



**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: алектиніб**

*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. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.*

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 30.12.2021.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 30.12.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

АЛЕКЕНЗА® капсули тверді по 150 мг; по 8 капсул твердих у блистері, по 7 блистерів у картонній пачці, по 4 пачки у картонній коробці;

РП UA/16997/01/01 термін дії з 31.10.2018 по 31.10.2023

**Виробник:** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія;

**Заявник:** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

АЛЕКЕНЗА®

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

Алектиніб/Alectinib.

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

1 капсула тверда містить алектинібу 150 мг у формі алектинібу гідрохлориду 161,33 мг;  
*Допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; гідроксипропілцелюлоза; натрію лаурилсульфат; кальцію карбоксиметилцелюлоза; магнію стеарат; оболонка капсули: карагінан; калію хлорид; титану діоксид (E 171); віск карнаубський; крохмаль кукурудзяний; гіпромелоза; друкарська фарба.

**5) форма випуску:**

Капсули тверді.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Дозування: рекомендована доза препарату Алектенза® становить 600 мг (чотири капсули по 150 мг) 2 рази на добу (загальна добова доза становить 1200 мг) під час вживання їжі.

Початкова доза пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом–Пью) становить 450 мг двічі на добу під час вживання їжі (загальна добова доза становить 900 мг).

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

АЛЕКЕНЗА наказ МОЗ №1752 від 18.08.2021, реєстраційне посвідчення: UA/16997/01/01, термін дії з 31.10.2018 по 31.10.2023.

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

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Алектиніб. Код АТХ L01X E36.

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

Лікарський засіб Алектенза® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK (кіназа апластичної лімфоми) - позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ).

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

Лікарський засіб Алектенза® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень.

Лікарський засіб Алектенза® як монотерапія показаний для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень, які раніше отримували кризотиніб.

**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 ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень.

**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)

Алектиніб показаний для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень. Як зазначено у досьє рак трахеї, бронхів та легень (код за МКХ–10 C33-C34.9, D02.1-D02.3, D14.2-D14.3, D38.1) внесений до “Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати” (Версія 1.1, 2018).<sup>2</sup>

У світі рак легені є одним із злякисних новоутворень, що найчастіше зустрічаються. В структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловічого населення в Україні рак легені посідає перше місце. Щорічно в Україні реєструється більше 12 тисяч нових випадків захворювання на рак легені. В середньому шестеро з десяти пацієнтів помирають впродовж року від прогресування захворювання<sup>3,4</sup>.

Згідно бюлетеня Національного канцер-реєстру України загальна кількість випадків захворювання в 2019 році в Україні склала 12 720 випадків<sup>5</sup>. З них 42,2% склали неоперабельні випадки (IV стадія), що становить 5 638. Спеціальним лікуванням охоплено 41,8% первинних хворих, тобто 2 244 хворих, ALK мутація зустрічається у 3,7%<sup>6</sup>, що становить 83 хворих.

Прогноз популяції пацієнтів з раком легені, що мають ALK-мутацію на 2020-2025 рр створено шляхом проведення регресійного аналізу з включенням даних захворюваності на рак легені (за період 2014 - 2019рр): 2020 р. - 82 пацієнти; 2021 р. - 84 пацієнти; 2022 р. - 86 пацієнтів; 2023 р. - 88 пацієнтів; 2024 р. - 90 пацієнтів; 2025 р. - 93 пацієнти.

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 при Вашингтонському університеті у 2019 році за показником втрачених років життя, у зв'язку з непрацездатністю або передчасною смертю (DALY) в Україні рак трахеї, бронхів та легені у всіх вікових категоріях спричинив втрату 451 771 років життя, смертність - 17023 осіб, захворюваність - 20 133, поширеність - 30 170.

## 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 (ЛЗ) вивчалися:

**Популяція (P, population)** – дорослі пацієнти з поширеним ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені, які не отримували раніше лікування.

**Втручання (I, intervention)** – алектиніб 600 мг двічі на день (загальна добова доза становить 1200 мг).

**Компаратор (C, comparator)** – в досьє представлено непряме порівняння з хіміотерапією (пеметрексед + карбоплатин або цисплатин, до 6 циклів лікування, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 тижні або карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, 1 раз в 3 тижні), через спільний лікарський засіб порівняння кризотиніб.

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (Progression-free survival, PFS). Вторинними кінцевими були загальна виживаність (Overall survival, OS) та профіль безпеки.

При обґрунтуванні вибору хіміотерапії в якості компаратора заявник посилається на чинний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак легені, затвердженого наказом МОЗ України

<sup>2</sup>Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати. Версія 1.1. [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України, Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України. 2018. Режим доступу: <https://drive.google.com/file/d/1mz8CBmTwCBxdh2dF889rhtxME6dhFYgd/view> (дата звернення: 03.11.2021). Назва з екрану.

