



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](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://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 КМУ України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані надані у висновку актуальні станом на дату його підготовки.*

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 26.10.2021.**

#### **2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 26.10.2021 за даними Державного реєстру лікарських засобів<sup>1</sup>: КІТРУДА<sup>®</sup>, 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 01.08.2017 по 01.08.2022.

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

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

пакування), Ірландія; МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Брінні) (контроль якості та тестування стабільності), Ірландія; Кованс Лабораторіз Лімітед (Кованс) (контроль якості та тестування стабільності: активність ELISA, ідентифікація за активністю ELISA)/Н.В. Органон (контроль якості та тестування стабільності), Велика Британія/Нідерланди; Нувісан ГмбХ (тестування стабільності: тестування цілісності закриття контейнеру), Німеччина; Шерінг-Плау Лабо Н.В. (вторинне пакування, маркування, дозвіл на випуск серії), Бельгія.

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

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

КІТРУДА®

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

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

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:**

рекомендовані дози лікарського засобу Кітруда® - 200 мг кожні 3 тижні або 400 мг кожні 6 тижнів у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії; тривалість курсу лікування - до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

**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 01.08.2017 по 01.08.2022.

**8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:** Протипухлинні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТС L01XC18.

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

Меланома.

Препарат КІТРУДА® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.

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

Меланома

Препарат КІТРУДА® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.

Препарат КІТРУДА® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.

#### Недрібноклітинний рак легень

Препарат КІТРУДА® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним непластоклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).

Препарат КІТРУДА® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним NSCLC.

Препарат КІТРУДА® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS)≥1%], що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.

Препарат КІТРУДА® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS≥1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, КІТРУДА® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.

#### Дрібноклітинний рак легень

Препарат КІТРУДА® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

#### Плоскоклітинний рак голови та шиї

Препарат КІТРУДА® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC).

Препарат КІТРУДА® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 [Combined Positive Score (CPS)≥1], що підтверджено валідованим тестом.

Препарат КІТРУДА® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.

### Класична лімфома Ходжкіна

Препарат КІТРУДА<sup>®</sup> показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.

### Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома

Препарат КІТРУДА<sup>®</sup> показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.

### Уротеліальна карцинома

Препарат КІТРУДА<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.

Препарат КІТРУДА<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

### Рак з високою мікросателітною нестабільністю

Препарат КІТРУДА<sup>®</sup> показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:

- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.

### Рак шлунку

Препарат КІТРУДА<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.

### Рак шийки матки

Препарат КІТРУДА<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.

### Гепатоцелюлярна карцинома

Препарат КІТРУДА® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.

Карцинома клітин Меркеля

Препарат КІТРУДА® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).

Нирково-клітинний рак

Препарат КІТРУДА® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC).

**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**

До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться онкологічні захворювання. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.

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

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

У досє зазначено, що при розрахунку потреби у лікарському засобі (ЛЗ) системи охорони здоров'я використовувались дані Національного канцер-реєстр України<sup>2</sup> Національного інституту раку (НІР).

За офіційними даними НІР<sup>3</sup> загальна кількість випадків захворювання (всі вікові категорії дорослих) на меланому шкіри (код МКБ 10 - C43):

2017 рік – 2955; загальна кількість померлих 936, не прожили 1-го року з числа вперше виявлених – 10,6%; охоплено спеціальним лікуванням первинних хворих 90,7%;

2018 рік – 2835; загальна кількість померлих 939, не прожили 1-го року з числа вперше виявлених – 10,9%; охоплено спеціальним лікуванням первинних хворих 90,7%;

2019 рік – 3008; загальна кількість померлих 877, не прожили 1-го року з числа вперше виявлених – 9,4%; охоплено спеціальним лікуванням первинних хворих 91,7%.

<sup>2</sup> <http://ncru.inf.ua/publications/index.htm>

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

При цьому відсоток хворих на меланому стадії IV (що відповідає неоперабельній/нерезектабельній метастатичній меланомі, НММ) становить 3,2% (дані 2017 р.), 5% (дані 2018 р.), 3,6% (дані 2019 р.) та 5,1% (дані 2020 р.). Показник охоплення лікуванням становить в середньому 91%. Враховуючи офіційні дані Національного канцер-реєстру розрахована тенденція приросту показника захворюваності становить +3,3% щороку. Проведений аналіз щорічної кількості виявлених випадків меланоми та побудова прогнозу нових випадків НММ (стадії IV) дає підстави вважати, що упродовж 2021–2025 рр. орієнтовна кількість хворих на НММ, яким може бути показане застосування пембролізумабу, щороку зростатиме і становитиме 134 у 2021 р. та 152 особи у 2025 р., що подано у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Орієнтовна кількість пацієнтів з НММ, яким може бути показане застосування пембролізумабу протягом 2021-2025 рр.

2020 рік	2021 рік	2022 рік	2023 рік	2024 рік	2025 рік
145	134	138	143	147	152

*Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ) знайдена додатково інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME). За даними IHME у 2019 році злоякісна меланома шкіри посідає 21 місце в Україні за показником DALY (“disability-adjusted life year” - роки життя, скориговані за інвалідністю) серед усіх онкологічних захворювань<sup>4</sup>. Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році злоякісна меланома шкіри спричинила втрату 44108 DALY у всіх вікових категоріях, поширеність - 20924 осіб, захворюваність – 3648 осіб, смертність - 1394 осіб. За даними, наданими в досьє, пацієнтів, яким у попередні роки був встановлений діагноз меланома стадії IV (поширеність), не було включено в розрахунок потреби, оскільки такі пацієнти мають прогноз виживаності в Україні тривалістю до одного року.*

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

Заявлений ЛЗ пембролізумаб включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ<sup>5</sup> за показанням, що зазначено у досьє.

Відповідно до інформації у досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

**Популяція (P, population):** дорослі пацієнти з нерезектабельною метастатичною меланомою (НММ).

**Втручання (I, intervention):** пембролізумаб, 200 мг 1 раз на 3 тижні внутрішньовенно.

<sup>4</sup> <http://www.healthdata.org>

<sup>5</sup> <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

**Компаратор (С, comparator):** дакарбазин, 200–250 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла у вигляді внутрішньовенної ін'єкції 1 раз на добу протягом 5 діб, повторні курси – кожні 3 тижні.

**Кінцеві точки (О, outcomes):**

- загальна виживаність (overall survival, OS),
- виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS).

В досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора монотерапії дакарбазином (рекомендації щодо застосування режиму моно-ХТ із дакарбазином в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Меланома», затвердженого наказом МОЗ України від 27.11.2015 № 784<sup>6</sup>, в якості основної схеми лікування меланоми шкіри стадії IV і нерезектабельної меланоми стадії III; наявність дакарбазину в Національному переліку основних лікарських засобів (проте з поміткою «\* Для лікування лімфому Ходжкіна»); закупівлі дакарбазину МОЗ України протягом 2013–2020 рр. за програмою «Закупівля хіміотерапевтичних препаратів, радіофармпрепаратів та препаратів супроводу для лікування онкологічних хворих» загальним об'ємом понад 175 тис. упаковок і на суму 39,7 млн грн; продажі дакарбазину у роздрібному сегменті фармацевтичного ринку на суму 2,6 млн грн у 2019 р. і 1,7 млн грн у 2020 р. за даними системи Proxima Research, що підтверджує витрати пацієнтів на лікування онкологічних захворювань; наявність в інструкції для медичного застосування показання «злоякісна метастазуюча меланома»; результати опитування фахівців-онкологів з лікування меланоми виявили, що найчастіше на практиці для лікування НММ (стадія IV) застосовують: пембролізумаб (58%, є досліджуваною інтервенцією у даному досьє); інгібітори BRAF/MEK (12%, не закуповуються за кошти бюджету, не включені до регуляторних переліків); темозоломід (10%, застосовують поза показаннями затвердженими в інструкції для медичного застосування); дакарбазин (7%, закуповують за кошти державного платника, рекомендований у клінічних протоколах, в інструкції для медичного застосування наявне відповідне показання).

**Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого ЛЗ пембролізумабу надана в досьє на основі систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Franken et al., 2019*<sup>7</sup>, метою якого було вивчити відносну клінічну ефективність та безпеку кожного варіанту системного лікування нерезектабельної меланоми шкіри III та/або IV стадії, незалежно від попередньої терапії.**

**Популяція (Р, population):** пацієнти з нерезектабельною меланомою шкіри III та/або IV стадії, “наївні” або пацієнти, які отримували попереднє лікування такими лікарськими засобами: дакарбазин, темозоломід, фотемустин, карбоплатин, інтерлейкін-2, сорафеніб, інтерферон і цитокіни.

<sup>6</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015\\_784\\_ykpm\\_d\\_melanoma.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_784_ykpm_d_melanoma.pdf)

<sup>7</sup> “A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma”, M.G. Franken et al. / European Journal of Cancer 123 (2019) 58e71, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.032>

**Втручання** (I, intervention): лікарські засоби, які застосовуються для лікування нерезектабельної меланоми шкіри III та/або IV стадії.

**Компаратор** (C, comparator): група дакарбазину (що включала об'єднані дані щодо дакарбазину, темозоломід, паклітакселу, паклітаксел у комбінації з карбоплатином).

За даними мета-аналізу дакарбазин об'єднано в групу з іншими препаратами (темозоломід, паклітаксел та паклітаксел у комбінації з карбоплатином) через однаковий профіль безпеки та клінічної ефективності.

**Кінцеві точки** (O, outcomes): OS, PFS.

У розширеній мережі мета-аналізу представлено результати 21-го рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) різних інтервенцій.

За результатами розширеної мережі мета-аналізу, що включала попередньо лікованих та/або “наївних” до лікування пацієнтів, **HR для PFS у пацієнтів, що отримували пембролізумаб (200 мг 1 раз на 3 тижні) порівняно з групою дакарбазину становить 0,68 (95% імовірний інтервал (CrI) 0,48-0,94). HR для OS становить 0,65 (95% CrI 0,45-0,93) порівняно з групою дакарбазину.**

Зазначено, що лікування пембролізумабом знижує ризик прогресії більш ніж на 50%. Вісім видів терапії знижують ризик смертності на 30% і більше, в т. ч. пембролізумаб.

За даними авторів публікації, загальний ризик упередженості був досить низьким. У випадку, якщо існував ризик упередженості, це було переважно пов'язано із системною помилкою інформації від пацієнта (reporting bias), припущення про пропорційні ризики, дозвіл на перехід в іншу групу лікування та ранню зупинку дослідження через перетин заздалегідь визначених меж (наприклад, недоцільність, ефективність або критерій дострокового припинення дослідження).

Заявником було проведено методологічна оцінку систематичного огляду *Franken et al., 2019* з використанням шкали AMSTAR у формі інтерактивного інструменту. За оцінкою заявника якість систематичного огляду була визначена як помірна.

*Під час експертизи ЛЗ пембролізумаб уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних проведена оцінка методологічної якості заявленої публікації за листом оцінки щодо проведення державної оцінки медичних технологій (лікарських засобів). За оцінкою уповноваженого органу з державної ОМТ встановлено, що в опублікованому непрямому мета-аналізі обґрунтована актуальність спільного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, систематичний пошук проведений незалежно двома експертами не менше ніж у двох базах даних із застосуванням стратегії пошуку, ключових слів, операторів “Boolean”, зазначенням проміжку часу пошуку/дати останнього пошуку, кількості ідентифікованих записів окремо для кожного запиту, використаного у стратегії пошуку; групи пацієнтів були порівнювані у включених дослідженнях, однак не наводиться достатня деталізація їх стану; режими дозування наведені не для кожного з включених досліджень; в обраних*



дослідженнях використовувались однакові кінцеві точки (OS, PFS); була оцінена методологічна якість всіх включених досліджень; автори огляду не повідомляли про джерела фінансування досліджень, включених до огляду.

Мережа у мета-аналізі була створена на основі визначених варіантів лікування, які були безпосередньо порівняні в РКД. Дакарбазин був обраний як референтне лікування, оскільки він був стандартним лікуванням прогресуючої меланоми до 2010 року. Відповідно до включених РКД, дакарбазин був об'єднаний у контрольній групі з темозоломідом, паклітакселом та паклітакселом у комбінації з карбоплатином для основної мережі. Отже, передбачалося, що ці методи лікування мають ідентичний профіль безпеки та клінічну користь. Авторами мета-аналізу це припущення було засноване на трьох РКД, в яких нове лікування порівнювалося з вибором дослідника хіміотерапії (дакарбазин, темозоломід, паклітаксел або паклітаксел плюс карбоплатин). За даними мета-аналізу це припущення підтвердили клінічні експерти.

Для підвищення однорідності між дослідженнями авторами мета-аналізу в основній мережевий мета-аналіз були включені дослідження, якщо пацієнти були або найвими або попередньо лікувались «старими неефективними» методами лікування (тобто, дакарбазин, темозоломід, фотемустин, карбоплатин, інтерлейкін-2, сорафеніб, інтерферон і цитокін). Таким чином, автори мета-аналізу припустили, що всі дослідження в основній мережі досліджували лікування першої лінії і що попереднє лікування «старими» лікарськими засобами не впливає на поточні результати РКД. За результатами основної мережі мета-аналізу (включено 17 РКД), **HR** для **PFS** у пацієнтів, що отримували пембролізумаб порівняно з групою дакарбазину становить **0,46** (95% CrI 0,31-0,65). **HR** для **OS** становить **0,50** (95% CrI 0,33-0,73) порівняно з групою дакарбазину.

Для підтвердження свого припущення автори метаналізу також провели розширений мережевий мета-аналіз, куди було додатково включено дані ще 5 РКД (всього 21 РКД), що включали пацієнтів, попередньо лікованих новими лікарськими засобами, такими як, інгібітори імунної контрольної точки (анти-CTLA-4 та анти-PD-1) та інгібітори шляхів мітоген-активованої протеїнкінази (BRAFі та MEKі). За результатами розширеної мережі мета-аналізу **HR** для **PFS** у пацієнтів, що отримували пембролізумаб (200 мг 1 раз на 3 тижні) порівняно з групою дакарбазину становить **0,68 (95% CrI 0,48-0,94)**. **HR** для **OS** становить **0,65 (95% CrI 0,45-0,93)** порівняно з групою дакарбазину, що є менш сприятливими результатами для пембролізумабу в порівнянні з референтною групою дакарбазину. Проте, заявником у фармакоеконічному аналізі були використані саме ці показники HR для PFS та OS (з розширеного мережевого мета-аналізу).

