



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: пембролізумаб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 10.11.2023.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 10.11.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

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

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

Виробник МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) (виробник нерозфасованої продукції, контроль якості та тестування стабільності, первинне пакування)/МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Брінні) (контроль якості та тестування стабільності), Ірландія/Ірландія

Н.В. Органон (контроль якості та тестування стабільності готового лікарського засобу, виключаючи тестування активності ELISA (активність та ідентифікація))/ЛабКорп Ерлі Девелопмент Лабораторіс Лімітед (тестування стабільності: активність ELISA), Нідерланди/Велика Британія

Нувісан ГмбХ (тестування стабільності: тестування цілісності закриття контейнеру), Німеччина

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=CE03574D198071C7C22589D70029E37F>

МСД Біотек Б.В. (контроль якості та тестування стабільності готового лікарського засобу, виключаючи тестування активності ELISA (активність та ідентифікація)), Нідерланди

Органон Хейст бв (вторинне пакування та маркування, дозвіл на випуск серії)/Мерк Шарп і Доум Б.В. (вторинне пакування та маркування, дозвіл на випуск серії), Бельгія/Нідерланди.

Заявник Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія

2) торговельна назва лікарського засобу:

КІТРУДА®/(KEYTRUDA®)

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Пембролізумаб/Pembrolizumab

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

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

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

5) форма випуску:

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

6) спосіб застосування лікарського засобу:

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

Відбір пацієнтів для застосування препарату Кітруда® у поєднанні з хіміотерапією базується на наявності позитивної експресії PD-L1 при місцево рецидивуючому нерезектабельному або метастатичному тричі негативному раку грудної залози.

Дорослі пацієнти з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози (тнРГЗ)

Вводять препарат Кітруда® до хіміотерапії, якщо вона проводиться в один і той же день.

Інформація щодо схеми застосування пембролізумабу при метастатичному тнРГЗ наведена в таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу (ЛЗ)

Схема застосування	Пембролізумаб
Спосіб введення	Препарат Кітруда® вводять до хіміотерапії (ХТ), якщо вона проводиться в один і той же день. Розведений розчин пембролізумабу вводять у формі в/в інфузію впродовж 30 хв., використовуючи інфузійну систему, що містить стерильний, апірогенний, з низьким рівнем зв'язування білків, прохідний або розширюваний фільтр 0,2–5 мк. Не можна одночасно вводити через одну й ту ж інфузійну систему інші ЛЗ
Доза	200 мг/400 мг
Частота застосування	кожні 3 тижні/кожні 6 тижнів
Середня тривалість курсу лікування	До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 місяців.
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	21 день

Передбачувана кількість повторних курсів лікування	-
--	---

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

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

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

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

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

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

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

Тричі негативний рак грудної залози

Препарат Кітруда® у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC), коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом.

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

Тричі негативний рак грудної залози

Препарат Кітруда® у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC), коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом.

Інші показання досліджуваного лікарського засобу для лікування меланоми, недрібноклітинного раку легень, плоскоклітинного раку голови та шиї, класичної лімфоми Ходжкіна, первинної медіастинальної В-крупноклітинної лімфоми, уротеліальної карциноми, раку з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації, високої мікросателітної нестабільності або дефіциту механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком, раку шлунка, езофагеального раку, раку шийки матки, гепатоцелюлярної карциноми, карциноми клітин Меркеля, нирково-клітинного раку, карциноми ендометрію, раку з високим мутаційним навантаженням пухлини, плоскоклітинної карциноми шкіри представлені у інструкції для медичного застосування на сайті Державного реєстру лікарських засобів.

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

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки», онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Рак грудної залози (РГЗ) — злоякісна пухлина залозистої тканини грудної залози. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), РГЗ є найбільш поширеним видом раку у жінок, число випадків якого щорічно зростає. У 2020 р. було зареєстровано >2,2 млн випадків РГЗ. Впродовж свого життя на РГЗ буде хворіти приблизно кожна 12-та жінка. РГЗ є головною причиною смерті жінок через онкологічні захворювання. У 2020 р. приблизно 685 тисяч жінок померли через РГЗ. Більшість випадків захворювання та смерті від РГЗ зареєстровані у країнах з низьким та середнім рівнем доходу².

У США це захворювання є найпоширенішою формою раку серед жінок: станом на 2022 р. це 51 400 випадків жіночої протокової карциноми грудної залози in situ і 287 850 випадків інвазивного захворювання. Отже, майже 1 із 6 жінок з діагнозом РГЗ помирає від цієї хвороби. Щороку через це захворювання у всьому світі помирає близько 0,5 млн жінок. Як порівняння, у 2022 р. в США близько 61 360 жінок померло від раку легені. На чоловіків припадає 1% випадків смертей через РГЗ³.

В ЄС впродовж 2018 р. в було зареєстровано >400 тисяч випадків РГЗ, це найпоширеніший вид онкології для жінок. Останні 3 десятиріччя смертність через РГЗ в Європі зменшується, а 5-річна ймовірність виживання становить ~96%, однак при діагностуванні метастатичного РГЗ цей показник становить 38%⁴.

За даними Національного канцер-реєстру України (далі - НКРУ) у 2020 р. зареєстровано 12 824 випадки РГЗ (12 736 жінок і 88 чоловіків), внаслідок цієї хвороби померли 4 998 осіб, із них 4 960 жінок і 38 чоловіків (без урахування даних Донецької, Луганської областей та АР Крим)⁵.

Зареєстровані у НКРУ дані за 2020 р. свідчать, що у нозологічній структурі захворюваності пропорційна кількість захворювань на злоякісні новоутворення грудної залози у жінок зросла на 1,2% (до 21,5%), на друге місце вийшов рак тіла матки (10%).

Раннє діагностування (тобто на стадії I–II) захворювання збільшує шанси на повне одужання значно меншими силами. Проте коли хвороба перебуває на стадії III або IV, то лікування стає більш агресивним і набагато довшим. Кожній четвертій жінці РГЗ діагностують уже на стадії III–IV, коли ефективність лікування значно знижується.

У досьє зазначається, що статистика останніх років в світі говорить про збільшення відсотку пацієнтів, яких вилікували від РГЗ. Смертність знижується завдяки ранній діагностиці та оптимальному методу використання комплексної терапії.

Для розрахунку попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі для пацієнок з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (combined positive score, CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, у досьє було використано наступні дані:

- загальна захворюваність на РГЗ за період 2015-2021 р. відповідно до даних НКРУ з наступним прогнозуванням щорічної кількості випадків тнРГЗ на 2023-2027 рр.⁶;
- частка пацієнок з тнРГЗ, що становила 11,39%, відповідно до даних Київського міського клінічного онкологічного центру за 2008-2019 рр.⁷;

² <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

³ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21708>

⁴ ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of oncology. Volume 32, Issue 12, 2021.

⁵ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm

⁶ <http://www.ncru.inf.ua/>

⁷ Яновицька, М. О. Тричі негативний рак молочної залози: використання гістологічних та імуногістохімічних показників для прогнозування клінічного перебігу захворювання [Дис. доктор філософії з галузі знань «охорона здоров'я» за спеціальністю «Медицина», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. <https://nmuofficial.com/nauka/rady/phd-rady/spetsializovana-vchena-rada-df-26-003-052/>

● розрахований середньозважений відсоток пацієнтів з тнРГЗ 90,49% (стадії I-III) та 9,51% для IV стадії згідно з даними публікацій Suresh et al., 2013⁸; Dimitrova et al., 2021⁹; Rais et al., 2012¹⁰; Oner et al., 2021¹¹; Noske et al., 2021¹²; Sturtz et al., 2014¹³;

● частка пацієнок, у яких відбувається прогресування до метастатичного тнРГЗ, що становила 1,24%, відповідно до даних платформи EpicOncology (липень 2020)¹⁴;

● частка пацієнок з метастатичним тнРГЗ і експресією PD-L1 (CPS \geq 10), що становить 38,1%, відповідно до даних дослідження KEYNOTE-355¹⁵.

Відповідно до проведеного регресійного аналізу прогнозу кількості пацієнок з метастатичним тнРГЗ на 2023-2027 рр. на основі вищезазначених показників орієнтовна кількість пацієнок у рамках системи охорони здоров'я, яким може бути показано застосування пембролізумабу, буде коливається від 60 до 63 осіб в Україні (таблиця 2).

Таблиця 2. Прогноз кількості пацієнок відповідно до заявленої популяції на 2023 – 2027 роки

Рік	2023	2024	2025	2026	2027
Орієнтовна кількість пацієнтів	62	61	61	60	63

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

У досьє відповідно до заявленого показання досліджуваною популяцією є пацієнтки з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом.

На результат розрахунку попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі для пацієнок з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, впливають:

● відсутність врахування показника поширеності досліджуваної нозології;

● відсутність врахування пацієнок, у яких виникає місцево рецидивуючий нерезектабельний тнРГЗ відповідно до цільової популяції;

● відсоток пацієнок, які переходять зі стадій I-III у метастатичний тнРГЗ (1,24%), що було використано за даними платформи EpicOncology США та який суттєво відрізняється від альтернативно знайдених даних уповноваженим органом (Baranova et al., 2022, Rachel L. Stewart et al., 2019, Kennecke H, et al., 2010, Joyce O'Shaughnessy, M.D 2005, а також публікації авторів КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» та Лікарні ізраїльської онкології Lisod (м. Київ) за 2023 рік);

● відсутність офіційних статистичних даних в Україні щодо кількості пацієнок саме з тнРГЗ для проведення розрахунків.