<sup>3</sup> [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_387\\_rak\\_Legeni/2014\\_387%20AKN%20RakLegeni.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_387_rak_Legeni/2014_387%20AKN%20RakLegeni.pdf)

<sup>4</sup> [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_387\\_rak\\_Legeni/2014\\_387%20YKPMR\\_RakLegeni.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_387_rak_Legeni/2014_387%20YKPMR_RakLegeni.pdf)

<sup>5</sup> [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/PDF/leg.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/leg.pdf)

<sup>6</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5563085/>

від наказом МОЗ України від 04.06.2014 №387,<sup>7</sup> відповідно до якого хіміотерапія поширеного НДКРЛ включає комбінацію доцетакселу, гемцитабіну, паклітакселу, вінорельбіну або пеметрекседу (додаткові схеми) та препарату платини (карбоплатин або цисплатин застосовують з урахуванням їх токсичності, ефективності та зручності), найчастіше призначається схема хіміотерапії, що містить пеметрексед та карбоплатин або цисплатин.

Пеметрексед у комбінації з цисплатином в якості першої лінії лікування НДКРЛ рекомендований для терапії першої лінії НДКРЛ відповідно до рекомендацій Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Рак легень».<sup>8</sup> Пеметрексед у комбінації з цисплатином рекомендується як опція для лікування першої лінії пацієнтів з локально розповсюдженим або метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) лише у тому випадку, якщо гістологія пухлини підтверджена як аденокарцинома або крупноклітинна карцинома. Пацієнти, які лікуються пеметрекседом від НДКРЛ, але які не відповідають критеріям, наведеним у вище, повинні мати можливість продовжувати терапію до тих пір, поки вони та їхні клініцисти не вважатимуть за доцільне припинити. Пеметрексед, цисплатин, карбоплатин включені до номенклатури лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуються за напрямами використання бюджетних коштів згідно Наказу МОЗ України від 28.12.2019 № 2711 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуватимуться за напрямами використання бюджетних коштів у 2020 році за бюджетними програмами КПКВК 2301400»).

Як зазначено у досьє першочергово-рекомендовані режими першої лінії терапії ALK-позитивного розповсюдженого НДКРЛ згідно останньої редакції рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) (ver. 4 2021) наступні: алектиніб, бригатиніб, лорлатиніб (відзначено в графі preferred), кризотиніб (з поміткою, що може застосовуватись за деяких обставин). Бригатиніб та кризотиніб зареєстровані в Україні станом на квітень 2021 року, однак бригатиніб не комерціалізований (не доступний для продажу) в Україні станом на квітень 2021. Кризотиніб не включено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак легень, затвердженого наказом МОЗ України від 04.06.2014 №387, не є широко вживаною практикою в Україні. Враховуючи відсутність клінічних досліджень з прямим порівнянням алектинібу та хіміотерапії, кризотиніб обрано в якості спільного компаратора для проведення непрямого порівняння алектинібу та хіміотерапії.

Для подальшого проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності алектинібу та хіміотерапії були відібрані два рандомізовані клінічні дослідження фази III ALEX<sup>9</sup> та PROFILE 1014<sup>10</sup>.

Результати відкритого рандомізованого клінічного дослідження (РКД) фази III **ALEX** у досьє представлено публікацією *T. Mok, et al., 2020 (зріз 30.11.2018)*. Метою дослідження ALEX було порівняння ефективності та безпеки алектинібу з кризотинібом у наївних пацієнтів з розповсюдженим ALK позитивним НДКРЛ. У дослідження було рандомізовано 303 пацієнти (група алектинібу 152 пацієнти та група кризотинібу 151 пацієнт). Пацієнти отримували алектиніб 600 мг двічі на добу або кризотиніб 250 мг двічі на добу до прогресування захворювання, токсичності, відміни або смерті.

Первинними кінцевими точками була PFS за оцінкою дослідників. Вторинними кінцевими точками були PFS хвороби за оцінкою незалежного наглядового комітету, час до прогресування в ЦНС, об'єктивна частота відповіді, OS.

<sup>7</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_387-ykpmr\\_raklegeni.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_387-ykpmr_raklegeni.pdf)

<sup>8</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_387-akn-raklegeni.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_387-akn-raklegeni.pdf)

<sup>9</sup> Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study T Mok, DR Camidge, *Annals of Oncology* Volume 31 - Issue 8 - 2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418886/>

<sup>10</sup> Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok TS. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 1;36(22):2251-2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794. Epub 2018 May 16. PMID: 29768118.

Середня тривалість спостереження за виживаністю (тобто час від рандомізації до останнього спостереження) для PFS, оціненого дослідниками, становила 37,8 місяців (діапазон 0,5-50,7) для алектинібу та 23,0 місяці (діапазон 0,3-49,8) для кризотинібу.

PFS (за оцінкою дослідників) показали значно вищі показники тривалості PFS з алектинібом порівняно з кризотинібом (коефіцієнт ризику (HR) 0,43; 95% CI від 0,32 до 0,58,  $p < 0,001$ ). Медіана PFS 34,8 місяці (95% CI від 17,7 до не досягнуто) для групи алектинібу порівняно з 10,9 місяцями (95% CI від 9,1 до 12,9) для групи кризотинібу.

Дані щодо загальної виживаності були отримані станом на 29.11.2019.

