПТ. На дату зрізу 18 квітня 2022 року (Felip et al., 2023) дані щодо DFS не оновлювались, медіана спостереження у популяції з НДКРЛ стадій II–IIIА із експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин становила 46 місяців (IQR 36,6–53,3 months): 46,9 місяці в групі атезоліумабу та 44,7 місяці для НПТ. Медіана OS не була досягнута, при цьому у популяції зі стадією II–IIIА та експресією PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин ($n=476$) HR становив 0,71 (95% CI 0,49–1,03). 3-х річний рівень OS відповідно до post hoc аналізу становив 82,1% у групі атезоліумабу та 78,9% у групі НПТ. Таким чином, за результатами багатоцентрового рандомізованого відкритого дослідження IMpower010 встановлено переваги ад'ювантного лікування атезоліумабом НДКРЛ II–IIIА стадії із PD-L1 експресією $\geq$ 1 % порівняно з НПТ за оцінкою DFS. Під час проміжного аналізу DFS (Felip et al., 2021) дослідження продемонструвало статистично значуще покращення DFS при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ в популяції пацієнтів НДКРЛ II – IIIА стадії із PD-L1 $\geq$ 1 % пухлинних клітин. Ризик рецидиву, розвитку нового первинного НДКРЛ або смерті при застосуванні атезоліумабу порівняно з НПТ був нижчим на 34% у популяції II–IIIА стадій із пухлинами, які експресували PD-L1 на 1% або більше пухлинних клітин (HR 0,66; 95% CI, 0,50–0,88; $p=0,0039$); 3-річна DFS становила 60% у групі атезоліумабу та 48% у групі НПТ. Хоча дані OS залишаються незрілими, дані 3-х річної OS вказують на позитивну тенденцію на користь атезоліумабу в аналізах підгруп із позитивною експресією PD-L1 стадії II–IIIА.

Безпечність:

Порівняльний аналіз безпеки було проведено також за результатами дослідження IMpower010, враховувалась остання оприлюднена інформація у публікації Felip et al., 2023 зі зрізом даних станом на 18 квітня 2022 року. Усі побічні реакції (ПР) реєструвалися протягом обох етапів дослідження та протягом 30 днів після останньої дози атезоліумабу або останньої оцінки під час дослідження НПТ (90 днів для серйозних та імуноопосередкованих ПР, без

обмежень у часі для явищ, пов'язаних із досліджуванним лікуванням). Такий підхід є послідовним та достатнім для повноцінного аналізу питання. Варто зауважити, що до аналізу безпеки увійшли всі пацієнти, які отримували атезоліумаб чи НПТ незалежно від експресії PD-L1. Встановлено, що ПР будь-якого ступеню частіше реєструвалися у пацієнтів групи атезоліумабу, ніж групи НПТ (92,5% проти 70,9%). При цьому, ПР, пов'язані з лікуванням, у групі атезоліумабу спостерігались на рівні 3 або 4 ступеня у 53 пацієнтів (10,7%), на рівні 5 ступеня – у 4 (0,8%) пацієнтів, у групі НПТ таких ПР виявлено не було, ПР з летальним наслідком у зв'язку з лікуванням не відмічалось у жодній з груп. Загалом очікувано, що у групі атезоліумабу спостерігалася вища токсичність, ніж у групі НПТ, оскільки у даному випадку НПТ не передбачала застосування будь-яких ЛЗ. За співвідношенням користь/ризик застосування атезоліумабу у дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин у якості підтримуючої терапії демонструє більше користі.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

Ефективність витрат на атезоліумаб в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), що є коректним та найбільш відповідним методом для даного дослідження. За розрахунками заявника, застосування атезоліумабу для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин забезпечує додаткові 0,72 QALY порівняно із застосуванням НПТ, значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при цьому становить [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY, тобто перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними. Заявник додатково провів розрахунки щодо застосування атезоліумабу для ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 50% пухлинних клітин, для яких препарат забезпечує додаткові 1,15 QALY порівняно із застосуванням НПТ. Проте, і за такого підходу значення ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (становить [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY), а витрати залишаються неефективними. За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що при повному переході на терапію атезоліумабом для пацієнтів з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному році аналізу, для хворих з експресією PD-L1 $\geq$ 50% пухлинних клітин – вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн) у кожному році аналізу.

При цьому, уповноважений орган зазначив, що досягнути порогу ефективності витрат для атезоліумабу за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні порівняно з НПТ для дорослих пацієнтів з НДКРЛ II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини і які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини, можливе, якщо ціна на атезоліумаб буде знижена не менш ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн).

Якість доказових даних:

За шкалою Джадад, яку використав заявник, методологічна якість клінічного

дослідження IMpower010 (за публікаціями Felip et al., 2021 та Felip et al., 2023), що було обране для послідовної оцінки клінічної ефективності, безпечності та ефективності витрат щодо заявленої інтервенції, є високою (4 балів із 5). Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження у відповідності з діючими рекомендаціями (додаток 2 Настанови) та встановлена прийнятна методологічна якість, оскільки дослідження мало відкритий дизайн.

Організаційні критерії:

Пріоритетність досліджуваного захворювання актуальна у зв'язку з тим, що однією із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року є зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, третина з яких є онкозахворюваннями. Боротьба з онкологічними захворюваннями належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я і в Україні, що підтверджується чинними нормативно-правовими документами :

- наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що профілактика, діагностика і лікування онкологічних захворювань належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я України;

- розпорядженням КМУ від 02 серпня 2024 р. No 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”;

- розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26 липня 2018 р. No 530 про Національний план заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, згідно якого профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень є пріоритетними.

На ринку України генеричні лікарські засоби атезолізумабу відсутні.

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

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

Загалом рак легені є одним із видів злоякісних пухлин, які діагностують найчастіше. Разом з тим, визначеною цільовою популяцією для заявленої медичної технології є доволі вузька категорія хворих - дорослі пацієнти із НДКРЛ II–IIIА стадії із експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин, яким була виконана резекція пухлини та які отримали хіміотерапію на основі препаратів платини. Зрозуміло, що окрема статистика таких пацієнтів не ведеться, тому для розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі заявник врахував ті статистичні дані, які доступні: показник захворюваності на злоякісні новоутворення трахеї, бронхів, легені (C33-C34), а не раку легені, частку пацієнтів охоплених спеціальним лікуванням, частку пацієнтів з II та III стадією захворювання за період 2014-2022 рр. згідно даних НКРУ, відомості про частку таких хворих, що мають рівень експресії PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин (складає за даними літератури 63%). Таким чином, представлені заявником розрахунки щодо попередньої потреби для системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі атезолізумабі від 85 осіб у 2024 р. до 66 у 2028 р. є орієнтовними та прийнятними, а також послідовними з аналізом впливу на показники бюджету.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Боротьба з онкологічними захворюваннями належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 19.12.2024, було надано

наступні рекомендації.

Беручи до уваги рекомендації діючих міжнародних клінічних настанов, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності та безпечності, які базуються на доказових даних помірної якості, з урахуванням епідеміологічних показників та організаційних критеріїв, рекомендуємо включити лікарський засіб ТЕЦЕНТРИК® (атезолізумаб) за показанням ад'ювантного лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослих пацієнтів із недрібноклітинним раком легень II–IIIА стадії з експресією PD-L1 $\geq$ 1% пухлинних клітин 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 хворих". Разом з тим, враховуючи, що за шкалою ICER в Україні витрати на атезолізумаб є неефективними (показник ICER перевищує 5 ВВП на душу населення), рекомендуємо включити заявлений лікарський засіб у вищезазначений перелік на умовах укладення договорів керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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