Уповноваженим органом було проведено альтернативний пошук інформації щодо частоти виникнення рецидивів та метастазування досліджуваної нозології:

⁸ Suresh P., Batra U., Doval D.C. et al. Epidemiological and clinical profile of triple negative breast cancer at a cancer hospital in North India. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013 Apr; 34 (2): 89–95.

⁹ Dimitrova M., Milushewa P., Petrova E., et al. Triple negative breast cancer in Bulgaria: epidemiological data and treatment patterns based on real world evidence and patient registries. Biotechnology & Biotechnological Equipment 2021 v.35 no.1

¹⁰ Rais G., Raissouni S., Aitelhaj M., et al. Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology. BMC Womens Health. 2012; 12: 35.

¹¹ Oner G., Önder S., Karatay H., et al. Clinical impact of PD-L1 expression in triple-negative breast cancer patients with residual tumor burden after neoadjuvant chemotherapy. World J Surg Oncol. 2021 Sep 2; 19 (1): 264.

¹² Noske A., Wagner D.C., Schwamborn K., et al. Interassay and interobserver comparability study of four programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemistry assays in triple-negative breast cancer. Breast. 2021 Dec; 60: 238–244.

¹³ Sturtz L.A., Melley J., Mamula K. et al. Outcome disparities in African American women with triple negative breast cancer: a comparison of epidemiological and molecular factors between African American and Caucasian women with triple negative breast cancer. BMC Cancer. 2014 Feb 4; 14: 62.

¹⁴ <https://time4epi.com>

¹⁵ Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W. et al.; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 21; 387 (3): 217–226.

● в публікації “Імуноterapia пацієнтів онкогінекологічного профілю – що нового?” (автори: завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук М.Ф. Анікусько; головний лікар Лікарні ізраїльської онкології Lisod (м. Київ), доктор медичних наук, професор А.Б. Вінницька) від 30.03.2023 повідомляється, що приблизно у 40% пацієнтів з тнРГЗ, які не досягли повної патоморфологічної відповіді (пПВ) після неоад’ювантної хіміотерапії, протягом 3 років виникає рецидив захворювання¹⁶;

● за даними публікації Baranova et al., 2022 “Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis” частота рецидивів і метастазування тнРГЗ становила 23%;

● відповідно до даних публікації Rachel L. Stewart et al., 2019 “A Multigene Assay Determines Risk of Recurrence in Patients with Triple-Negative Breast Cancer” тнРГЗ – це агресивна форма раку молочної залози, яка частіше, ніж інші форми раку молочної залози, рецидивує. Приблизно у 40% людей із I-III стадією тнРГЗ після лікування може виникнути рецидив¹⁷;

● за даними публікації Kennecke H, et al., 2010 “Metastatic behavior of breast cancer subtypes” у 20-30% пацієнтів із раком молочної залози на ранніх стадіях виникає рецидив із віддаленими метастазами¹⁸;

● за даними публікації Joyce O’Shaughnessy, M.D 2005 “Extending Survival with Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer” приблизно у 30% жінок, у яких спочатку діагностовано ранні стадії раку молочної залози, з часом розвивається рецидив поширеного захворювання або метастазування¹⁹.

Таким чином, за даними представлених публікацій частота виникнення рецидивів (як місцевих, так і віддалених) у жінок з тнРГЗ в середньому становить 32%. Тому на думку уповноваженого органу показник 1,24%, що був використаний заявником, є некоректним та кількість пацієнтів, які будуть потребувати використання досліджуваного ЛЗ, може бути значно більшою.

Тому уповноваженим органом було проведено альтернативний розрахунок потреби в застосуванні пембролізумабу для пацієнток з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом.

Для розрахунку попередньої потреби за алгоритмом заявника, використовуючи дані щодо захворюваності НКРУ (2022 рік), частку пацієнток з тнРГЗ (11,39%), середньозважений відсоток пацієнтів з тнРГЗ 90,49% (стадії I-III) та 9,51% для IV стадії, частку пацієнток з метастатичним тнРГЗ і експресією PD-L1 (CPS \geq 10), що становить 38,1%, (дослідження KEYNOTE-355), але із заміною частки пацієнток, у яких відбувається прогресування до метастатичного тнРГЗ, що становила 1,24% (дані платформи EpicOncology) за даними заявника на середнє значення частоти виникнення рецидивів та метастазування тнРГЗ за результатами проведеного пошуку відповідних джерел уповноваженим органом, кількість пацієнтів з досліджуваною нозологією може бути не меншою ніж 230 пацієнток.

При врахуванні показника поширеності РГЗ за даними НКРУ 2022 року (167 848 пацієнтів), частки пацієнтів з метастатичним тнРГЗ (10%), відсотку пацієнтів I-III стадії, у яких відбудеться рецидив або прогресування захворювання до метастатичної форми (32%), частки пацієнтів з тнРГЗ (11,39%) та частки пацієнток з метастатичним тнРГЗ і експресією PD-L1 (CPS \geq 10), що становить 38,1%, відповідно до даних дослідження KEYNOTE-355, потреба може становити орієнтовно 2800 пацієнток (показник смертності

¹⁶ <https://health-ua.com/article/72129-munoterapiya-patcentv-onkognekologchnogo-proflyu-sho-novogo>

¹⁷ <https://aacrjournals.org/cancerres/article/79/13/3466/638219/A-Multigene-Assay-Determines-Risk-of-Recurrence-in>

¹⁸ https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.9820?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

¹⁹ <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1634/theoncologist.10-90003-20>

та захворюваності при розрахунку не використовувався). Для отримання реальних даних щодо кількості пацієнток з досліджуваною нозологією для виявлення поточної потреби у пембролізумабі необхідним є збір статистичних даних. Також необхідним є проведення діагностики на виявлення PD-L1 експресії (CPS \geq 10).

З метою аналізу ситуації щодо проведення діагностики для визначення експресії протеїну PD-L1 у пацієнток з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. За інформацією, наданою спеціалістами КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради", PD-L1 тестування не є рутинною клінічною практикою при веденні пацієнток з досліджуваною нозологією.

Додатково уповноваженим органом була знайдена інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)²⁰. За даними IHME у 2019 році поширеність РГЗ в Україні становила 174 784 особи; захворюваність - 17 869; смертність - 8 560 осіб; кількість втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю (DALYs, disability-adjusted life years) - 242 124. Таким чином, показники щодо РГЗ за даними IHME є вищими за статистичні дані НКРУ у 2019 році щодо захворюваності (14 855 осіб) та смертності (5 472 особи).

Отже, врахування лише показника захворюваності, неврахування показників поширеності та кількості пацієнток, у яких виникає місцево рецидивуючий нерезектабельний тнРГЗ, а також використання у розрахунках відсотка пацієнток, які переходять зі стадій I-III у метастатичний тнРГЗ (1,24%) за даними платформи EpicOncology, який на думку уповноваженого органу є нерелевантним до локальних умов в Україні, впливає на результат щодо кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією, які потребуватимуть застосування пембролізумабу. За альтернативними розрахунками уповноваженого органу встановлено, що потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою, ніж представлена в досьє, та становити орієнтовно від 230 пацієнток при використанні показника захворюваності та орієнтовно від 2800 пацієнток при використанні показника поширеності.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі жінки із місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10).

Втручання (I, intervention) – пембролізумаб, концентрат для розчину для інфузій 25 мг/мл, флакон 4 мл № 1 в комбінації зі стандартною ХТ. Рекомендована доза: 200 мг кожні 3 тижні у вигляді 30-хвилинної в/в інфузії.

Компаратор (C, comparator) – стандартна ХТ при тнРГЗ: гемцитабін 1000 мг/м²+карбоплатин (AUC2) або паклітаксел 90 мг/м².

Кінцеві точки (O, outcomes) – загальна виживаність (OS), виживаність без прогресування (PFS), профіль безпеки.

Тип дослідження (S, study type) - прями порівняльні клінічні дослідження III-IV фази.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора стандартної ХТ у досьє були враховані наступні критерії:

- наявність ЛЗ в Національному переліку основних ЛЗ: гемцитабін включений до розділу VIII «Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби», підрозділу 2 «Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби», порошок/ліофілізат для розчину для ін'єкцій/інфузій: 200 мг; 1 г у флаконі. Карбоплатин включений до розділу VIII «Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби», підрозділу 2 «Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби», ін'єкції: 50 мг/5 мл; 150 мг/15 мл; 450 мг/45 мл; 600 мг/60 мл. Паклітаксел включений до розділу VIII

²⁰ <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

«Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби», підрозділу 2 «Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби», порошок для розчину для ін'єкцій, 6 мг/мл та концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/мл²¹;

- наявність гемцитабіну (у формі ампул, флаконів, шприців: 200 мг, 1000 мг), карбоплатину (у формі ампул, флаконів, шприців: 150 мг, 450 мг), паклітакселу (у формі ампул, флаконів, шприців: 30 мг, 100 мг) у Номенклатурі лікарських засобів за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» на 2022 р.²²;

- клінічний, в тому числі міжнародний досвід застосування гемцитабіну у комбінації з карбоплатином і паклітакселу в умовах відсутності локальних рекомендацій та стандартів лікування тнРГЗ;

- рекомендація щодо застосування у якості переважних схем ХТ паклітакселу серед таксанів, а капецитабін і гемцитабін серед антиметаболітів (Настанова з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN): Рак молочної залози (версія 1, 2023);

- результати опитування фахівців-онкологів з метою визначення локальної клінічної практики лікування місцево рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного тнРГЗ, пухлини яких експресують PD-L1 (CPS \geq 10) в Україні, яке підтвердило застосування визначених схем ХТ в локальній клінічній практиці, а саме схеми ХТ ЛЗ гемцитабін+карбоплатин або ЛЗ паклітаксел.