Медіана тривалості спостереження за показником OS: 48,2 місяці (діапазон 0,5-62,7) у групі алектинібу та 23,3 місяці (діапазон 0,3-60,6) у групі кризотинібу.

Медіана OS не була досягнута при застосуванні алектинібу порівняно з 57,4 місяцями при застосуванні кризотинібу (стратифікований HR 0,67, 95% CI від 0,46 до 0,98,  $p = 0,0376$ ). 5-річний показник OS становив 62,5% (95% CI від 54,3 до 70,8) при прийомі алектинібу та 45,5% (95% CI від 33,6 до 57,4) при прийомі кризотинібу. Перевага алектинібу щодо OS спостерігалася у пацієнтів, хто при включенні у дослідження мав метастази у центральній нервовій системі (HR 0,58 (95% CI від 0,34 до 1,00)) та тих, хто їх не мав (HR 0,76 (95% CI від 0,45 до 1,26)).

За даними заявника, за результатами дослідження ALEX продемонстровано кращу ефективність алектинібу у порівнянні з кризотинібом у пацієнтів із ALK-позитивним поширеним НДКРЛ, які не отримували попередню терапію.

Як зазначено у досьє, враховуючи те, що метастази в мозок є частим проявом дисемінації ALK-позитивного НДКРЛ, що викликає відповідні симптоми у пацієнтів (втома, головні болі та депресія), хіміотерапевтичні препарати, так само як і кризотиніб, обмежені у здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр, тому в більшості випадків місцем прогресування захворювання є ЦНС. Наявність метастазів в мозок вважається найгіршим прогностичним фактором. На відміну від кризотинібу, алектиніб, який відноситься до інгібіторів ALK наступного покоління, має більшу здатність до проникнення через гематоенцефалічний бар'єр та значно затримує прогресування захворювання в ЦНС у пацієнтів із первинними метастазами у ЦНС. 12-місячна сукупна частота прогресування в ЦНС становила 9,4% у групі алектинібу порівняно з 41,4% у групі кризотинібу. Випадки прогресування в ЦНС спостерігали у 12% пацієнтів у групі алектинібу порівняно з 45% пацієнтів у групі кризотинібу. У пацієнтів із метастазами в ЦНС медіана виживаності без прогресування становила 27,7 місяців у групі алектинібу порівняно з 7,4 місяцями у групі кризотинібу. У 38% пацієнтів у групі алектинібу спостерігали повну відповідь у ЦНС порівняно з 5% у групі кризотинібу.

Результати відкритого рандомізованого клінічного дослідження (РКД) фази III **PROFILE 1014** представлене у досьє публікацією *Solomon BJ, et al., 2018 (зріз 30.11.2016)*. Метою дослідження було вивчення ефективності, безпеки кризотинібу порівняно з хіміотерапією (пеметрексед/цисплатин, пеметрексед/карбоплатин) у пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ, які не отримували попередню терапію. У дослідження було рандомізовано 343 пацієнти (група кризотинібу 172 особи та група хіміотерапії 171 особа). Пацієнти отримували кризотиніб 250 мг двічі на добу або пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 тижні або карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, 1 раз в 3 тижні максимум протягом 6 циклів.

Первинними кінцевими точками була PFS за оцінкою незалежного наглядового комітету. Вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді (ORR), OS, безпека та результати, що повідомлялися пацієнтами.

Остаточний аналіз OS проводили за даними, зібраними станом на дату останнього візиту пацієнта (30 листопада 2016 р.), коли усі пацієнти назавжди припинили лікування. Найпоширенішою причиною припинення дослідження в обох групах лікування було

завершення дослідження (крізотиніб 47,1 %; хіміотерапія 40,4 %). Завершення дослідження відноситься до пацієнтів, які все ще проходили лікування або за виживаністю яких спостерігали після закінчення 36-місячного періоду спостереження, визначеного протоколом. У групі кризотинібу помер 71 пацієнт (41,3%), та 81 пацієнт (47,4%) у групі хіміотерапії.

PFS: 10,9 місяців для групи кризотинібу у порівнянні з 7,0 місяцями для групи хіміотерапії (HR 0,45; 95% CI від 0,35 до 0,6,  $p < 0,001$ ).

OS: не досягнуто (від 45,5 до не досягнуто) місяців для групи кризотинібу у порівнянні з 47,5 (від 32,2 до не досягнуто) місяцями для групи хіміотерапії (HR 0,76, 95% CI від 0,55 до 1,05,  $p < 0,0489$ ). Частота об'єктивної відповіді 74% в групі кризотинібу у порівнянні з 45% в групі хіміотерапії ( $p < 0,0001$ ).

В клінічній частині досьє заявником представлено непряме порівняння алектинібу та хіміотерапії у вигляді таблиці співставлення.