Також варто зауважити, що дані щодо пембролізумабу представлені у мета-аналізі за результатами РКД KEYNOTE-006<sup>8</sup> (відкрите, багатоцентрове,

<sup>8</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345627/>

рандомізоване, контрольоване, фази III дослідження). В даному дослідженні представлено порівняння двох схем дозування пембролізумабу (10 мг/кг кожні 2 або кожні 3 тижні) з іпілімумабом (3 мг/кг кожні 3 тижні, 4 дози) у пацієнтів з нерезектабельною меланомою шкіри III та/або IV стадії, які були “найвими” (65,8%) або раніше отримували не більше ніж одну попередню системну терапію. З дослідження були виключені пацієнти, які отримували попередню терапію інгібіторами CTLA-4, PD-1 або PD-L1, а також ті, у кого була очна меланома, активні метастази в мозок або серйозне аутоімунне захворювання в анамнезі. 80,5% пацієнтів мали PD-L1-позитивні зразки тканини.

Варто звернути увагу, що дозування пембролізумабу (10 мг/кг кожні 3 тижні) у дослідженні KEYNOTE-006 відрізняється від рекомендованого дозування (200 мг кожні 3 тижні) в інструкції для медичного застосування в Україні, а також в Європі та США.

Заявником було зазначено, що за даними дослідження KEYNOTE 555 у пацієнтів з НММ FDA<sup>9</sup> затвердило дозування пембролізумабу 400 мг кожні 6 тижнів, оскільки ця доза була еквівалентною за ефективністю дозуванню 10 мг/кг кожні 2 тижні та 200 мг кожні 3 тижні.

Уповноваженим органом з державної ОМТ були проаналізовані також дані дослідження KEYNOTE - 001, когорта D, де вивчалась ефективність пембролізумабу у дозах 2 мг/кг кожні 3 тижні та 10 мг/кг кожні 3 тижні у пацієнтів з нерезектабельною меланомою. ORR (частота загальної відповіді) суттєво не відрізнялась між групами 2 мг/кг та 10 мг/кг кожні 3 тижні у когорті D (33% та 40% відповідно;  $p = 0,48$ ). Отже, ефективність фіксованої дози 200 мг/кг кожні 3 тижні можна вважати такою, що має подібну клінічну ефективність дозуванню 10 мг/кг кожні 3 тижні.

За результатами дослідження KEYNOTE-006 очікувана 6-місячна PFS становила 47,3% для пацієнтів, які отримували пембролізумаб кожні 2 тижні, 46,4% для тих, хто отримував пембролізумаб кожні 3 тижні, і 26,5% для пацієнтів, які отримували іпілімумаб. Медіани PFS становили 5,5 місяця (95% довірчий інтервал (CI) 3,4-6,9), 4,1 місяця (95% CI 2,9-6,9) та 2,8 місяця (95% CI 2,8-2,9) відповідно.

За 5-річними даними, після медіани спостереження **57,7 місяців** (міжквартильний розмах (IQR) 56,7-59,2) у пацієнтів, які вижили, середня OS становила 32,7 місяців (95% CI 24,5-41,6) у комбінованих групах пембролізумабу та 15,9 місяців (IQR 13,3-22,0) у групі іпілімумабу (HR 0,73, 95% CI 0,61-0,88,  $p=0,00049$ ). Медіана PFS становила 8,4 місяці (95% CI 6,6-11,3) у комбінованих групах пембролізумабу та 3,4 місяці (IQR 2,9-4,2) у групі іпілімумабу (HR 0,57, 95% CI 0,48-0,67,  $p<0,0001$ ).

В досьє надані також дані реальної клінічної практики застосування пембролізумабу при лікуванні НММ. Нижче наведені результати повнотекстових публікацій ретроспективних досліджень. Країни проведення —

<sup>9</sup> <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-new-dosing-regimen-pembrolizumab>

США, Велика Британія, Словенія, Україна. Роки проведення 2014-2016 рр., 2016-2019 рр., 2014-2018 рр., 2017-2018 рр.

За результатами ретроспективного обсерваційного дослідження, проведеного у США (*Liu F.X. et al., 2019*)<sup>10</sup> за участі 532 пацієнтів з прогресуючою меланою **медіана OS становила 21,8 місяців** (95% CI 16,8-29,1). 1-річні і 2-річні OS були відповідно 61,3% (95% CI 56,9-65,4) і 47,9% (95% CI 43,0-52,6), середній час лікування пембролізумабом становив 4,9 місяці (95% CI 3,7-5,5). Медіана OS для пацієнтів які отримували пембролізумаб в якості першої лінії терапії не була досягнута; при застосуванні пембролізумабу в якості другої та третьої лінії, медіана OS склала 13,9 і 12,5 місяців відповідно ( $p=0,0095$ ). Значно краща OS ( $p\leq 0,0014$ ) була у пацієнтів зі статусом ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) від 0 до 1 (vs >1), нормальним (vs підвищеним) рівнем ЛДГ і відсутністю прийому глюкокортикостероїдів за <3 місяці до терапії (vs прийом глюкокортикоїдів). Жодної відмінності OS не спостерігалась у пацієнтів з метастазами у головний мозок ( $p=0,22$ ) або за статусом мутації BRAF ( $p=0,9$ ).

Ретроспективний аналіз клінічної ефективності та безпеки пембролізумабу при лікуванні “наївних” пацієнтів з метастатичною меланою у клінічній практиці в Словенії включав результати 138 пацієнтів (*Hribernik N. et al., 2020*)<sup>11</sup>. Медіана **OS становила 25,1 місяців** (95% CI 14,6-35,6), медіана PFS – 10,7 місяців (95% CI 5,9-15,4). Кількість органів з метастатичним ураженням і рівень базової концентрації ЛДГ мали значний вплив на показники виживаності.

В іншому ретроспективному обсерваційному дослідженні ефективності і безпеки пембролізумабу як першої лінії терапії прогресуючої НММ у пацієнтів онкологічних центрів США надані результати лікування 258 пацієнтів (*Cowey C.L. et al., 2018*)<sup>12</sup>. **Медіана OS — 19,4 місяців** (95% CI 14–не досягнуто), медіана PFS — 4,2 місяці (95% CI 2,9-5,3). Метастази у головний мозок, ECOG >1, підвищений рівень ЛДГ і пембролізумаб у якості третьої/подальшої лінії (порівняно з першою лінією) були значущими предикторами зниження виживаності ( $p<0,01$ ).

У наступному ретроспективному дослідженні вивчали довгострокову ефективність пембролізумабу в пацієнтів попереднього аналізу (*Cowey C.L. et al., 2021*).<sup>13</sup> У це оновлене ретроспективне дослідження були включені дорослі пацієнти ( $n = 303$ ) з прогресуючою НММ, які отримували пембролізумаб у якості першої, другої або третьої лінії. **Медіана OS** у досліджуваній популяції становила 29,3 місяців (95% CI 20,3-49,7) і була найтривалішою у групі пембролізумабу в якості першої лінії - 42,8 місяці (95% CI 24,8-не досягнуто), другої лінії - 30 місяців (95% CI 14,9-54,5), третьої лінії - 13,8 місяців (95% CI 4,8-25,7).

<sup>10</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709121/>

<sup>11</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087416/>

<sup>12</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811239/>

<sup>13</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8191741/>

Національною службою реєстрації та аналізу раку (National Cancer Registration and Analysis Service) було проведено ретроспективне дослідження, метою якого був аналіз призначення інгібіторів імунних контрольних точок, схвалених для першої лінії терапії пацієнтів з метастатичною меланомою у Великій Британії з 2014 року, і визначення OS пацієнтів та профіль безпеки призначеної терапії (Board R. et al. 2020)<sup>14</sup>. У період з квітня 2014 по березень 2018 року 5465 хворих на меланому отримували системну протипухлинну терапію, 2322 з яких отримали інгібітори імунних контрольних точок як першу лінію (1174 саме пембролізумаб). **3-річна OS** для іпіліумабу - 32% (95% CI: 28%, 35%), **пембролізумабу - 40%** (95% CI: 37%, 43%), ніволумаб - 51% (95% CI: 28%, 70%), іпініво (іпіліумаб + ніволумаб) - 56% (95% CI: 49%, 62%).