За результатами верифікації вибору компаратора уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова), вибір компаратора є коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

Для виконання порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування пембролізумабу у поєднанні з ХТ щодо лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень застосування пембролізумабу було знайдено 14 публікацій в базі даних PubMed і 74 публікації в базі даних Cochrane Library. Після виключення повторів та публікацій, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO, для подальшого аналізу були відібрані 2 публікації Cortes et al., 2020 (дата зрізу даних 11 грудня 2019 р.)²³ та Cortes et al., 2022 (дата зрізу даних 15 червня 2021 р.)²⁴, що містять результати дослідження KEYNOTE-355.

Дослідження KEYNOTE-355 є рандомізованим плацебоконтрольованим подвійним сліпим багатоцентровим дослідженням фази III, в якому досліджується використання пембролізумабу плюс ХТ проти плацебо плюс ХТ для пацієток з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), яких попередньо не лікували ХТ.

За даними досьє критеріями включення у дослідження були пацієтки з 18 років, у яких було централізовано підтверджено тнРГЗ згідно з визначенням Американського товариства клінічної онкології (ASCO); принаймні одним виміряним ураженням/випадком на основі RECIST (версія 1.1) за оцінкою дослідника; за умови надання щойно отриманого зразка місцево рецидивуючої нерезектабельної або метастатичної пухлини для визначення статусу

²¹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

²² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

²³ Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.

²⁴ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202809?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

тнРГЗ і PD-L1 за допомогою імуногістохімічного дослідження в центральній лабораторії (архівний зразок пухлини було використано з дозволу спонсора дослідження, якщо нова біопсія пухлини не була доступна); оцінка ECOG 0 або 1 і адекватне функціонування органів. Пацієнтки з метастатичним тнРГЗ de novo мали право на участь у дослідженні. Пацієнтки, які закінчили лікування РГЗ стадії I–III могли бути залучені, якщо пройшло щонайменше 6 місяців між завершенням лікування і першим задокументованим місцевим або віддаленим рецидивом захворювання; ад'ювантна променева терапія була виключена з необхідного 6-місячного інтервалу. У групу пембролізумабу+ХТ було рандомізовано 566 пацієток, в групі плацебо+ХТ - 281 пацієтку.

Схема застосування досліджуваного ЛЗ та компаратора представлена у таблиці 3.

Таблиця 3. Схема застосування досліджуваного ЛЗ та компаратора в дослідженні KEYNOTE-355

Досліджуваний лікарський засіб	Пембролізумаб 200 мг в/в кожні 3 тижні у комбінації з одним із трьох варіантів ХТ (наб-паклітаксел 100 мг/м ² у дні 1, 8 і 15 кожні 28 днів; паклітаксел 90 мг/м ² у дні 1, 8 і 15 кожні 28 днів або гемцитабін 1000 мг/м ² плюс карбоплатин (AUC2) у дні 1 і 8 кожен 21 день)
Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння	Плацебо плюс ХТ (наб-паклітаксел 100 мг/м ² у дні 1, 8 і 15 кожні 28 днів; паклітаксел 90 мг/м ² у дні 1, 8 і 15 кожні 28 днів або гемцитабін 1000 мг/м ² плюс карбоплатин (AUC2) у дні 1 і 8 дні кожен 21 день)

Подвійними первинними кінцевими точками ефективності були PFS на основі RECIST версії 1.1 і OS у пацієнтів із CPS ≥ 10 , CPS ≥ 1 та в ІТТ-популяції.

Вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді, тривалість відповіді, рівень контролю захворювання, які базувались на версії RECIST 1.1 та безпека.

За результатами публікації Cortes et al., 2020 у пацієток із CPS ≥ 10 медіана PFS в групі пембролізумаб плюс ХТ становила 9,7 місяців, а у групі з плацебо плюс ХТ — 5,6 місяців (HR для прогресування або смерті 0,65; 95% CI: 0,49–0,86; однобічний p = 0,0012).

Показник PFS у пацієток із CPS ≥ 10 був вищим у групі пембролізумаб плюс ХТ, ніж у групі плацебо плюс ХТ через 6 місяців (65% проти 46,9%) і через 12 місяців (39,1% проти 23%).

У пацієнтів із CPS ≥ 1 медіана PFS в групі пембролізумаб плюс ХТ становила 7,6 місяців, а у групі плацебо плюс ХТ — 5,6 місяців (HR 0,74; 95% CI: 0,61–0,9; однобічний p = 0,0014). Істотної різниці у пацієнтів із CPS ≥ 1 між групами лікування у PFS відповідно до попередньо визначеного статистичного критерію $\alpha = 0,00111$ не було.

Рівень PFS у пацієнтів із CPS ≥ 1 був вищим у групі пембролізумаб плюс ХТ, ніж у групі плацебо плюс ХТ, через 6 місяців (56,4% проти 46,6%) і через 12 місяців (31,7% проти 19,4%).

В ІТТ-популяції медіана PFS у групі пембролізумаб плюс ХТ становила 7,5 місяців проти 5,6 місяців у групі плацебо плюс ХТ (HR 0,82; 95% CI: 0,69–0,97). Через задалегідь визначену ієрархічну стратегію тестування для PFS її значущість в ІТТ-популяції не верифіковувалась. Рівень PFS в ІТТ-популяції був вищим у групі пембролізумаб плюс ХТ, ніж у групі плацебо плюс ХТ через 6 місяців (55,4% проти 47,8%) і через 12 місяців (29,8% проти 20,9%).

За результатами публікації Cortes et al., 2022 на момент фінального аналізу у підгрупі із CPS ≥ 10 померли 155 із 220 пацієнтів (70,5%) в групі пембролізумаб плюс ХТ проти 84 із 103 пацієнтів (81,6%) в групі плацебо плюс ХТ. Медіана OS становила 23 місяці (95% CI: 19–26,3) у групі пембролізумаб плюс ХТ проти 16,1 місяці (95% CI: 12,6–18,8) у групі плацебо плюс ХТ (HR для смерті 0,73; 95% CI: 0,55–0,95, двобічний p = 0,0185). Відповідно до попередньо визначеного критерію статистичної значущості для остаточного аналізу ($\alpha = 0,0227$), додавання пембролізумабу до ХТ призвело до значно довшої OS, ніж лише ХТ. OS через 18

місяців становила 58,3% (95% CI: 51,4–64,5) у групі пембролізумабу плюс ХТ проти 44,7% (95% CI: 34,9–53,9) у групі плацебо плюс ХТ.

У підгрупі CPS \geq 1 померли 336 із 425 пацієнтів (79,1%) в групі пембролізумаб плюс ХТ проти 177 із 211 пацієнтів (83,9%) в групі плацебо плюс ХТ. Медіана OS у групі пембролізумаб плюс ХТ становила 17,6 місяців (95% CI: 15,5–19,5), а у групі плацебо плюс ХТ 16 місяців (95% CI: 12,8–17,4) (HR для смерті 0,86; 95% CI 0,72–1,04; двобічний p = 0,1125). Суттєвої міжгрупової різниці за оцінкою OS відповідно до попередньо визначеного критерію (α = 0,0344) не відзначали. Через 18 місяців OS у групі пембролізумаб плюс ХТ становила 48,4% (95% CI: 43,5–53), а у групі плацебо плюс ХТ — 41,4% (95% CI: 34,7–48).

В ІТТ-популяції померли 460 із 566 пацієнтів (81,3%) групи пембролізумаб плюс ХТ і 238 із 281 пацієнта (84,7%) групи плацебо плюс ХТ. Медіана OS у групі пембролізумаб плюс ХТ становила 17,2 місяці (95% CI: 15,3–19), а у групі плацебо плюс ХТ — 15,5 місяців (95% CI: 13,9–17,2) (HR для смерті 0,89; 95% CI 0,76–1,05). Через попередньо визначену стратегію множинності значущість не перевіряли. Через 18 місяців OS становила 47,8% (95% CI: 43,6–51,9) у групі пембролізумаб плюс ХТ проти 41,8% (95% CI: 36–47,5) у групі плацебо плюс ХТ.

Отже, за висновками заявника за результатами дослідження KEYNOTE-355 пембролізумаб у поєднанні з ХТ призвів до значно довшої PFS та OS, ніж лише ХТ у пацієнтів, чий пухлини експресують PD-L1 із CPS \geq 10, а також забезпечував більше зниження ризику прогресування захворювання або смерті, ніж лише ХТ; у підгрупі пацієнтів з CPS \geq 10 відсоток пацієнтів із PFS через 12 місяців був приблизно на 16% вищим у групі пембролізумаб плюс ХТ, ніж у групі плацебо плюс ХТ.

До фармакоеконічного аналізу було включено результати клінічної ефективності з дослідження KEYNOTE-355 щодо PFS (публікація Cortes et al., 2020) та OS (публікація Cortes et al., 2022).

Для порівняльної оцінки профілю безпеки відповідно до даних досьє оцінка побічних реакцій (ПР) проведена на основі клінічного дослідження KEYNOTE-355 (публікація Cortes et al., 2022).

В таблиці 4 наведені ПР, які виникали з частотою 20% в дослідженні KEYNOTE-355 і мали ступінь важкості \geq 3.