Таблиця 1. Дані досліджень PROFILE 1014 та ALEX у першій лінії терапії ALK-позитивного поширеного недрібноклітинного раку легень

Характеристика	PROFILE 1014	ALEX
Дизайн	Фаза III	Фаза III
Пацієнти	343: 172/171	303: 152/151
Вік	52 (22–76)	54 (18–91)
Чоловіки	131: 68/63	132: 64/68
Препарат дослідження	Кризотиніб 250 мг двічі на день	Алектиніб 600 мг двічі на день
Контрольна група (порівняння)	Хіміотерапія: Пеметрексед 500 mg/m <sup>2</sup> з цисплатином 75 mg/m <sup>2</sup> або карбоплатином 400 мг/м <sup>2</sup> поверхні тіла, 1 раз в 3 тижні.	Кризотиніб 250 мг двічі на день
PFS	10,9 місяців порівняно з 7,0 місяцями HR 0,45 (95%, CI від 0,35 до 0,6) $p < 0,001$	PFS не досягнута порівняно з 10,9 місяцями HR 0,47 (95%, CI від 0,34 до 0,65) $p < 0,001$
PFS фінальні дані	HR 0,45 (95%, CI від 0,35 до 0,60)	HR 0,43 (95%, CI від 0,32 до 0,58), $p < 0,001$
OS первинні дані	HR 0,82 (95%, CI від 0,54 до 1,26) $p = 0,36$	HR 0,76 (95%, CI від 0,48 до 1,20) $p = 0,24$
OS фінальні дані	HR 0,76 (95%, CI від 0,55 до 1,05) станом на 30.11.2016	HR 0,67 (95%, CI від 0,46 до 0,98) $p = 0,0376$

Під час проведення експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ проведений додатковий пошук, за результатами якого не знайдено публікацій та результатів прямого порівняння алектинібу та хіміотерапії для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ. У зв'язку з відсутністю досліджень з прямим порівнянням алектинібу та хіміотерапії для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявником було відібрано 2 РКД фази III ALEX та PROFILE 1014 (основні дані цих досліджень

є однорідними та узгодженими) з використанням методики непрямого порівняння через спільний компаратор кризотиніб. Заявник навів базові характеристики груп пацієнтів, за якими (вік, стать, тривалість дослідження) групи виглядають співставними, проте статистична оцінка не наведені. Слід зазначити, що непряме порівняння зроблене виключно у вигляді описової частини, статистично не оформлене.

До фармакоеконімічного аналізу обрані дані первинного аналізу медіани PFS з публікації S. Peters, et al., 2017 (зріз на 09.02.2017 р.). Середня тривалість спостереження становила 18,6 місяця (діапазон 0,5–29,0) для пацієнтів, які отримували алектиніб, та 17,6 місяця (діапазон 0,3–27) для пацієнтів, які отримували кризотиніб. PFS (за оцінкою дослідників) була подовженою при застосуванні алектинібу порівняно з кризотинібом у (стратифікований HR 0,47 (95%, CI від 0,34 до 0,65)  $p < 0,001$ ).

На момент зрізу даних медіана PFS при застосуванні алектинібу досягнута не була (95% CI від 17,7 місяців до не оцінюється) порівняно з 11,1 місяцями (95% CI від 9,1 до 13,1) з кризотинібом, при цьому HR коефіцієнт ризику прогресування хвороби або смерті становив 0,47 (95%, CI від 0,34 до 0,65,  $p < 0,001$ ) при лікуванні алектинібом, що на 23% знижує ризик прогресування хвороби або смерті порівняно з кризотинібом, хоча остаточні дані PFS становлять 34,8 місяців та HR 0,43 (95% CI від 0,32 до 0,58), що демонструє переваги алектинібу у зниженні ризику прогресування захворювання або смерті на 27%.

У пацієнтів, які мали метастази в ЦНС при зарахуванні у клінічне дослідження, медіана PFS становила 25,4 місяця (95% CI 9,2 до не оцінюється) у групі алектинібу ( $n = 64$ ) і 7,4 місяця (95% CI 6,6-9,6) у групі кризотинібу ( $n = 58$ ) (HR 0,37, 95 % CI 0,23-0,58). У пацієнтів без метастазів у ЦНС медіана PFS становила 38,6 місяців (95% CI 22,4 до не оцінюється) для алектинібу і 14,8 місяців (95% CI 10,8-20,3) для кризотинібу (HR 0,94 % CI 0,31-0,68).

На момент останнього зрізу даних у 84 пацієнтів з групи алектинібу та 114 з групи кризотинібу спостерігалось прогресування захворювання, послідовно системна протипухлинна терапія була призначена 51 (60,7%) пацієнту з групи алектинібу (найбільш часто призначували ALK інгібітори тирозинкінази (TKI) включали кризотиніб (13,1%), лорлатиніб (13,1%), бригатиніб (9,5%) та церитиніб (8,3%)) та 72 (63,2%) пацієнтам з групи кризотинібу (церитиніб (21,1%), алектиніб (21,1%), бригатиніб (9,6%) и лорлатиніб (8,8%)).