Щодо даних реальної клінічної практики в Україні, в досьє надано опис одного клінічного випадку лікування пацієнта з метастатичною меланомою з використанням пембролізумабу в Лікарні ізраїльської онкології LISOD, Київської області (В.Г. Косинова, 2017)<sup>15</sup>.

*Отже, за даними досьє результати проведеного аналізу застосування пембролізумабу в реальній клінічній практиці послідовні з результатами застосування пембролізумабу у пацієнтів з метастатичною меланомою в умовах РКД.*

**Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ пембролізумаб** в досьє представлені аналізом побічних реакцій (ПР) з інструкції для медичного застосування пембролізумабу і дакарбазину, та результатів рандомізованих відкритих клінічних досліджень пембролізумабу (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006).

Безпеку застосування пембролізумабу у пацієнтів із НММ, які раніше не отримували лікування іпіліумабом і отримували не більш як 1 курсу системної терапії, вивчали у дослідженні KEYNOTE-006.

Середня тривалість експозиції препарату становила 5,6 місяців (діапазон: від 1 дня до 11 місяців) і була однаковою в обох групах лікування. 51 і 46% пацієнтів отримували пембролізумаб у дозі 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тиж, відповідно, протягом  $\geq 6$  місяців. Жоден із пацієнтів не отримував лікування довше 1 року.

ПР, що призводили до остаточної відміни пембролізумабу, виникали у 9% пацієнтів. ПР, що призводили до остаточної відміни ЛЗ у більш як 1 пацієнта, були: коліт (1,4%), аутоімунний гепатит (0,7%), алергічна реакція (0,4%), полінейропатія (0,4%) і серцева недостатність (0,4%). ПР, що призводили до перерви у застосуванні пембролізумабу, відзначали у 21% пацієнтів; найчастішою реакцією ( $\geq 1\%$ ) була діарея (2,5%). Найчастішими ПР, які виникали як мінімум у 20% пацієнтів, були втома і діарея.

<sup>14</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7821238/>

<sup>15</sup> <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/20417/klinicheskij-sluchaj-lecheniya-pacienta-s-melanomoy-s-ispolzovaniem-chekpojnt-ingibitora-pembrolizumaba-anti-pd-1-monoklonalnoe-antitelo>

У дослідженні KEYNOTE-002 оцінювали безпеку застосування пембролізумабу у хворих на НММ і з прогресуванням захворювання після лікування іпіліумабом, а за позитивної мутації BRAF V600 — інгібітором BRAF. Середня тривалість дії пембролізумабу у дозі 2 мг/кг кожні 3 тиж становила 3,7 місяці (діапазон: 1–16,6 місяців), а у дозі 10 мг/кг кожні 3 тиж — 4,8 місяці (діапазон: 1–16,8 місяців). Пембролізумаб у дозі 2 мг/кг отримували 36% пацієнтів протягом  $\geq 6$  місяців, 4% хворих отримували препарат протягом  $\geq 12$  місяців. У групі застосування пембролізумабу у дозі 10 мг/кг 41% пацієнтів отримували цей ЛЗ протягом  $\geq 6$  місяців, а 6% — упродовж  $\geq 12$  місяців.

Профіль ПР був подібним при застосуванні доз 2 мг/кг і 10 мг/кг, тому висновки щодо результатів аналізу безпеки представлені в об'єднаному аналізі ( $n = 357$ ) обох груп застосування препарату. ПР, що призвели до остаточної відміни препарату, виникли у 12% пацієнтів. Найчастішими реакціями ( $\geq 1\%$ ) були: погіршення загального стану здоров'я (1%), астения (1%), диспное (1%), пневмоніт (1%) і генералізований набряк (1%). ПР, що призводили до тимчасового припинення лікування, спостерігали у 14% пацієнтів; найчастішими ( $\geq 1\%$ ) були диспное (1%), діарея (1%) і макулопапульозний висип (1%).

За інформацією у досє дані реальної клінічної практики щодо профілю безпеки пембролізумабу при лікуванні НММ:

- У публікації *Hribernik N. et al., 2020*<sup>16</sup> зазначено, що у “наївних” пацієнтів з метастатичною меланомою імуноопосередковані ПР, були зареєстровані у 63% пацієнтів, водночас імуноопосередковані ПР ступеня 3–4 мали місце у 8,7% осіб. Через розвиток побічних реакцій 11,6% пацієнтів припинили лікування.

- За даними *Cowey C.L. et al., 2018*<sup>17</sup> у пацієнтів, які отримували першу лінію терапії прогресуючої (нерезектабельної/метастатичної) меланоми пембролізумабом виникнення побічних реакцій (ПР), які пов'язані з лікуванням, була причиною припинення лікування у 25% (29 з 117) пацієнтів, а для 10 з цих 29 пацієнтів (6% від повної когорти дослідження) ПР, пов'язані з лікуванням, була єдиною зареєстрованою причиною.

- За результатами дослідження, проведеного у одному медичному центрі у Великобританії (*So A.C. et al., 2018*)<sup>18</sup> за участі 30 пацієнтів, які отримували іпіліумаб, та 58 “наївних” пацієнтів з прогресуючою меланомою, та яким було призначено терапія пембролізумабом, частота ПР будь-якого ступеня і ступеня 3-4 склала відповідно 81,8% ( $n = 72$ ) і 12,5% ( $n = 11$ ). Найбільш поширеними ПР були шкірні (61,4%,  $n = 54$ ) і шлунково-кишкові (51,1%,  $n = 45$ ) події. Загалом 25% пацієнтів потребували застосування глюкокортикостероїдів для лікування імуноопосередкованих ПР.

<sup>16</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087416/>

<sup>17</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811239/>

<sup>18</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190931/>

Дані щодо порівняльної безпеки пембролізумабу та дакарбазину з мережевого мета-аналізу (Franken et al., 2019)<sup>19</sup> заявником не представлено. Проте, мережевий мета-аналіз містить дані 15 рандомізованих клінічних досліджень, в яких повідомлялось щодо виникнення ПР III/IV ступеня, пов'язаних з лікуванням. Пембролізумаб порівняно з дакарбазином мав відносний ризик (RR) виникнення ПР, пов'язаних з лікуванням, 1,04 (95% CrI 0,52-1,87), тобто децю менш сприятливий, ніж контрольна група дакарбазину, але без статистично значущої різниці.

В досє представлений перелік чинних міжнародних клінічних рекомендацій, настанов щодо лікування **нерезектабельної або метастатичної меланоми** та інформація щодо галузевих стандартів у системі охорони здоров'я України.

**1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Меланома», затвердженого наказом МОЗ України від 27.11.2015 № 784<sup>20</sup>.**

Пембролізумаб відсутній. Для першої лінії терапії дисемінованої меланоми можуть бути використані наступні режими монокіміотерапії:

- 1) дакарбазин 850 мг/м<sup>2</sup> в/в, введення в 1 день, кожні 3 тижні;
- 2) дакарбазин 200-250 мг/м<sup>2</sup> в/в, введення в 1-5 день, кожні 3 тижні;
- 3) темозоломід 200 мг/м<sup>2</sup> перорально, введення в 1-5 день, кожні 3 тижні.