Таблиця 4. Побічні реакції ступеня важкості \geq 3, які виникали з частотою 20% у дослідженні KEYNOTE-355

№	Побічні реакції	Пембролізумаб плюс ХТ, n (%), N = 562	Плацебо плюс ХТ, n (%) N = 281
1	Всі ПР	438 (78)	207 (74)
2	ПР, пов'язані із застосуванням ЛЗ	383 (68)	188 (67)
3	Анемія	92 (16)	41 (15)
4	Нейтропенія	167 (30)	84 (30)
5	Нудота	9 (2)	4 (1)
6	Алопеція	5 (1)	3 (1)
7	Зниження числа нейтрофілів	98 (17)	57 (20)
Імуноопосередковані ПР			
8	Загальна кількість ПР	29 (5)	0
9	Гіпертиреозидизм	1 (<1)	0
10	Гіпотиреозидизм	2 (<1)	0
11	Пневмоніт	6 (1)	0
12	Коліт	2 (<1)	0

Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC), коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, 10.11.2023

13	Важкі шкірні реакції	10 (2)	0
----	----------------------	--------	---

Відповідно до даних, які зазначено в досьє, для розрахунку відносного ризику та відмінностей ризику застосовувався електронний калькулятор²⁵. Результати розрахунку, проведені заявником, представлені в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати опису та узагальнення аналізу відібраних публікацій щодо безпеки застосування пембролізумабу плюс ХТ і плацебо плюс ХТ у пацієток з тнРГЗ

Показник	Пембролізумаб плюс ХТ, N = 562	Плацебо плюс ХТ, N = 281	ВР (95% ДІ)	ОР (95% ДІ)
Загальна кількість ПР	541	267	1,013 (0,982–1,045)	–1,2 (–4,23–1,743)
Загальна кількість серйозних ПР	438	207	1,013 (0,982–1,045)	–1,2 (–4,23–1,743)
Загальна кількість смертей	2	0	-	–0,4 (0,84–0,136)
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	Не повідомляється	Не повідомляється	0	0
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	Не повідомляється	Не повідомляється	0	0

Також за даними досьє було проведено аналіз ПР, який наведений у періодичному оновлюваному звіті (PSUR) ЛЗ пембролізумаб з 04.08.21 по 03.08.22 рр. Загалом, раніше встановлений сприятливий профіль користі та ризику для пембролізумабу був повторно підтверджений даними про ефективність і безпеку, які стали доступними під час звітного інтервалу.

В досьє була проведена методологічна оцінка клінічного дослідження KEYNOTE-355 за 5-бальною шкалою Джадад та встановлено високу методологічну якість дослідження (5 балів з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових помилок в результатах дослідження.

Додатково в досьє було проведено аналіз вторинних джерел наукової інформації з оцінкою результатів щодо ефективності застосування пембролізумабу у поєднанні з ХТ у пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом. У додатковий аналіз доказових даних ефективності застосування пембролізумабу у поєднанні з ХТ порівняно зі стандартною ХТ були включені систематичні огляди Ali M.A., Aiman W., Shah S.S. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab based therapies in triple-negative breast cancer: A systematic review of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jan; 157: 103197 (далі — *Ali et al., 2021*)²⁶ і Huo X., Shen G., Liu Z. et al. Addition of immunotherapy to chemotherapy for metastatic triple-

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

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309890/>

negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Dec; 168: 103530 (далі — *Huo et al., 2021*)²⁷.

Уповноваженим органом були проаналізовані надані заявником публікації *Ali et al., 2021* та *Huo et al., 2021*. В систематичному огляді *Ali et al., 2021* наявні дослідження I-II фази або абстракти, в яких досліджуються пацієнтки з раннім або метастатичним тнРГЗ, у 14,8% пацієнтів була відсутня експресія PD-L1, вивчалась ефективність застосування пембролізумабу як монотерапії, а також у комбінації з одним хіміотерапевтичним ЛЗ, з радіотерапією або іншими ЛЗ. До систематичного огляду з метааналізом *Huo et al., 2021* були включені рандомізовані клінічні дослідження, які вивчали ефективність наб-паклітакселу+/- атезолізумаб, паклітакселу+/- атезолізумаб, дурвалумабу та пембролізумабу+ХТ для лікування тнРГЗ. Враховуючи, що проаналізовані вторинні джерела не відповідають досліджуваному РІСО, результати ефективності з публікацій *Ali et al., 2021* та *Huo et al., 2021* у висновку уповноваженим органом не представлено.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, у базах даних PubMed і Cochrane Library було знайдено 171 публікацію клінічних досліджень, з них 40 публікацій у базі даних PubMed та у Cochrane Library 131 публікацію. Різниця у кількості публікацій за результатами пошуку заявника та уповноваженим органом обумовлена різницею у часі в 1,5 роки. Проте станом на дату публікації висновку уповноваженим органом не було виявлено інших чи додаткових доказових даних, що відповідають РІСО заявника.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності застосування пембролізумабу у поєднанні з ХТ для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом та проаналізовано результати клінічного дослідження KEYNOTE-355 (*Cortes et al., 2020* та *Cortes et al., 2022*), представленого у досьє. Дослідження KEYNOTE-355 є рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням III фази, яке було проведено в 209 центрах у 29 країнах Європи, Північної Америки, Азії, Австралії та Нової Зеландії і Латинської Америки. За даними сайту clinicaltrials.gov дослідження було розпочато 27 липня 2016 року, орієнтовна дата завершення дослідження KEYNOTE-355 15 листопада 2023 року²⁸. Проте в публікаціях *Cortes et al., 2020* та *Cortes et al., 2022* зазначено, що представлені фінальні результати дослідження KEYNOTE-355 щодо виживаності без прогресування та загальної виживаності.

В публікації *Cortes et al., 2020* дослідження KEYNOTE-355 повідомляється, що пацієнти, які отримували таксани, гемцитабін або платиновмісні препарати в рамках неоад'ювантної або ад'ювантної терапії, могли лікуватися за допомогою аналогічного класу ХТ (таксан або гемцитабін-карбоплатин), якщо між завершенням лікування та першим задокументованим місцевим або віддаленим рецидивом захворювання пройшло щонайменше 12 місяців.

Критеріями виключення з дослідження були лікування досліджуваним ЛЗ протягом 4 тижнів до рандомізації; попередня терапія, націлена на PD-1, PD-L1, PD-L2, або ЛЗ, спрямований на інший супутній інгібітор Т-клітинного рецептора; негативний вплив застосування попередньої терапії на стан пацієнта; нейропатія не менше 2 ступеня; активне аутоімунне захворювання, що потребує системного лікування протягом останніх 2 років; діагностика імунодефіциту або імуносупресивна терапія протягом попереднього тижня; активні метастази в центральній нервовій системі або карциноматозний менінгіт (допускалися раніше проліковані стабільні метастази в головний мозок); неінфекційний пневмоніт в анамнезі, що потребує застосування глюкокортикоїдів, або поточний пневмоніт; вірус імунодефіциту людини в анамнезі; інтерстиціальне захворювання легень в анамнезі; активний туберкульоз; активна інфекція гепатиту В або гепатиту С; застійна

²⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801695/>

²⁸ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02819518>

серцева недостатність II–IV класу або інфаркт міокарда протягом 6 місяців після рандомізації; або будь-яка активна інфекція, що потребує системної терапії та інші.

Для аналізу клінічної ефективності пембролізумабу було рандомізовано 847 пацієнток у співвідношенні 2:1 (в групі пембролізумаб+ХТ 566 пацієнток, в групі плацебо+ХТ 281 пацієнтка). Стратифікаційними факторами були застосування ХТ в дослідженні (таксани (наклітаксел або наб-наклітаксел проти гемцитабін+карбоплатин), статус експресії PD-L1 (CPS ≥ 1 проти CPS <1) пухлини (позитивний/негативний), попереднє лікування аналогічним класом неоад'ювантної/ад'ювантної ХТ (так або ні). Введення ХТ було незасліпленим.

Варто зауважити, що дослідження KEYNOTE-355 спочатку було розроблено з первинними кінцевими точками виживаності без прогресування та загальної виживаності для всіх пацієнтів та пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами (CPS ≥ 1) і це відповідало стратифікації за статусом експресії PD-L1 (CPS ≥ 1 проти CPS <1). Згодом на основі нових даних про біомаркери, що з'явилися поза межами цього дослідження, до протоколу було внесено зміни (Поправка 5 до протоколу), які додали виживаність без прогресування та загальну виживаність у пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами (CPS ≥ 10) в якості двох додаткових первинних кінцевих точок. Саме пацієнти з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10) є цільовою популяцією.

Пацієнти отримували пембролізумаб+ХТ або плацебо+ХТ (ХТ обиралась на розсуд дослідників) до 35 введень (виключно для пембролізумабу або плацебо; рішення щодо продовження введення ХТ приймалось дослідниками) або до підтвердженого прогресування захворювання, неприйнятної токсичності, відкликання згоди або рішення лікаря. Перехід пацієнтів між групами лікування не був передбачений. Пацієнти мали право брати участь у дослідженні незалежно від статусу PD-L1.

Подвійними первинними кінцевими точками ефективності були виживаність без прогресування на основі RECIST (версія 1.1) та загальна виживаність у пацієнтів із CPS 10 або більше та CPS 1 або більше та ІТТ-популяція. Вторинними кінцевими точками ефективності були частота об'єктивної відповіді, тривалість відповіді та рівень контролю захворювання (на основі RECIST, версія 1.1).

Підгрупа пацієнтів з експресією PD-L1 (CPS ≥ 10) була найменшою за чисельністю серед загальної кількості пацієнток (220 пацієнток у групі пембролізумабу проти 103 пацієнток в групі плацебо). Порівнювані групи формувались за допомогою попередньо визначеною множинної стратегії, яка була змінена відповідно до Поправки 5 до протоколу дослідження KEYNOTE-355.