В дослідженні PROFILE 1014 продемонстровано покращення показника PFS (10,9 місяців у порівнянні з 7,0 місяцями; HR 0,45, 95% CI від 0,35 до 0,60,  $p < 0,001$ ) при застосуванні кризотинібу у порівнянні з хіміотерапією при лікуванні ALK-позитивному НДКРЛ, слід зауважити, що у досьє в даних щодо HR для OS (HR-0,76, 95% CI від 0,55 до 1,05,  $p = 0,0489$ ; від 45,8 місяців до НД з 47,5 місяцями (від 32,2 до НД)) надано показник  $p$ -value, а саме - 0,0489, хоча в публікації Solomon BJ, et al., 2018  $p$ -value - 0,0978, але за даними ClinicalTrials.gov показник  $p$ -value (одностороннього логарифмічного рангового тесту, стратифікованого за ECOG PS, расовій приналежності та метастазами у мозок) - 0,0489. В цілому 92 (53,5%) пацієнта в групі кризотинібу та 148 (86,5%) пацієнтів в групі хіміотерапії отримували щонайменше одне системне протипухлинне лікування після досліджуваного лікування. З пацієнтів в групі хіміотерапії 144 (84,2%) отримували кризотиніб, 1 (0,6%) отримував церитиніб та 3 (1,8%) отримували лікування інгібіторами кінази ALK.

Під час проведення фахової експертизи досьє ЛЗ алектиніб уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних проведена оцінка методологічної якості заявлених публікацій S. Peters, et al., 2017, T. Mok, et al., 2020 (дослідження ALEX) та Solomon BJ, et al., 2018 (дослідження PROFILE 1014) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ ЛЗ.

В дослідженні ALEX, PROFILE 1014 вивчалось чітко визначене клінічне питання (лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ, які раніше не отримували попередню терапію). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1, рандомізацію було стратифіковано відповідно до показника загального стану за шкалою

ECOG (0 - 1 або 2), раси (азіати, неазіати) і відсутності чи наявності метастазів у ЦНС на момент залучення до дослідження. Засліплення пацієнтів та дослідників не проводилося. Базові характеристики пацієнтів були добре схожими. У обраних дослідженнях детально визначені дозування, спосіб введення, частота введення, тривалість лікування для досліджуваного ЛЗ та компаратора. Інформація щодо супутньої терапії у пацієнтів при прийомі досліджуваного ЛЗ та компаратора відсутня. Статистична потужність досліджень та розмір вибірки в обраному дослідженні розраховувалась. З дослідження ALEX вийшли до його завершення 11% пацієнтів, в дослідженні PROFILE 1014 вийшли до його завершення 18% пацієнтів від загальної кількості включених в дослідження. Результати дослідження представлені за всіма визначеними кінцевими точками, а саме PFS та OS.

Отже, за результатами непрямого порівняння клінічної ефективності алектинібу з хіміотерапією у дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ показник PFS (кінцеві дані) дорівнює 34,8 місяців у групі алектинібу та 7 місяців у групі хіміотерапії.

За даними щодо OS дослідження PROFILE 1014 різниця між групою кризотинібу та хіміотерапією не є статистично значущою (HR 0,76 (95%, CI від 0,55 до 1,05) зріз на 30.11.2016), на відміну від результатів дослідження ALEX (HR 0,67 (95%, CI від 0,46 до 0,98)  $p=0,0376$ ).

Відсоток пацієнтів, що досягли 4 та 5 річної виживаності в групі алектинібу складає 65,3% та 62,5% відповідно, в групі хіміотерапії відсоток пацієнтів, що досягли 4 річної виживаності складає 49,1%.

Звертаємо увагу, що в показанні для медичного застосування, за яким подано досє для проведення державної ОМТ, зазначено “Алектиніб як монотерапія показаний як препарат першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень”, тобто для лікування пацієнтів з місцевопоширеним та метастатичним НДКРЛ, що відповідає IIIB та IV стадії захворювання (за TNM). Але у описі цільової популяції та у фармакономічних розрахунках популяцію зужено лише для лікування пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ з IV стадією.

Щодо результатів аналізу безпеки заявленого ЛЗ алектинібу у досє дані вилучені з публікації T Mok et al., 2020 (дослідження ALEX) та з публікації Solomon BJ et al., 2018 (дослідження PROFILE 1014) та представлене непряме порівняння алектинібу та хіміотерапії у вигляді таблиці співставлення.

Таблиця 2. Найбільш часті побічні реакції від 3 – 5 ступеню, про які повідомляється в ALEX та PROFILE 1014

Побічні реакції	Алектиніб ALEX (n = 152)		Кризотиніб ALEX (n = 151)		Кризотиніб PROFILE 1014 (n = 171)		Хіміотерапія PROFILE 1014 (n=169)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Підвищення АЛТ	7	5%	22	15%	24	14%	4	2%
Анемія	7	5%	1	1%	0	0%	15	9%
Астенія	1	1%	0	0%	0	0%	2	1%
Підвищення рівня білірубіну	3	2%	0	0%	0	0%	0	0%
Діарея	1	1%	3	2%	4	2%	1	1%



Слабкість	1	1%	0	0%	5	3%	4	2%
Нудота	1	1%	5	3%	2	1%	3	2%
Нейтропенія	0	0%	8	5%	19	11%	26	15%
Периферичний набряк	0	0%	1	1%	1	1%	1	1%
Реакція фоточутливості	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%
Тромбоцитопенія	1	1%	0	0%	0	0%	11	7%
Пірексія	0	0%	1	1%	0	0%	1	1%
Блювання	0	0%	5	3%	3	2%	5	3%
Збільшення ваги	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%