**2. Настави з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN). Меланома шкіри, Версія 2.2021. (NCCN Guidelines Version 2.2021. Melanoma: Cutaneous)<sup>21</sup>.**

Системна терапія метастатичної або нерезектабельної меланоми шкіри.

*Перша лінія терапії:*

- *бажані схеми лікування (preferred regimens):*

- анти-PD-1 монотерапія (пембролізумаб, ніволумаб);
- ніволумаб/іпіліумаб;

● комбінована таргетна терапія при мутації BRAF V600 (дабрафеніб/траметиніб, вемурафеніб/кобіметиніб, енкарафеніб/бініметиніб);

- *інші рекомендовані схеми лікування:*

● пембролізумаб/іпіліумаб в низьких дозах (дозування, відповідно до дозування застосованого в KEYNOTE-029: пембролізумаб 2 мг/кг внутрішньовенно та іпіліумаб 1 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні 4 дози, потім пембролізумаб 2 мг/кг кожні 3 тижні протягом 2-ох років або до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності;

● комбінована таргетна та імунотерапія при мутації BRAF V600 (вемурафеніб/кобіметиніб + атезоліумаб, дабрафеніб/траметиніб + пембролізумаб).

<sup>19</sup> "A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma", M.G. Franken et al. / European Journal of Cancer 123 (2019) 58e71, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.032>

<sup>20</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015\\_784\\_ykpm\\_d\\_melanoma.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_784_ykpm_d_melanoma.pdf)

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

*Друга лінія терапії:*

- бажані схеми лікування:

- анти-PD-1 монотерапія (пембролізумаб, ніволумаб);
- ніволумаб/іпілімумаб;
- пембролізумаб/іпілімумаб в низьких дозах;
- комбінована таргетна терапія при мутації BRAF V600 (дабрафеніб/траметиніб, вемурафеніб/кобіметиніб, енкарафеніб/бініметиніб);

- інші рекомендовані схеми лікування:

- іпілімумаб;
- високі дози інтерлейкіну-2.

*III стадія:*

- монотерапія пембролізумабом рекомендована в якості ад'ювантної терапії.

Оптимальна тривалість анти-PD-1 терапії залишається невідомою.

**3. Меланома шкіри: Настанови з клінічної практики Європейського товариства з медичної онкології щодо діагностування, лікування та спостереження (Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019)<sup>22</sup>.**

Стандартна перша лінія терапії при нерезектабельній стадії III/IV меланоми: блокатори PD-1 (ніволумаб, пембролізумаб), блокатор PD-1 (ніволумаб) у поєднанні з блокатором CTLA-4 (іпілімумаб), для лікування меланоми з мутацією BRAF V600 — інгібітори BRAF (вемурафеніб, дабрафеніб, енкарафеніб) у поєднанні з інгібіторами MEK (кобіметиніб, траметиніб, бініметиніб). Блокатор PD-1 або блокатор PD-1 та іпілімумаб є стандартом лікування для всіх пацієнтів, незалежно від їх статусу BRAF, в якості першої лінії терапії.

**3) Дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні**

Значення інкрементального показника ефективності витрат ICER при порівнянні пембролізумабу та дакарбазину в Україні згідно моделі заявника становить:

- з перспективи державного бюджету:

█ грн за збережений рік життя (LYS),

█ грн за рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY);

- з поєднаної перспективи (перспектива державного бюджету і пацієнта, що включає як бюджетні витрати, так і витрати пацієнта, що складаються з витрат другої лінії лікування - таргетної терапії і паліативної терапії для пацієнтів, які отримували лікування пембролізумабом, та терапії пембролізумабом для пацієнтів, які отримували лікування дакарбазином):

█ грн/LYS,

<sup>22</sup> [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/fulltext)

■■■■■ грн/QALY.

Значення коефіцієнта ефективності витрат ICER за LYS та ICER за QALY з перспективи державного бюджету перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України (301 405,92 грн), що є порогом готовності платити для України. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є неефективними, оскільки значення ICER перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України (301 405,92 грн) та 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2020 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 22.03.2021<sup>23</sup>.

Показник ICER за LYS та ICER за QALY як для перспективи державного бюджету, так і для поєднаної перспективи розраховувалися, виходячи з конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб пембролізумаб ■■■■■ доларів США за 1 флакон, що у гривневому еквіваленті складає ■■■■■ грн (за курсом НБУ станом на 20.04.2021 р. 28,0087 грн/дол. США). Заявлена конфіденційна цінова пропозиція за 1 флакон, що містить 100 мг пембролізумабу, є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України №2441 від 28.10.2020 оптово-відпускну ціну на ■■■■■%.

**4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу**

#### **Дані щодо ефективності витрат**

Ефективність витрат пембролізумабу була оцінена із застосуванням методу витрати-ефективність (cost-effectiveness), в якому оцінювалися збережені роки життя (LYS), та витрати-корисність (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування пембролізумабу.

Фармакоеконімічні розрахунки базуються на моделі марковського ланцюга з тижневими циклами та часовим горизонтом 10 років. У моделі витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 3 стани здоров'я для обох груп дослідження: без прогресування; постпрогресія та смерть. За даними заявника непрямі витрати (витрати, пов'язані з неможливістю особи в період захворювання бути корисним суспільству, брати участь у виробничому процесі) не враховувалися, оскільки досліджуваною популяцією є особи пенсійного віку.

Результати фармакоеконімічного аналізу із застосуванням моделі Маркова наведено у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Результати фармакоеконімічного аналізу пембролізумабу за даними заявника

№	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: пембролізумаб Компаратор: дакарбазин

<sup>23</sup> <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>



		<p>Оскільки порівнювані медичні технології мають різну терапевтичну ефективність, а одиницею виміру ефективності є збережені роки життя та якість життя пов'язана із здоров'ям (корисність), для оцінки ефективності витрат було використано методи “витрати-ефективність” (cost-effectiveness analysis) та “витрати-корисність” (cost-utility analysis).</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з IV стадією НММ, які попередньо не отримували лікування (наївні) або отримали попереднє лікування.</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника та з поєднаної перспективи (перспектива державного бюджету і пацієнта, що включає як бюджетні витрати, так і реальні витрати пацієнтів/родини пацієнтів, які вони несуть при лікуванні меланоми в умовах системи охорони здоров'я України).</p> <p>Часовий горизонт моделювання 10 років з огляду на характер захворювання та оціночну виживаність пацієнтів та враховуючи, що середній вік пацієнтів складає 65 років, що було визначено на основі іноземних публікацій у зв'язку з відсутністю відповідних даних у вітчизняних публікаціях.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: Robert et al. 2019<sup>24</sup> (дослідження KEYNOTE-006, дані щодо OS та PFS для пембролізумабу), Franken et al. 2019<sup>25</sup> (систематичний огляд та мережевий мета-аналіз, показники відношення ризиків (HR) для OS та PFS при порівнянні пембролізумабу з дакарбазином).</p> <p>Дані щодо безпеки: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу пембролізумаб (дослідження KEYNOTE-002 та KEYNOTE-006), інструкція для медичного застосування лікарського засобу дакарбазин.</p> <p>Дані щодо корисності при обраних станах: Miguel et al. 2017<sup>26</sup>.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 10-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 1,68 LYS для дакарбазину і 4,00 LYS для пембролізумабу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 2,32 LYS;</li> <li>● 1,30 QALY для дакарбазину і 3,01 QALY для пембролізумабу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,71 QALY.</li> </ul>

<sup>24</sup> Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, Hamid O, Su SC, Krepler C, Ibrahim N, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1239-1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31345627.