Для виживаності без прогресування використовувалася ієрархічна стратегія тестування, яка спочатку проводилася у пацієнтів із CPS 10 або більше (попередньо встановлений статистичний критерій був альфа=0,00411 у проміжному аналізі), а потім у пацієнтів із CPS 1 або більше (альфа=0,00111 у проміжному аналізі), і, нарешті, у ІТТ-популяції (альфа=0,00111).

Цільовий розмір вибірки становив приблизно 828 учасників для забезпечення достатньої кількості пацієнтів для аналізу виживаності без прогресування та загальної виживаності. Дослідження мало загальну потужність 86% для аналізу виживаності без прогресування у пацієнтів із CPS 10 або більше, а для аналізу загальної виживаності - 79%.

В публікаціях Cortes et al., 2020 та Cortes et al., 2022 представлені фінальні результати щодо виживаності без прогресування та загальної виживаності відповідно, які є клінічно та статистично значущими. Застосування пембролізумабу забезпечує додаткові 4,1 місяці виживаності без прогресування та додаткові 6,9 місяців за оцінкою загальної виживаності порівняно із ХТ.

Субгруповими характеристиками, які мають більш виражений зв'язок з результатом PFS на користь застосування пембролізумабу у пацієнтів з експресією PD-L1 та CPS ≥ 10 відповідно до публікації Cortes et al., 2020 є вік до 65 років, азійське походження пацієнток,

оцінка ECOG 1, терапія паклітакселом, відсутність попередньої ХТ препаратом аналогічної групи, відсутність попередньої неоад'ювантної або ад'ювантної терапії, наявність метастазів *de novo*, наявність метастатичних локалізацій більше 3. Субгруповими характеристиками, які мають більш виражений зв'язок з результатом OS на користь застосування пембролізумабу у пацієнтів з експресією PD-L1 та CPS \geq 10 відповідно до публікації Cortes et al., 2022 є вік більше 65 років, походження пацієнтів з Північної Америки, Європи, Азії (вища ефективність у пацієнтів азійського походження), ECOG PS (0), застосування паклітакселу, відсутність попередньої ХТ препаратом аналогічної групи, відсутність попереднього застосування (нео)ад'ювантної ХТ, наявність метастазів *de novo*, повторне метастазування через більше ніж 12 місяців, наявність метастатичних локалізацій менше 3. Такі субгрупові характеристики як вік, оцінка ECOG, кількість метастазів, мають різний вплив на PFS та OS, що може бути пов'язаним з клінічними особливостями перебігу захворювання.

За результатами *post-hoc* дослідницького аналізу щодо оцінки загальної виживаності в додаткових субгрупах за CPS у публікації Cortes et al., 2022 уповноваженим органом було виявлено, що у підгрупі пацієнток з експресією PD-L1 та CPS 10-19 медіана загальної виживаності становила 20,3 місяці в групі пембролізумабу (80 пацієнток) проти 17,6 місяців в групі плацебо (39 пацієнток), HR 0,71; 95% CI, 0.46-1.09. За результатами заздалегідь визначеного дослідницького аналізу у підгрупі пацієнток з CPS більше 20 медіана загальної виживаності становила 24 місяці в групі пембролізумабу (140 пацієнток) проти 15,6 місяців в групі плацебо (64 пацієнтки), HR 0,72; 95% CI, 0.51-1.01. В зазначених додаткових підгрупах пацієнток спостерігається клінічна перевага при застосуванні пембролізумабу щодо загальної виживаності як і в загальній групі пацієнток з експресією PD-L1 та CPS \geq 10, але без статистичної значущості результату, що може бути пов'язаним з меншою кількістю пацієнтів в цих підгрупах.

Уповноваженим органом було проведено аналіз представленого профілю безпеки лікарського засобу пембролізумаб за визначеними показаннями та встановлено, що профіль безпеки у досє описаний коректно. Відповідно до даних публікації Cortes et al., 2022 побічні явища будь-якого ступеня тяжкості, які на думку дослідника були пов'язані зі схемою прийому досліджуваного ЛЗ та компаратора, виникли у 96,3% із 562 пацієнток у групі пембролізумабу з ХТ та у 95,0% із 281 пацієнтки в групі плацебо-ХТ. Найпоширенішими ПР були анемія, нейтропенія та нудота. Анемія зустрічалась у 49,1% пацієнтів у групі пембролізумабу з ХТ та у 45,9% у групі плацебо-ХТ, нейтропенія у 41,1% і 38,1% відповідно, нудота у 39,3% і 41,3% відповідно. Найпоширенішими імуніопосередкованими ПР були гіпотиреоз, який зустрічався у 15,8% у групі пембролізумабу з ХТ та у 3,2% у групі плацебо-ХТ, та гіпертиреоз (4,3% і 1,1% відповідно).

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості дослідження KEYNOTE-355, результати клінічної ефективності якого представлені в публікаціях Cortes et al., 2020 та Cortes et al., 2022, за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів²⁹. Клінічне дослідження KEYNOTE-355 вивчало чітко визначене клінічне питання. У публікаціях Cortes et al., 2020 та Cortes et al., 2022 визначені цільова популяція, досліджуваний лікарський засіб, лікарський засіб порівняння та клінічні результати. Розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим. Пацієнти групи пембролізумабу та групи ХТ на початку дослідження були схожими. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початковому етапі були збалансованими в групах лікування, статистична оцінка не наведена. Результати представлені за всіма визначеними дослідниками кінцевими точками. Результати вимірювались у стандартний, валідний та надійний спосіб, усі учасники аналізувались в тих групах, до яких вони були рандомізовані. Статистичні методи є обґрунтованими при аналізі результатів клінічної ефективності, представлено відносні

²⁹<https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

ризиків з 95% довірчими інтервалами та *p*-значення. Статистична оцінка профілю безпеки відсутня, результати наведено описово і деталізовано. За результатами оцінки встановлено, що дослідження KEYNOTE-355 має високу методологічну якість, його результати можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

Проведення імуногістохімічного дослідження на виявлення експресії PD-L1 є необхідним, оскільки клінічно та статистично значущий результат ефективності застосування досліджуваного ЛЗ підтверджується для популяції з CPS \geq 10 за оцінками PFS та OS. Проте за даними клінічних фахівців PD-L1 тестування не є рутинною практикою ведення пацієнтів з досліджуваною нозологією.

Отже, представлені результати клінічної ефективності за даними публікацій Cortes et al., 2020 та Cortes et al., 2022 рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази KEYNOTE-355 підтверджують, що лікування пембролізумабом у поєднанні з ХТ призводить до статистично та клінічно значущого результату за оцінкою виживаності без прогресування, а також збільшення загальної виживаності ніж плацебо+ХТ у пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом. За результатами даних дослідження KEYNOTE-355, які опубліковані в публікації Cortes et al., 2020 (дата зрізу даних 11 грудня 2019 р.) у пацієнтів із CPS \geq 10 медіана PFS в групі пембролізумаб плюс ХТ становила 9,7 місяців, а у групі з плацебо плюс ХТ — 5,6 місяців, HR для прогресування або смерті 0,65; 95% CI: 0,49–0,86 з наявною статистично значущою різницею; за результатами даних дослідження KEYNOTE-355, які опубліковані в публікації Cortes et al., 2022 (дата зрізу даних 15 червня 2021 р.) медіана OS у пацієнтів із CPS \geq 10 становила 23 місяці (95% CI: 19–26,3) у групі пембролізумаб плюс ХТ і 16,1 місяці (95% CI: 12,6–18,8) у групі плацебо плюс ХТ, HR для смерті 0,73; 95% CI: 0,55–0,95 з наявною статистично значущою різницею.

За результатами аналізу безпеки публікації Cortes et al., 2022 було встановлено, що додавання пембролізумабу до ХТ не викликало значного збільшення частоти виникнення ПР, ніж застосування тільки ХТ. Найпоширенішими імуноопосередкованими ПР були гіпотиреоз та гіпертиреоз. Результати PSUR підтверджують сприятливий профіль користі застосування пембролізумабу для лікування пацієнток з досліджуваною нозологією.

Пембролізумаб не включений до чинного **15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)³⁰.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози”³¹.

В уніфікованому клінічному протоколі “Рак молочної залози”, який затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30.06.2015 № 396 досліджуваний ЛЗ пембролізумаб відсутній³².

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, що представлені у досьє:

1. Клінічні практичні рекомендації Європейського товариства з медичної онкології (ESMO) щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів із метастатичним раком молочної залози, 2021 (ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, 2021)³³

Перша лінія лікування

³⁰<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062023--1102-pro-zatverdzhennja-p-e2%80%99jatnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

³¹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmr_rmz.pdf

³² https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmr_rmz.pdf

³³ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf)

При позитивній PD-L1 експресії оптимальний варіантом лікування є хіміотерапія у поєднанні з інгібіторами імунної контрольної точки. При CPS \geq 10 доцільним є застосування пембролізумабу плюс паклітаксел, наб-паклітаксел або карбоплатин з гемцитабіном, з інтервалом відсутності захворювання 6 місяців [I, A; за шкалою величини клінічної користі MCBS, ESMO (Magnitude of Clinical Benefit Scale) (версія 1.1.): 3 бали; за **шкалою клінічної дії молекулярних мішеней** ESCAT, ESMO (Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets): I-A; затверджено FDA, не затверджено EMA].