Середня тривалість досліджуваного лікування алектинібом складала 28,1 місяці, а кризотинібом 10,8 місяців. За результатами дослідження **ALEX** побічними ефектами, які розвинулись частіше на 5% або більше при застосуванні алектинібів порівняно з кризотинібом, були анемія (20% порівняно з 5%), біль у м'язах (16% порівняно з 2%), підвищення рівня білірубіну (15% порівняно з 1%), збільшення ваги (10% порівняно з 0%), м'язово-скелетний біль (7% порівняно з 2%) і реакції фоточутливості (5% порівняно з 0%). Побічними ефектами, що частіше траплялись у групі кризотинібів, були нудота (48% порівняно з 14% у групі алектинібів), діарея (45% порівняно з 12%) і блювання (38% порівняно з 7%).

Побічні ефекти 3-5-го ступенів тяжкості розвинулись у 41% пацієнтів групи алектинібів та у 50% пацієнтів групи кризотинібів. Найпоширенішими побічними ефектами 3-5-го ступенів тяжкості в обох групах були відхилення лабораторних показників.

Серйозні побічні ефекти спостерігали у 28% пацієнтів групи алектинібів та у 29% пацієнтів, які отримували кризотиніб. У групі лікування кризотинібом було зареєстровано два випадки смерті, які дослідники вважали пов'язаними із досліджуваним лікуванням, у групі алектинібів не було зареєстровано жодного смертельного випадку.

Побічні ефекти, що призвели до зменшення дози, перерви або припинення лікування, спостерігали відповідно у 16%, 19% та 11% пацієнтів групи алектинібів і відповідно у 21%, 25% і 13% пацієнтів групи кризотинібів.

Результати безпеки при прийомі хіміотерапії пеметрексед + цисплатин\карбоплатин для першої лінії лікування метастатичного ALK-позитивного НДКРЛ у досє були представлені з дослідження **PROFILE 1014**.

Середня тривалість досліджуваного лікування - до останньої дози (включно з розривами в дозуванні) - становили 14,7 місяців (діапазон від 0,4 до 63,5 місяців) з кризотинібом та 4,1 місяця (від 0,7 до 6,2 місяців) з хіміотерапією, де було дозволено максимум шість циклів. Зменшення принаймні на одну дозу відбулося у 68 пацієнтів (39,8%) в групі кризотинібів та у 21 пацієнта (12,4%) у групі хіміотерапії. Загальні побічні явища, які розвинулись частіше на 5% у групі кризотинібів, ніж у групі хіміотерапії, були наступні: розлад зору (виникає у 71% пацієнтів), діарея (у 61%) та набряки (у 49%); та події, для яких частота була на 5% вищою у групі хіміотерапії, ніж у кризотинібів були втома (зустрічається у 38% пацієнтів), анемія (у 32%) та нейтропенія (у 30%). Побічні ефекти з будь-якої причини, що були пов'язані з припиненням лікування, відбулися у 12% хворих групи кризотинібів та 14% групи хіміотерапії.

Під час остаточного аналізу OS, найпоширеніші побічні реакції у групі кризотинібів були - порушення зору (73%), діарея (66%) та нудота (59%); найпоширеніші побічні явища з

усіх причин у групі хіміотерапії були: нудота (58%), втома (39%) та блювота (36%). Найбільш поширеними причинами побічних ефектів 3 або 4 ступеня в у групі кризотинібу були: нейтропенія (15%), підвищений рівень трансаміназ (14%) та легенева емболія (8%). Найпоширеніші побічні явища 3 або 4 ступеня в групі хіміотерапії: нейтропенія (15%), анемія (10%), легенева емболія (7%) та тромбоцитопенія (7%).

Заявником також наданий лист з Національного Інституту Раку щодо переліку побічних реакцій, які можуть виникати на фоні терапії ALK-позитивного НДКРЛ алектинібом, кризотинібом або хіміотерапією (пеметрексед+цисплатин/карбоплатин). Загалом з реального досвіду клінічних експертів терапія алектинібом та кризотинібом добре переносилась, проліковані пацієнти не мали побічних реакцій. При застосуванні хіміотерапії за схемою пеметрексед+цисплатин/карбоплатин серед побічних ускладнень частіше спостерігається гематологічна токсичність (нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія), підвищення рівня печінкових трансаміназ, блювання.

У досє представлений перелік чинних міжнародних та вітчизняних клінічних рекомендацій, настанов щодо ведення пацієнтів з раком легені.

**1) Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) Недрібноклітинний рак легень (Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version, version 5.2021)<sup>11</sup>.**

Для хворих на недрібноклітинний розповсюджений рак легень з виявленою ALK мутацією як перша лінія лікування рекомендовано:

- Перша рекомендація - алектиніб або бригаиніб або лорлатиніб;
- Додаткова рекомендація - церитиніб;
- В деяких випадках - кризотиніб.