<sup>25</sup> Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, Uyl-de Groot CA, Haanen JBAG, van Baal PHM. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 2019 Dec;123:58-71. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.032. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31670077.

<sup>26</sup> Miguel LS, Lopes FV, Pinheiro B, Wang J, Xu R, Pellissier J, Laires PA. Cost Effectiveness of Pembrolizumab for Advanced Melanoma Treatment in Portugal. *Value Health.* 2017 Sep;20(8):1065-1073. doi: 10.1016/j.jval.2017.05.009. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28964438.

3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вартість курсу терапії пембролізумабом і дакарбазином;</li> <li>• вартість медичних виробів і витратних матеріалів;</li> <li>• вартість діагностичних процедур, які супроводжують встановлення діагнозу (визначення BRAF-мутації при застосуванні пембролізумабу не передбачено), призначення і моніторинг терапії;</li> <li>• вартість медичних послуг (госпіталізації);</li> <li>• вартість лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення;</li> <li>• вартість наступної лінії терапії після прогресування при застосуванні пембролізумабу і дакарбазину.</li> </ul> <p>Вартість пембролізумабу розрахована на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника та дозування, що затверджено в інструкції для медичного застосування.</p> <p>Вартість дакарбазину розраховано на основі оптово-відпускної ціни (ОВЦ) на дакарбазин (порошок для приготування розчину для ін'єкцій або інфузій по 100 мг №10), що становить 1 932,92 грн відповідно до наказу МОЗ від 01.11.2017 №1352, з додаванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10%.</p> <p>Результат моделювання</p> <p>Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████████ грн - з перспективи державного бюджету,</li> <li>• ██████████ грн - з поєднаної перспективи;</li> </ul> <p>Сумарні витрати на компаратор дакарбазин на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████████ грн - з перспективи державного бюджету,</li> <li>• ██████████ грн - з поєднаної перспективи;</li> </ul> <p>Різниця витрат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████████ грн - з перспективи державного бюджету,</li> <li>• ██████████ грн - з поєднаної перспективи.</li> </ul>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• з перспективи державного бюджету: ██████████ грн/LYS, ██████████ грн/QALY;</li> <li>• з поєднаної перспективи: ██████████ грн/LYS, ██████████ грн/QALY.</li> </ul> <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником було проведено аналіз чутливості для показника ICER у вигляді діаграми «торнадо» відносно базового значення ICER з перспективи державного бюджету. Ключові параметри для такого аналізу набувають крайніх значень довірчого інтервалу (для ціни на пембролізумаб і дакарбазин <math>\pm 10\%</math>). Проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічних розрахунків до зміни ключових параметрів моделі - ціна лікарського засобу, горизонт дослідження, показники корисності, частка пацієнтів з мутацією BRAF V600 і ціна препаратів таргетної терапії. Заявником зазначено,</p>

		що застосування пембролізумабу є більш витратним та більш корисним, та знаходиться поза межами рекомендованих граничних значень ICER в Україні.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Для проведення економічного аналізу доза дакарбазину була прийнята за 200 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла (рекомендована інструкцією для медичного застосування доза - 200-250 мг/м<sup>2</sup>) у вигляді внутрішньовенної ін'єкції 1 раз на добу протягом 5 діб, повторні курси - кожні 3 тижні.</li> <li>- Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги.</li> <li>- При побудові моделі фармакоекономічного аналізу було зроблено припущення, що ймовірності переходів змінювались впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає динаміці змін у кількості пацієнтів за кривими Каплана-Мейера, побудованим для пембролізумабу. Варто зауважити, що це припущення також передбачатиме подібну динаміку відповідних кривих Каплана-Мейера для дакарбазину.</li> <li>- При проведенні фармакоекономічного аналізу заявником було використано припущення, що максимально можлива тривалість лікування пембролізумабом становить 2 роки (відповідно до даних дослідження KEYNOTE-006).</li> <li>- Непрямі витрати в економічному аналізі враховані не були, оскільки досліджувана когорта представлена пацієнтами непрацездатного віку (середній вік - 65 років).</li> <li>- Заявником було використано припущення, що з перспективи державного бюджету усім пацієнтам, які перейшли у стан прогресування захворювання, було змінено лікування з пембролізумабу або дакарбазину на паліативну терапію. З поєднаної перспективи пацієнтам, які отримували лікування пембролізумабом та мали мутацію BRAF V600 (зроблено припущення, що мутацію мають 35 % пацієнтів відповідно до даних дослідження KEYNOTE-006), було змінено лікування на таргетну терапію (кобіметиніб+вемурафеніб), іншим пацієнтам - на паліативну; пацієнтам, які отримували лікування дакарбазином, було змінено лікування на пембролізумаб. Обмеженням проведеної ОМТ для України з поєднаної перспективи може бути невизначеність щодо застосування лікарських засобів для таргетної терапії НММ.</li> </ul>

Отже, пембролізумаб забезпечує додаткові 2,32 LYS та 1,71 QALY порівняно з дакарбазином. З перспективи державного бюджету при терапії пембролізумабом додаткові витрати на один додатково набутий LYS складають ██████████ грн та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. З поєднаної перспективи при терапії пембролізумабом додаткові витрати на один додатково набутий LYS складають ██████████ грн та ██████████ грн на один додатково набутий QALY.

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

1. Показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними економічного дослідження Miguel et al. 2017, де вивчалася ефективність витрат пембролізумабу для лікування НММ в Португалії, із використанням даних з РКД KEYNOTE-006. Варто зауважити, що показники корисності, що були використані як вхідні дані в моделі, є усередненими показниками для пембролізумабу та іпіліумабу, що не є коректним, враховуючи що досліджуваною інтервенцією є пембролізумаб. Також заявником було зроблено припущення, що якість життя пацієнтів, що пов'язана із здоров'ям (показник корисності) при застосуванні компаратора дакарбазину є такою самою, як і для пембролізумабу, що було використано для розрахунку QALY. Зазначаємо, що як вхідні дані доцільно використовувати показники корисності окремо для кожної інтервенції. Зауважуємо, що повнотекстова публікація першоджерела показників корисності із описом способу їх визначення в досьє відсутня, тому оцінка її методологічної якості неможлива.

2. Під час проведення фахової експертизи було встановлено наявність даних щодо закупівельної ціни на компаратор дакарбазин, яка відповідно до останнього наказу МОЗ України від 24.01.2020 №184 про розподіл лікарського засобу для лікування онкологічних хворих, закупленого за кошти Державного бюджету України на 2019 рік, складає 261,07 грн за флакон по 200 мг, що у 1,63 рази менше за використану заявником у розрахунках ціну. Варто врахувати, що використання закупівельної ціни на дакарбазин у активній фармакоеконімічній моделі заявника призведе до зниження витрат на лікування даним лікарським засобом та, відповідно, зростання показника ICER. Проведений заявником аналіз чутливості не охоплює вплив зміни ціни на компаратор в діапазоні її зменшення у 1,63 рази на результат ICER.