За шкалою величини клінічної користі (MCBS) Європейського товариства з медичної онкології (ESMO) станом на 2023 рік за результатами оцінки медіани OS застосування пембролізумабу у поєднанні з ХТ для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом є ефективним (4 бали - суттєва користь)³⁴.

Станом на дату написання висновку стало відомо, що Європейським агентством ЛЗ (EMA) пембролізумаб було затверджено за досліджуваним показанням³⁵: КИТРУДА/пембролізумаб у комбінації з хіміотерапією показана для лікування місцево рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного тнРГЗ у дорослих, у яких пухлини експресують PD-L1 із CPS \geq 10 і які раніше не отримували ХТ з приводу метастатичного захворювання.

2. Хіміотерапія та таргетна терапія для пацієнтів із метастатичним раком молочної залози з негативним рецептором людського епідермального фактору росту-2 з попередньою ендокринною терапією або негативним до гормональних рецепторів: оновлення рекомендацій ASCO, 2021 (Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update, 2021)³⁶

Рекомендація

Пацієнтам із метастатичним тнРГЗ з експресією ліганду-1 програмованої клітинної смерті (PD-L1–позитивний) і відсутністю протипоказань можна запропонувати додавання інгібітора імунної контрольної точки до ХТ (атезолізумаб плюс наб-паклітаксел або пембролізумаб плюс хіміотерапія) як терапія першої лінії (тип: заснований на доказах; переваги переважають над шкодою; якість доказів: помірна; сила рекомендації: сильна).

3. Клінічна практична настанова Товариства імунотерапії раку (SITC) щодо імунотерапії для лікування раку молочної залози (Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer, 2021)³⁷

- Усі пацієнти з нерезектабельним місцевопоширеним або метастатичним тнРГЗ повинні пройти тестування пухлинної тканини на PD-L1 за допомогою схваленого FDA аналізу на рак молочної залози.

- Усі пацієнти з локально поширеним або метастатичним раком молочної залози повинні пройти комплексне геномне профілювання, включаючи тестування на мутаційне навантаження пухлини (ТМВ) та мікросателітну нестабільність (MSI).

- FDA схвалено одну супутню діагностику для тестування PD-L1 при метастатичному тнРГЗ: аналіз 22С3 з оцінкою пухлини та імунних клітин (IC) за комбінованою позитивною оцінкою. Спостерігається користь від додавання пембролізумабу до ХТ у пацієнтів з пухлинами, які експресують PD-L1 за балом CPS \geq 10 (рівень доказів: 2).

- Пацієнтам із місцево-поширеним/метастатичним тнРГЗ та PD-L1+ пухлинами з CPS \geq 10 за допомогою аналізу 22С3 пембролізумаб плюс наб-паклітаксел, паклітаксел або

³⁴ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-239-1>

³⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf

³⁶ <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01374>

³⁷ <https://jitc.bmj.com/content/9/8/e002597>

Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC), коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, 10.11.2023

карбоплатин і гемцитабін рекомендують як один із варіантів імунотерапії для лікування першої лінії (рівень доказовості 2), на основі клінічно значущого покращення PFS у дослідженні KEYNOTE-355.

● Пацієнтам із місцево-поширеним/метастатичним тнРГЗ пембролізумаб слід додавати до ХТ (наб-паклітаксел, паклітаксел або комбінація карбоплатин/гемцитабін), якщо пухлини експресують PD-L1 із CPS ≥ 10 за аналізом 22С3 (рівень доказів: 2).

4. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак молочної залози, версія 1, 2023 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 4.2023).

При проведенні верифікаційного аналізу клінічних рекомендацій уповноваженим органом було знайдено оновлену версію Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN) “Рак молочної залози” версія 4, 2023 (Breast Cancer Version 4.2023)³⁸

Схема системної терапії рецидивуючого нерезектабельного (локального або регіонального) або стадії IV (M1) захворювання представлені в таблиці 6.

Таблиця 6. Схема системної терапії рецидивуючого нерезектабельного (локального або регіонального) або стадії IV (M1) тнРГЗ

HR-негативний і HER2-негативний (тнРГЗ)

Призначення	Підтип/біомаркер	Схема
Перша лінія терапії	PD-L1 CPS ≥ 10 * незалежно від гермінального мутаційного статусу BRCA**	Пембролізумаб плюс ХТ (наб-паклітаксел, паклітаксел або гемцитабін, або гемцитабін та карбоплатин). Категорія 1, переважна рекомендація)

*Експресію PD-L1 оцінюють за допомогою антитіла 22С3. Поріг для позитивності комбінованої позитивної оцінки (Threshold for positivity combined positive score ≥ 10) ≥ 10

**Оцінка мутацій гермінальної лінії BRCA1/2 у всіх пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком молочної залози для виявлення кандидатів на терапію інгібіторами PARP

Додатково уповноваженим органом було знайдено “Клінічні рекомендації щодо поширеного раку молочної залози Іспанського товариства медичної онкології (SEOM), Іспанської групи дослідження раку молочної залози (GEICAM) та Іспанської групи співпраці з вивчення, лікування та інших експериментальних стратегій солідних пухлин (SOLTI)”, 2022 (SEOM–GEICAM–SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022))³⁹

Атезолізумаб плюс наб-паклітаксел і пембролізумаб плюс ХТ (декілька схем) є оптимальними варіантами лікування для пацієнтів із метастатичним тнРГЗ із експресією PD-L1 у $\geq 1\%$ імунних клітин, що інфільтрують пухлину, визначених за допомогою аналізу SP142 та з CPS ≥ 10 за допомогою аналізу 22С3 відповідно [Атезолізумаб II, А; Пембролізумаб I, А].

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

Для оцінки ефективності витрат застосування комбінації пембролізумабу та хіміотерапії порівняно з ХТ використано метод “витрати- ефективність”, в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування пембролізумабу. Структура застосування заявленої медичної технології передбачала, що 57,08% пацієнтів отримували комбінацію пембролізумабу, гемцитабіну та карбоплатину, а інші 42,92% – комбінацію

³⁸ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

³⁹ <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03203-8>

пембролізумабу та паклітакселу. Структура застосування медичної технології порівняння передбачала, що 54,37% пацієнтів отримували комбінацію гемцитабіну та карбоплатину, а інші 45,63% – паклітаксел. Відповідні розподіли були отримані з дослідження KEYNOTE-355. Вибір методів фармакоеконічного аналізу є обґрунтованим, враховуючи визначену різницю в клінічній ефективності та безпеці заявленої медичної технології та медичної технології порівняння для пацієнок з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10).

Фармакоеконічний аналіз було проведено заявником шляхом адаптації базової (глобальної) моделі до локальних умов України. Фармакоеконічні розрахунки було проведено за допомогою моделі часткової виживаності (англ. partitioned survival model), що передбачає визначення часток пацієнтів у станах “без прогресування”, “прогресування” та “смерть” відповідно до змодельованих кривих виживаності в кожному окремому циклі (1 тиждень) впродовж позитивного часового горизонту. Криві виживаності обиралися на основі інформаційного критерія Акаїке (AIC), баєсівського інформаційного критерія (BIC) у поєднанні з візуальним оглядом. У фармакоеконічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включені лише прямі медичні витрати.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі часткової виживаності за даними заявника наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати фармакоеконічного аналізу пембролізумабу із застосуванням моделі часткової виживаності за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: пембролізумаб на додаток до ХТ Компаратор: ХТ Модель часткової виживаності було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнтки з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10).
		Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).
		Часовий горизонт моделювання становить 20 років. Початковий середній вік пацієнтки становить 53 роки відповідно до даних дослідження KEYNOTE-355.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності та безпеки: індивідуальні дані пацієнтів із дослідження KEYNOTE-355 (data cutoff: 15 липня, 2021). Дані щодо корисності: отримані з даних EuroQoL EQ-5D-3L, зібраних у дослідженні KEYNOTE-355. Загальні стани здоров'я, оцінені за допомогою опитувальників EQ-5D, були перетворені в популяційні значення корисності за допомогою опублікованих алгоритмів. Для аналізу використовували набори значень на основі даних США. За результатами економічної оцінки у межах 20-річного горизонту моделювання було отримано наступні результати: <ul style="list-style-type: none"> 2,851 LYG для комбінації пембролізумабу і ХТ та 1,803 LYG для хіміотерапії;