**2) Метастатичний недрібноклітинний рак легень: Настанови з клінічної практики Європейського товариства з медичної онкології (Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice, Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018)<sup>12</sup>.**

Лікування першої лінії ALK-позитивного НДКРЛ:

- Пацієнти з ALK-позитивним НДКРЛ повинні отримувати ALK (TKI) першої лінії, включаючи кризотиніб (I,A; оцінка ESMO-MBCS v 1.1: 4), церитиніб (I,B; оцінка ESMO-MCBS v 1.1: 4), алектиніб (I,A) або бригаиніб (I,B; не схвалено ЕМА).

- Алектиніб асоціюється з тривалішим PFS і меншою токсичністю, ніж кризотиніб, і проявляє активність проти ураження ЦНС у пацієнтів, які раніше не отримували лікування ALK-позитивним НДКРЛ (I,A);

- У пацієнтів із ураженням ЦНС ефективним є застосування ALK TKI на першій лінії терапії, рекомендовано алектиніб (III,A), бригаиніб (III,B) або церитиніб (IV,B). Церитиніб є кращою стратегією лікування, ніж хіміотерапія (I,B) і, ймовірно, кризотиніб (IV,B); алектиніб є кращим варіантом лікування, ніж кризотиніб (I,A); бригаиніб є кращим варіантом лікування, ніж кризотиніб (I,B; не схвалено ЕМА);

- У пацієнтів із ALK-позитивним НДКРЛ з локалізованим віддаленим прогресуванням та постійним системним контролем можна розглянути продовження лікування ALK TKI у поєднанні з місцевим лікуванням прогресуючих метастатичних ділянок (III,B).

**3) У чинному 13 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 22.04.2021 №792<sup>13</sup> алектиніб відсутній.**

**4) Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак легені, затверджений наказом**

<sup>11</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

<sup>12</sup> <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>

<sup>13</sup> <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

МОЗ України від 04.06.2014 №387<sup>14</sup> алектиніб відсутній (на час затвердження протоколу не був зареєстрований в Україні).

#### 4.3.1.3. Хіміотерапія

Хіміотерапія проводиться хворим з III або IV стадією НДКРЛ і задовільним загальним станом здоров'я (за шкалою ECOG 0, 1 або за Карновським 80-100 балів). Хіміотерапія занедбаного НДКРЛ включає комбінацію доцетакселу, гемцитабіну, паклітакселу або вінорельбіну та препарату платини (карбоплатин або цисплатин застосовують з урахуванням їх токсичності, ефективності та зручності). Пацієнтам, які не можуть витримати комбінації з платиною, можна запропонувати хіміотерапію з одним препаратом третьої лінії. Монотерапію з доцетакселом слід розглядати, якщо лікування другої лінії підходить для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ, у яких розвинувся рецидив після попередньої хіміотерапії. Ерлотиніб або гефітиніб застосовується в терапії першої лінії у пацієнтів з активуючими мутаціями гену рецепторів епідермального фактора росту (РЕФР).

*Звертаємо увагу, що станом на час підготовки висновку ведеться робота мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Рак легень» відповідно до наказу МОЗ від 18.08.2020 року N 1908.*

**5) Настанова DUODECIM** на засадах доказової медицини. Настанова 00131. Рак легень 2017<sup>15</sup>.

При поширеному захворюванні (50–60%), терапією першої лінії є хіміотерапія з комбінацією двох цитотоксичних агентів. Якщо захворювання знову починає прогресувати з часом, може бути призначена хіміотерапія другої лінії пацієнтам, які знаходяться в задовільному стані. Певним пацієнтам призначають імунотерапевтичне лікування. Багато зусиль докладається для дослідження впливу імунотерапії на лікування раку легень. Пацієнтам з поширеним пухлинним процесом з виявленою мутацією гену EGFR або транслокацією гена ALK можна призначати молекулярно-таргетні лікарські засоби (інгібітори EGFR, інгібітори ALK). Проте, на сьогодні не існує точного способу лікування поширеного раку легень.

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

З урахуванням спеціальної цінової пропозиції від заявника значення інкрементального показника ефективності витрат ICER для алектинібу у порівнянні з хіміотерапією для застосування у якості монотерапії як препарату першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень в Україні становить:

■ грн за рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY);  
■ грн за доданий рік життя (LYG).

*Значення інкрементального показника ефективності витрат ICER для алектинібу у порівнянні з хіміотерапією перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України, що є рекомендованим 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 (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>16</sup>.*

*Показники ICER розраховувалися, виходячи з конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб алектиніб ■ грн за 1 упаковку капсул твердих по 150 мг алектинібу №224, що є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України № 1833 від 20.08.2019 оптово-відпускну ціну на ■%.*

<sup>14</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_387-ykpmr\\_raklegeni.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_387-ykpmr_raklegeni.pdf)

<sup>15</sup> <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3032>

<sup>16</sup> <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

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

Ефективність витрат алектинібу була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-корисність (cost-utility), в яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування алектинібу.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” та “витрати-користь” заявник обґрунтував тим, що алектиніб має клінічні переваги у порівнянні з хіміотерапією та кризотинібом, що підтверджується даними клінічного дослідження III фази ALEX (Peters et al., 2017)<sup>17</sup> та міжнародного рандомізованого дослідження PROFILE 1014 (Solomon et al., 2015)<sup>18</sup>. За даними самостійно проведеного заявником непрямого порівняння із використанням даних із вищезазначених досліджень було встановлено, що застосування алектинібу порівняно з хіміотерапією для пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень забезпечує покращення показників загальної виживаності та виживаності без прогресування.