3. У аналізі ефективності витрат, наданому заявником, для розрахунку вірогідностей переходу між станами при застосуванні компаратора дакарбазину було використано показники HR для OS та PFS розширеної моделі систематичного огляду та мета-аналізу Franken et al. 2019, що є менш сприятливими результатами для пембролізумабу в порівнянні з референтною групою дакарбазину. Зазначаємо, що у розширену модель було включено дослідження, у яких брали участь як найвні пацієнти, так і пацієнти, які попередньо отримали іншу терапію (як "старими" медичними технологіями, так і інноваційними). В той же час, дана публікація містить також показники HR для OS та PFS основної моделі, у яку було включено дослідження, у яких брали участь як найвні пацієнти, так і пацієнти, які попередньо отримали лікування "старими" лікарськими засобами (дакарбазин, темозоломід, фотемустин, карбоплатин, інтерлейкін-2, сорафеніб, інтерферон та цитокін), що є більш релевантно до надання медичної допомоги в Україні. Варто врахувати, що використання показників HR для OS та PFS основного мережевого мета-аналізу, які описано в підпункті 2 пункту 3 Висновку, в активній фармакоеконімічній моделі заявника призведе до зниження показника ICER.

*Одночасне використання закупівельної ціни на дакарбазин та показників HR для OS та PFS основного мережевого мета-аналізу в активній фармакоеконімічній моделі заявника може призвести до зниження показника ICER.*

#### **Аналіз впливу на бюджет**

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету пембролізумабу порівняно з дакарбазином на підставі прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

Відповідно до розрахунків заявника цільова популяція у 2021 році становить 134 пацієнти.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом пембролізумаб, розраховано заявником на підставі даних про загальну кількість випадків захворювання на меланому за даними Національного канцер-реєстру України за 2017-2019 роки, із яких було розраховано частку пацієнтів, які мають IV стадію захворювання, з них - частку осіб, охоплених лікуванням. Враховуючи дані Національного канцер-реєстру України, заявником було розраховано тенденцію приросту показника захворюваності (+3,3% щороку) та побудовано прогноз щорічної кількості нових випадків захворювання на НММ упродовж 2021-2025 років.

*Зазначаємо, що рекомендовано розраховувати прогноз цільової популяції пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленою інтервенцією, на основі якомога більшої кількості ретроспективних даних. Використані заявником ретроспективні дані за 3 попередні роки є недостатніми для розрахунку середніх значень і побудови прогнозу на 6 наступних років, враховуючи, що у відкритому доступі наявні дані Національного канцер-реєстру України за 2014-2019 рр.*

*Також варто зауважити, що було враховано тільки частку пацієнтів, які мають IV стадію захворювання, в той час як пембролізумаб показаний для лікування меланоми як стадії IV, так і стадії III. Зазначаємо, що відповідно до даних Національного канцер-реєстру України, з числа вперше виявлених хворих у 2017 році IV стадію мали 3,2% хворих, III стадію - 4,9% хворих; у 2018 році - 5% та 4,6% хворих відповідно; у 2019 році - 3,6% та 5,1% відповідно. Невключення до розрахунку цільової популяції пацієнтів, які мають III стадію НММ, може знизити кількість пацієнтів, яким показане лікування пембролізумабом. Відповідно, потенційні витрати бюджетних коштів для лікування пацієнтів з НММ можуть бути більшими.*

Припущення, що були використані в аналізі впливу на бюджет, наданому заявником:

Заявником було побудовано 3 сценарії впливу на бюджет:

- Сценарій 1 передбачав, що 100% пацієнтів з НММ протягом найближчих 5 років будуть отримувати дакарбазин. Отже, сценарій 1 відображає поточну ситуацію, коли дакарбазин є найпоширенішою клінічною практикою в лікуванні НММ;

- Сценарій 2 передбачає, що 100% пацієнтів з НММ впродовж найближчих 5 років будуть отримувати пембролізумаб;
- Сценарій 3 упродовж наступних 5 років передбачає поступовий 5%-й перехід з дакарбазину на пембролізумаб.

Зауважуємо, що відповідно до сценарію 3 аналізу впливу на бюджет, наданого заявником, передбачається поступовий 5%-й перехід з терапії дакарбазином на терапію пембролізумабом, що означає те, що на п'ятий рік лише 20% пацієнтів, хворих на НММ, отримуватимуть лікування пембролізумабом, а решта 80% - залишаться на поточній практиці застосування дакарбазину. Заявлені темпи переходу на пембролізумаб можуть спричинити нерівний доступ пацієнтів до забезпечення новим лікарським засобом.

Відповідно до наданої заявником інформації, вплив на показники бюджету порівнюваних інтервенцій було представлено з виокремленням вартості лікарських засобів та представлено у таблицях 3 та 4.

**Таблиця 3.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при порівнянні сценарію 100% застосування дакарбазину із сценарієм 100% застосування пембролізумабу протягом п'яти років з перспективи державного бюджету

	Рік				
	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування пембролізумабом	134	138	143	147	152
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують дакарбазин (сценарій 1 заявника)	134	138	143	147	152
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб (сценарій 1 заявника)	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують дакарбазин (сценарій 2 заявника)	0	0	0	0	0

Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб (сценарій 2 заявника)	134	138	143	147	152
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів</b>					
<b>Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без пембролізумабу, грн (сценарій 1 заявника)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на дакарбазин	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати, пов'язані з лікуванням дакарбазином	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Новий сценарій - витрати у схемі лікування з пембролізумабом, грн (сценарій 2 заявника)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на пембролізумаб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати, пов'язані з лікуванням пембролізумабом	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при порівнянні сценарію 100% застосування дакарбазину із сценарієм 100% застосування пембролізумабу протягом п'яти років з перспективи державного бюджету, використаного заявником, протягом усіх 5 років додатковий вплив на бюджет пембролізумабу порівняно з дакарбазином буде великим, оскільки щороку перевищуватиме 80 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") складатимуть ██████████ грн, а при додаванні пембролізумабу -

█ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від █ грн до █ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу пембролізумаб потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі █ грн.

**Таблиця 4.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при порівнянні сценарію 100% застосування дакарбазину із сценарієм поступового щорічного 5%-го переходу на застосування пембролізумабу з перспективи державного бюджету

	Рік				
	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування пембролізумабом	134	138	143	147	152
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують дакарбазин (сценарій 1 заявника)	134	138	143	147	152
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб (сценарій 1 заявника)	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують дакарбазин (сценарій 3 заявника)	134	131	129	125	122
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб (сценарій 3 заявника)	0	7	14	22	30
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів</b>					



<b>Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без пембролізумабу, грн (сценарій 1 заявника)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на дакарбазин	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати, пов'язані з лікуванням дакарбазином	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Новий сценарій - витрати у схемі лікування з пембролізумабом, грн (сценарій 3 заявника)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на дакарбазин	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати, пов'язані з лікуванням дакарбазином	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на пембролізумаб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати, пов'язані з лікуванням пембролізумабом	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при порівнянні сценарію 100% застосування дакарбазину із сценарієм поступового щорічного 5%-го переходу на застосування пембролізумабу протягом 5 років з перспективи державного бюджету, використаного заявником, додатковий вплив на бюджет пембролізумабу порівняно з дакарбазином у перший рік буде відсутній, оскільки у перший рік усі пацієнти отримуватимуть лікування дакарбазином, протягом другого та третього років - незначним, оскільки вартість не перевищує 22 млн грн, у четвертий рік - помірним, оскільки вартість знаходиться в діапазоні від 22 млн грн до 37 млн грн, у п'ятий рік - середнім, оскільки вартість знаходиться в діапазоні від 37 млн грн до 80 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") складатимуть ██████████ грн, а при додаванні пембролізумабу - ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів

коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу пембролізумаб потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

*Звертаємо увагу на те, що у наданому заявником аналізі впливу на бюджет проведено порівняння сумарних прямих медичних витрат із шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні, в той час як шкала орієнтована на оцінку впливу на бюджет лише лікарського засобу.*

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)**

Дані щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу пембролізумаб заявником в досьє надано коректно. Вибір компаратором дакарбазину є обгрунтованим.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого ЛЗ пембролізумабу в порівнянні з дакарбазином надана з систематичного огляду з мережевим мета-аналізом Franken et al., 2019, в якому результати щодо пембролізумабу (10 мг/кг кожні 2 тижні та 10 мг/кг кожні 3 тижні) наведені з РКД KEYNOTE-006. Ефективність фіксованої дози 200 мг/кг кожні 3 тижні можна вважати такою, що має подібну клінічну ефективність дозуванню 10 мг/кг кожні 3 тижні (на основі даних дослідження KEYNOTE-001).