		<ul style="list-style-type: none"> ● 2,242 QALY для комбінації пембролізумабу і ХТ та 1,396 QALY для хіміотерапії. <p>Застосування комбінації пембролізумабу на додаток до ХТ забезпечує додаткові 1,047 LYG та 0,846 QALY для пацієток з місцеворецидивуючим неоперабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати, пов'язані зі схемою терапії першої лінії; ● витрати на супутній діагностичний тест на PD-L1; ● витрати на ведення хвороби (англ. disease management costs); ● витрати на наступні лінії терапії; ● витрати на лікування ПР; ● витрати на паліативну допомогу. <p>У розрахунку витрат до вартості кожного застосування ЛЗ включені значення відносної інтенсивності дози, щоб врахувати будь-які затримки або перерви у введенні (наприклад, через ПР або недотримання режиму). Значення відносної інтенсивності доз були отримані з дослідження KEYNOTE-355 та становили 90,8%, 81,3%, 68,3%, 67,6% для пембролізумабу, паклітакселу, гемцитабіну та карбоплатину в схемі лікування “пембролізумаб+ХТ” відповідно. В схемі лікування “ХТ” значення відносної інтенсивності доз становили 87,1%, 75,0% та 73,9% для паклітакселу, гемцитабіну та карбоплатину відповідно.</p> <p>Ціна на пембролізумаб представлена на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████ грн (концентрат для розчину для інфузій, по 4 мл концентрату у флаконі № 1, 25 мг/мл). Оптово-відпускна ціна на пембролізумаб (ТН КІТРУДА) становить 87 764,64 грн (концентрат для розчину для інфузій, по 4 мл концентрату у флаконі № 1, 25 мг/мл) відповідно до наказу МОЗ України від 28.11.2022 № 2150.</p> <p>Застосування пембролізумабу у комбінації з ХТ продовжується до прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 міс. Витрати на пембролізумаб на одного пацієнта на цикл лікування (одне застосування, 21 день) без врахування відносної інтенсивності дози становлять ██████ грн.</p> <p>Ціни для розрахунку витрат на лікування карбоплатином, паклітакселом та гемцитабіном отримані за даними електронної системи публічних закупівель “Prozorro” та становлять:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● карбоплатин - 249,49 грн (концентрат для розчину для інфузій, 10 мг/мл по 5 мл у флаконі № 1)⁴⁰; ● паклітаксел - 98,00 грн (концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/мл по 5 мл (30 мг) у флаконі № 1)⁴¹; ● гемцитабін - 98,82 грн (ліофілізат для приготування

⁴⁰ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Карбоплатин 50 мг)», замовник- «ДП Медичні закупівлі України», договір на закупівлю від 14.12.2020 № 09/300-12/2020: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2020-12-02-012736-b>

⁴¹ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Паклітаксел 30 мг, Паклітаксел 100 мг), замовник- «ДП Медичні закупівлі України», договір на закупівлю від 11.08.2021 № 09/137-08/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-04-29-005475-a>

		<p>розчину для інфузій по 200 мг у флаконі № 1)⁴².</p> <p>Загальні витрати на застосування ХТ паклітакселу на одне введення становлять 563,45 грн, гемцитабіну - 914,08 грн, а карбоплатину - 1 247,45 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (пембролізумаб на додаток до хіміотерапії) на горизонт моделювання 20 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (ХТ) на горизонт моделювання 20 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG; • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Найбільш чутливими до зміни ICER були параметри, що визначали екстраполяцію загальної виживаності груп пембролізумаб плюс ХТ і лише ХТ. Результати ефективності витрат також були помірно чутливими до зміни параметрів, що визначають тривалість лікування та корисність. ICER/QALY коливався від ██████ до ██████ грн.</p> <p>За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив стійкість результатів економічного дослідження та витратно-ефективний статус (але поза межами ймовірного порогу платоспроможності в Україні) технології застосування пембролізумабу плюс ХТ порівняно зі стандартною ХТ при лікуванні місцево рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq10).</p> <p><i>Висновок заявника стосовно того, що заявлена технологія є витратно-ефективною, не є коректним, оскільки відповідно до заявленої моделі витрати на заявлену медичну технологію є неефективними, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.</i></p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>Обмеженням аналізу є необхідність екстраполяції довгострокової загальної виживаності і виживаності без прогресування на основі даних дослідження KEYNOTE-355. Враховуючи невизначеність щодо довгострокових екстраполяцій, заявником були проведені численні аналізи сценаріїв з використанням альтернативних розподілів загальної виживаності і виживаності без прогресування. Ключові сценарії перевіряли вплив використання різних кривих для консервативного моделювання загальної виживаності і виживаності без прогресування. Результати аналізу чутливості підтвердили стійкість базового сценарію ICER. Для вирішення цієї невизначеності також був проведений наступний етап перевірки.</p>

⁴² ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Гемцитабін 1000 мг, Гемцитабін 200 мг), замовник- «ДП Медичні закупівлі України», договір на закупівлю від 29.11.2021 № 09/417-11/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-18-014520-a>

		Криві загальної виживаності із опублікованої літератури та матеріалів з ОМТ були оцифровані та підігнані до моделі, щоб екстрапольовані криві та показники загальної виживаності у певні моменти часу можна було порівняти з іншими загальнодоступними даними.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування пембролізумабу на додаток до ХТ забезпечує додаткові 1,047 LYG та 0,846 QALY порівняно із застосуванням виключно ХТ, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології лікування (██████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн) у ██████ рази для лікування пацієток з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пембролізумабу на додаток до ХТ для лікування пацієток з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10) становить ██████ грн на рік доданого життя (LYS) та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування пембролізумабу на додаток до ХТ є неефективними порівняно з ХТ, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) і становить ██████ ВВП на душу населення.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴³.

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

1. У зв'язку з відсутністю відповідних даних для умов України, джерелом показників корисності в моделі були показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (health-related quality of life (HRQoL)), у пацієнтів в рамках дослідження KEYNOTE-355, а базові набори значень корисності (utilities) для розрахунку QALY були використані для системи охорони здоров'я США (Shaw et al., 2005). Проте у моделі також існує опція вибору базових наборів значень корисності для умов Великої Британії, що призведе до зростання показника ICER/QALY до ██████ грн. Крім того, у моделі передбачено можливість використання показників зниження корисності залежно від віку, що були отримані з опублікованої моделі щодо середніх значень корисності стану здоров'я у загальній популяції Великої Британії (Ara et al., 2010). Використання таких показників зниження корисності за умови використання базових значень для умов США призведе до того, що ICER/QALY зросте до ██████ грн, а із використанням базових значень для умов Великої Британії - до ██████ грн.

2. У досьє зазначається, що вартість виявлення одного PD-L1-позитивного (CPS \geq 10) пацієнта була додана в розрахунки як одноразова витрата. При цьому джерелом витрат на тестування зазначено тарифи приватної клініки.

Відповідно до листа Національної служби здоров'я України №1660/8-14-22 від 26.01.2022, у 2022 році до пакету «Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах» входили молекулярно-генетичні дослідження, зокрема визначення експресії PD-L1.

Таким чином, вищезазначені дані створюють невизначеність щодо джерела фінансування діагностики на визначення експресії PD-L1 в Україні, що може мати вплив на розрахований інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) та доступ пацієнтів до лікування пембролізумабом, проте не змінить висновки про те, що витрати на

⁴³ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

застосування пембролізумабу на додаток до ХТ є неефективними порівняно з хіміотерапією, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування пембролізумабу у комбінації з ХТ порівняно із застосуванням виключно ХТ на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для пацієнток з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тнРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10).

Заявником в досьє було зазначено про побудову двох сценаріїв впливу на бюджет - 100% застосування виключно ХТ (діючий сценарій) та 20% щорічного переходу цільової когорти пацієнтів до застосування пембролізумабу у комбінації із ХТ (новий сценарій). Проте заявником було розраховано лише один сценарій закупівлі заявленого лікарського засобу - поступовий 20% перехід.

Розрахунок кількості пацієнток, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до проведеного регресійного аналізу прогнозу кількості пацієнток з метастатичним тнРГЗ на 2023-2027 рр. на основі вищезазначених показників орієнтовна кількість пацієнток у рамках системи охорони здоров'я, яким може бути показане застосування пембролізумабу, за розрахунками заявника буде коливатися від 60 до 63 осіб на наступні 5 років в Україні. Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу. Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічне число живих і померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції не враховувались показники смертності.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування пембролізумабу у комбінації з ХТ порівняно із застосуванням виключно ХТ

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	62	61	61	60	60
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують виключно ХТ	62	61	61	60	60
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб на додаток до ХТ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням:	50	37	24	12	0

Пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC), коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, 10.11.2023

кількість пацієнтів, які використовують компаратор - виключно ХТ					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб на додаток до ХТ(поступовий перехід)*	12	24	37	48	60
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без втручання, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом, грн (поступовий перехід)**	████████	████████	████████	████████	████████
- з них витрати на пембролізумаб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід)	████████	████████	████████	████████	████████

*зазначена кількість пацієнтів включає лише тих пацієнтів, що розпочинають отримувати лікарський засіб пембролізумаб у поточний рік, проте з огляду на максимальну тривалість лікування пембролізумабом, що становить два роки, відповідно до інструкції для медичного застосування, витрати рахуються як нововиявлених пацієнтів, так і на тих живих пацієнтів, які продовжують отримувати лікування пембролізумабом з попереднього року

**новий сценарій включає також витрати на пацієнтів, що не отримують пембролізумаб, проте залишаються в моделі та продовжують отримувати ХТ з огляду на використання у аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при додаванні пембролізумабу до ХТ, що коливається від ██████ грн до ██████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на додавання пембролізумабу до ХТ ("новий сценарій"). Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання пембролізумабу до хіміотерапії вплив на бюджет у перші два роки буде помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), а у наступні три роки - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

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

Врахування лише показника захворюваності, неврахування показника поширеності та кількості пацієнток, у яких виникає місцево рецидивуючий нерезектабельний тнРГЗ, а також використання у розрахунках відсотка пацієнток, які переходять зі стадій I-III у метастатичний тнРГЗ (1,24%) за даними платформи EpicOncology, який на думку уповноваженого органу є нерелевантним до локальних умов в Україні, впливають на результат розрахунку кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією, які потребуватимуть застосування пембролізумабу. За альтернативними розрахунками уповноваженого органу встановлено, що потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі та, відповідно, і додатковий вплив на бюджет додавання пембролізумабу до ХТ може бути більшим.

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, також впливають на результати аналізу впливу на бюджет.

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

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом представлено порівняно зі стандартною хіміотерапією. Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та коректним.