Порівняльна клінічна ефективність та безпека представлена за даними розширеної мережі мета-аналізу для пацієнтів незалежно від статусу лікування (не отримували спеціального лікування (“наївні”) або отримували спеціальне лікування).

Представлені результати свідчать про статистично значуще покращення виживаності без прогресування захворювання (PFS) та загальної виживаності (OS) у пацієнтів при застосуванні пембролізумабу порівняно з дакарбазином. Автори публікації Franken et al., 2019 не наводять значення p-value, проте перевага пембролізумабу є статистично значуща.

Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ пембролізумаб в досьє представлені аналізом ПР з інструкцій для медичного застосування пембролізумабу і дакарбазину, результатів рандомізованих відкритих клінічних досліджень пембролізумабу (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006), даних реальної клінічної практики.

При розрахунку потреби та в аналізі впливу на бюджет було враховано тільки частку пацієнтів, які мають IV стадію захворювання, хоча досьє подається за одним показанням для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою (що включає пацієнтів як III, так і IV стадії). Дані розділу клінічної ефективності (на основі ММА Franken et al., 2019), містять результати пацієнтів з нерезектабельною меланомою шкіри III та/або IV стадії. При розрахунку потреби та в аналізі впливу на бюджет були враховані лише пацієнти, яким у поточному році був встановлений діагноз злоякісна меланома

шкіри IV стадії, не розраховувався показник поширеності та загальну кількість хворих.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що пембролізумаб має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з дакарбазином, що є коректним. Проте описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та результату аналізу впливу на бюджет.

Невключення до розрахунку цільової популяції пацієнтів, які мають III стадію НММ, знижує кількість пацієнтів, яким показане лікування пембролізумабом. Відповідно, потенційні витрати бюджету для лікування всіх пацієнтів з НММ, що потребують лікування пембролізумабом, можуть бути більшими.

**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 щодо можливості включення заявленого ЛЗ до номенклатур, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

Заявлений ЛЗ пембролізумаб включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ<sup>27</sup> за показанням, що зазначено у досьє.

<sup>27</sup> <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

За результатами проведеної експертизи встановлено, що за даними систематичного огляду з мережевим мета-аналізом (Franken et al., 2019)<sup>28</sup> пембролізумаб має клінічно та статистично значуще поліпшення PFS (виживаність без прогресування) та OS (загальну виживаність) порівняно з дакарбазином у дорослих пацієнтів з НММ. Клінічні переваги застосування пембролізумабу підтверджені як в основному мережевому мета-аналізі (HR за показником PFS становить 0,46 (95% CrI 0,31-0,65) та HR за показником OS становить 0,50 (95% CrI 0,33-0,73) для пембролізумабу порівняно з групою дакарбазину), так і в розширеному мережевому мета-аналізі (HR за показником PFS становить 0,68 (95% CrI 0,48-0,94) та HR за показником OS становить 0,65 (95% CrI 0,45-0,93) для пембролізумабу порівняно з групою дакарбазину).

Пембролізумаб порівняно з дакарбазином мав відносний ризик (RR) виникнення ПР, пов'язаних з лікуванням, 1,04 (95% CrI 0,52-1,87), тобто дещо менш сприятливий, ніж контрольна група дакарбазину, але без статистично значущої різниці.

Результати проведеного аналізу застосування пембролізумабу в реальній клінічній практиці в США, Великій Британії та Словенії є послідовними з результатами застосування пембролізумабу у пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою в умовах РКД.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, пембролізумаб забезпечує додаткові 2,32 LYS та 1,71 QALY порівняно з дакарбазином. З перспективи державного бюджету при терапії пембролізумабом додаткові витрати на один додатково набутий LYS складають ██████████ грн та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. З поєднаної перспективи при терапії пембролізумабом додаткові витрати на один додатково набутий LYS складають ██████████ грн та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Оскільки усі вищезазначені результати ICER перевищують поріг готовності платити для України - 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) та 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн) - такі витрати є неефективними.

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при порівнянні сценарію 100% застосування дакарбазину із сценарієм 100% застосування пембролізумабу протягом п'яти років з перспективи державного бюджету, використаного заявником, протягом усіх 5 років додатковий вплив на бюджет пембролізумабу порівняно з дакарбазином відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні буде великим, оскільки щороку перевищуватиме 80 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") складатимуть ██████████ грн, а при додаванні пембролізумабу - ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу пембролізумаб потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

<sup>28</sup> "A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma", M.G. Franken et al. / European Journal of Cancer 123 (2019) 58e71, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.032>

При порівнянні сценарію 100% застосування дакарбазину із сценарієм поступового щорічного 5%-го переходу на застосування пембролізумабу протягом 5 років з перспективи державного бюджету, використаного заявником, додатковий вплив на бюджет пембролізумабу порівняно з дакарбазином у перший рік буде відсутній, оскільки у перший рік усі пацієнти отримуватимуть лікування дакарбазином, протягом другого та третього років - незначним, оскільки вартість не перевищує 22 млн грн, у четвертий рік - помірним, оскільки вартість знаходиться в діапазоні від 22 млн грн до 37 млн грн, у п'ятий рік - середнім, оскільки вартість знаходиться в діапазоні від 37 млн грн до 80 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") складатимуть [REDACTED] грн, а при додаванні пембролізумабу - [REDACTED] грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу пембролізумаб потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі [REDACTED] грн.

Запропонований заявником поступовий 5%-й перехід з терапії дакарбазином на терапію пембролізумабом означає те, що на п'ятий рік лише 20% пацієнтів, хворих на НММ, отримуватимуть лікування пембролізумабом, а решта 80% - залишаться на поточній практиці застосування дакарбазину. Заявлені темпи переходу на пембролізумаб можуть спричинити нерівний доступ пацієнтів до забезпечення новим лікарським засобом, а невключення до розрахунку цільової популяції пацієнтів, які мають III стадію НММ, занижує кількість пацієнтів, яким показано лікування пембролізумабом.

Отже, застосування пембролізумабу має додану клінічну користь для пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою, проте витрати за заявленою у досє ціною на пембролізумаб є неефективними у порівнянні з дакарбазином.

Рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу пембролізумаб за показанням лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою для зниження ціни до економічно доцільного рівня з можливим подальшим включенням до номенклатури закупівель за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих".

Для досягнення ефективності витрат на рівні порогу готовності платити для України на рівні 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) необхідним є зниження ціни пембролізумабу на [REDACTED]% (відповідно до аналізу "витрати-ефективність" з перспективи держави як платника) або на [REDACTED]% (відповідно до аналізу "витрати-корисність" з перспективи держави як платника) від наданої заявником спеціальної цінової пропозиції, до порогу на рівні 5 ВВП (502 343,20 грн) - на [REDACTED]% (відповідно до аналізу "витрати-ефективність") або на [REDACTED]% (відповідно до аналізу "витрати-корисність").

**5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:**

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