Інформація у досьє щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом щодо показників загальної виживаності та виживаності без прогресування надана коректно за результатами рандомізованого плацебоконтрольованого подвійного сліпого багаточентрового дослідження фази III KEYNOTE-355. Станом на період проведення державної ОМТ та дату публікації висновку уповноваженим органом було встановлено, що дослідження KEYNOTE-355 – це єдине опубліковане дослідження, яке відповідає заявленому у досьє PICO. Результати дослідження KEYNOTE-355 представлені в публікаціях Cortes et al., 2020 (дата зрізу даних 11 грудня 2019 р.) та Cortes et al., 2022 (дата зрізу даних 15 червня 2021 р.). До фармакоекономічного аналізу було включено фінальні результати клінічної ефективності з дослідження KEYNOTE-355 щодо PFS (публікація Cortes et al., 2020) та OS (публікація Cortes et al., 2022). Додавання пембролізумабу до стандартної хіміотерапії забезпечує додаткові 4,1

місяці для виживаності без прогресування та додаткові 6,9 місяців для загальної виживаності в порівнянні із застосуванням хіміотерапії.

Аналіз безпеки при додаванні пембролізумабу до стандартної хіміотерапії порівняно зі стандартною хіміотерапією у досьє представлено коректно за даними дослідження KEYNOTE-355 (публікація Cortes et al., 2022). Побічні реакції в обох досліджуваних групах були порівнюваними. Додавання пембролізумабу до стандартної хіміотерапії не призводило до збільшення частоти побічних реакцій. За даними PSUR встановлено сприятливий профіль користі пембролізумабу.

Відсутність статистичних даних щодо кількості пацієток відповідно до досліджуваного у досьє показання, а також неврахування показника поширеності пацієнтів з досліджуваною нозологією; неврахування пацієнтів, у яких виникає місцево рецидивуючий нерезектабельний тричі негативний рак грудної залози; розбіжність даних щодо частоти виникнення рецидивів та метастазування тричі негативного раку грудної залози, а також відсутність рутинної практики в Україні щодо проведення діагностики PD-L1 (CPS \geq 10) експресії призводить до невизначеності щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу. Таким чином, кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування пембролізумабу може бути більшою за представлену в досьє.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на показники бюджету, свідчить про те, що застосування лікарського засобу пембролізумаб на додаток до хіміотерапії має додану корисність проте є більш витратним порівняно із застосуванням виключно хіміотерапії. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним.

На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що застосування пембролізумабу на додаток до хіміотерапії пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням виключно хіміотерапії, що є коректним - додатковий вплив на бюджет при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання пембролізумабу до хіміотерапії коливається від ██████ грн до ██████ грн. Однак описаний у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактор створює невизначеність щодо кількості пацієток у цільовій популяції та, відповідно, вплив на бюджет заявленого лікарського засобу, який потенційно може бути більшим.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом щодо можливості застосування процедур договорів керованого доступу згідно положень постанови КМУ від 27.01.2021 р. № 61 «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 12 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333».

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

У пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом за даними рандомізованого плацебоконтрольованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження фази III KEYNOTE-355 при застосуванні пембролізумабу порівняно зі стандартною хіміотерапією відповідно до результатів публікації Cortes et al., 2020 наявна статистично та клінічно значуща різниця у результаті щодо медіани PFS в групі пембролізумаб плюс хіміотерапія, що становила 9,7 місяців, проти 5,6 місяців в групі плацебо плюс хіміотерапія (HR для прогресування або смерті 0,65; 95% CI: 0,49–0,86; однобічний $p = 0,0012$).

За результатами публікації Cortes et al., 2022 наявна статистично значуща різниця у результаті щодо медіани OS, яка становила 23 місяці (95% CI: 19–26,3) у групі пембролізумаб плюс хіміотерапія проти 16,1 місяці (95% CI: 12,6–18,8) у групі плацебо плюс хіміотерапія (HR для смерті 0,73; 95% CI: 0,55–0,95, двобічний $p = 0,0185$). В публікації Cortes et al., 2022 представлені результати визначеного протоколом остаточного аналізу щодо оцінки загальної виживаності дослідження KEYNOTE-355 серед пацієнтів, які отримували пембролізумаб і хіміотерапію, порівняно з тими, хто отримував плацебо і хіміотерапію. Отже, застосування пембролізумабу разом з хіміотерапією в порівнянні з хіміотерапією забезпечує додаткові 4,1 місяці для виживаності без прогресування та додаткові 6,9 місяців для загальної виживаності.

За результатами аналізу профілю безпеки за даними публікації Cortes et al., 2022 було встановлено, що найпоширенішими побічними реакціями були анемія (49% проти 46%), нейтропенія (41% проти 38%) і нудота (39% проти 41%). Ці побічні реакції ступеня важкості ≥ 3 , пов'язані з лікуванням, виникали у 68% пацієнтів в групі пембролізумаб плюс хіміотерапія і у 67% пацієнтів в групі плацебо плюс хіміотерапія. За даними PSUR встановлено сприятливий профіль користі пембролізумабу.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пембролізумабу на додаток до хіміотерапії для лікування пацієнок з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тНРГЗ, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10) становить [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYS) та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищує у [REDACTED] рази показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Застосування пембролізумабу у комбінації з хіміотерапією пов'язане з вищими витратами у порівнянні із застосуванням виключно хіміотерапії - додатковий вплив на бюджет при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання пембролізумабу до хіміотерапії може коливатися від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання пембролізумабу до хіміотерапії вплив на бюджет у перші два роки буде помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), а у наступні три роки - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн). Проте встановлені уповноваженим органом фактори, що стосуються розрахунку потреби, створюють невизначеність щодо кількості пацієнок у цільовій популяції та, відповідно, вплив на бюджет заявленого лікарського засобу, який потенційно може бути більшим.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості застосування процедури договорів керованого доступу згідно положень постанови КМУ від 27.01.2021 р. № 61 «Деякі

питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 12 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333» до лікарського засобу пембролізумаб встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування пембролізумабу у заявленому показанні (ESMO, 2021; ASCO, 2021; SITC, 2021; SEOM, 2022; NCCN, 2023);

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності підтверджено клінічні переваги застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією порівняно зі стандартною хіміотерапією у пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом. Встановлено статистично та клінічно значущу різницю за оцінкою медіани PFS відповідно до даних публікації Cortes et al., 2020, яка становила 9,7 місяців в групі пембролізумаб плюс хіміотерапія проти 5,6 місяців в групі плацебо плюс хіміотерапія (HR для прогресування або смерті 0,65; 95% CI: 0,49–0,86; односторонній p = 0,0012). Клінічно та статистично значуща різниця за остаточною результатом щодо медіани OS наявна у групі пембролізумаб плюс хіміотерапія, яка становила 23 місяці (95% CI: 19–26,3) проти 16,1 місяця (95% CI: 12,6–18,8) у групі плацебо плюс хіміотерапія (HR для смерті 0,73; 95% CI: 0,55–0,95, двобічний p = 0,0185) відповідно до даних публікації Cortes et al., 2022 дослідження KEYNOTE-355.

- за результатами аналізу профілю безпеки відповідно до досліджуваного показання додавання пембролізумабу до хіміотерапії не призводило до збільшення частоти побічних реакцій, ніж при застосуванні тільки хіміотерапії. Серйозними побічними реакціями були анемія, нейтропенія та нудота. За даними PSUR встановлено сприятливий профіль користі;

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- для забезпечення комплексного доступу до лікування пембролізумабом необхідним є проведення діагностики щодо виявлення PD-L1 експресії (CPS \geq 10);

- невизначеність щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування пембролізумабу, обумовлена відсутністю статистичних даних щодо кількості пацієнток відповідно до досліджуваного у досє показання, а також неврахуванням показника поширеності пацієнтів з досліджуваною нозологією; неврахуванням пацієнтів, у яких виникає місцево рецидивуючий нерезектабельний тричі негативний рак грудної залози; розбіжністю даних щодо частоти виникнення рецидивів та метастазування тнРГЗ, а також відсутністю рутинної практики в Україні щодо проведення діагностики PD-L1 експресії;

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні пембролізумабу у комбінації з хіміотерапією порівняно з хіміотерапією свідчать, що витрати на пембролізумаб у комбінації з хіміотерапією є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показника ефективності витрат ICER/QALY, що становить [REDACTED] грн, перевищує у [REDACTED] рази показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн);

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання пембролізумабу до хіміотерапії може коливатися від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання пембролізумабу до хіміотерапії вплив на бюджет у перші два роки буде помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), а у наступні три роки - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), проте вплив на бюджет потенційно може бути більшим;

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

• генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу пембролізумаб відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу пембролізумаб (концентрат для розчину для інфузій, 25 мг/мл; по 4 мл концентрату у флаконі), що показаний у поєднанні з хіміотерапією для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом. Зважаючи на агресивний перебіг тричі негативного раку грудної залози та найгірші показники виживаності серед інших видів раку грудної залози, необхідним є забезпечення доступу пацієнтів з тричі негативним раком грудної залози до проведення імуногістохімічного аналізу для своєчасного виявлення експресії PD-L1 за кошти державного бюджету з метою визначення потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі пембролізумаб, а також моніторинг та аналіз показників клінічної ефективності (виживаності без прогресування та загальної виживаності) в умовах реальної клінічної практики.

Для досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоеконічного аналізу застосування пембролізумабу у комбінації з хіміотерапією порівняно із застосуванням виключно хіміотерапії ціна лікарського засобу пембролізумаб має знизитись не менш ніж на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн) та на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за упаковку (для досягнення порогу готовності платити на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн).

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.