Розрахунок ефективності витрат базуються на моделі марківського ланцюга з циклами тривалістю 1 тиждень та часовим горизонтом 30 років. Кількість циклів в моделі становить 1565. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 3 стани здоров'я для обох груп дослідження: “перед прогресуванням”; “прогресування хвороби” та “смерть”. В модель було включено лише прямі витрати (зокрема, витрати на лікарські засоби та їх введення та витрати на лікування побічних реакцій). Прямі немедичні та непрямі витрати не було включено.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати фармакоекономічного аналізу алектинібу за даними заявника

№	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: алектиніб Компаратор: 1) хіміотерапія (пеметрексед+цисплатин/карбоплатин) через непряме порівняння з кризотинібом; 2) кризотиніб. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти, з поширеним ALK-позитивним недрібноклітинним раком легень, які раніше не отримували лікування. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника. Часовий горизонт моделювання 30 років, враховуючи що початковий середній вік когорти становив 55,05 років. Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%. Дані щодо ефективності та безпеки:

<sup>17</sup>Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-838. doi:10.1056/NEJMoa1704795

<sup>18</sup>Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2015 Oct 15;373(16):1582]. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1408440

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- дослідження ALEX (Peters et al., 2017)<sup>19</sup> - порівняння алектинібу з кризотинібом;</li> <li>- дослідження PROFILE 1014 (Solomon et al., 2015)<sup>20</sup> - порівняння кризотинібу з хіміотерапією.</li> </ul> <p>Дані щодо корисності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- дослідження ALEX (Carlson et al., 2018)<sup>21</sup> - для пацієнтів, яким призначався алектиніб та кризотиніб;</li> <li>- дослідження PROFILE 1007 (Blackhall et al., 2015)<sup>22</sup> - для пацієнтів, яким призначалась хіміотерапія.</li> </ul> <p>Показники користі, що залежать від віку (general population utilities) - Ara R, Brazier JE, 2010<sup>23</sup>.</p> <p>Результати лікування у порівнянні з хіміотерапією:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1,59 QALY для хіміотерапії і 3,76 QALY для алектинібу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 2,17 QALY.</li> <li>2) 2,98 LYG для хіміотерапії і 5,97 LYG для алектинібу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 3 LYG.</li> </ol> <p>Результати лікування у порівнянні з кризотинібом (альтернативний сценарій):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1,90 QALY для кризотинібу і 3,76 QALY для алектинібу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,86 QALY.</li> <li>2) 3,16 LYG для кризотинібу і 5,97 LYG для алектинібу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 2,82 LYG.</li> </ol>
3	Розрахунок витрат	<p>Витрати на алектиніб розраховано на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника.</p> <p>Витрати на хіміотерапевтичні лікарські засоби (пеметрексед+цисплатин/карбоплатин) розраховано заявником шляхом вибору торговельних назв відповідних лікарських засобів, що мали найменшу ціну у реєстрі оптово-відпускних цін МОЗ України станом на 20.12.2021, оскільки виділити питому вагу упаковок ЛЗ, що використано для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень неможливо.</p> <p>Витрати на кризотиніб - за даними системи дослідження ринку «PharmXplorer» компанії Proxima Research (ціна упаковки лікарського засобу дозуванням 250 мг №60 у аптечному сегменті за 2020 рік).</p> <p>Витрати на один рік лікування на 1 пацієнта:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- алектиніб: ██████ грн</li> <li>- хіміотерапія (пеметрексед+цисплатин/карбоплатин): ██████ грн</li> <li>- кризотиніб: ██████ грн</li> </ul> <p>Категорії витрат, що включені у модель</p> <p>Прямі медичні витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Витрати на лікарські засоби (алектиніб, пеметрексед, карбоплатин, цисплатин і кризотиніб)</li> <li>● Витрати на додаткові/супутні лікарські засоби та/або медичні вироби (лише для хіміотерапії)</li> </ul>

<sup>19</sup>Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-838. doi:10.1056/NEJMoa1704795

<sup>20</sup>Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2015 Oct 15;373(16):1582]. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1408440

<sup>21</sup>Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, Wong W. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Pharmacoeconomics. 2018;36(4):495-504. doi:10.1007/s40273-018-0625-6

<sup>22</sup>Blackhall F, Kim DW, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [published correction appears in J Thorac Oncol. 2015 Nov;10(11):1657]. J Thorac Oncol. 2014;9(11):1625-1633. doi:10.1097/JTO.0000000000000318

<sup>23</sup>Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Витрати на введення лікарського засобу (лише для хіміотерапії)</li> <li>• Витрати на лікування побічних реакцій</li> <li>• Витрати на підтримуючу терапію після прогресування захворювання</li> </ul> <p>Призначення алектинібу передбачає проведення тестування на ALK-мутацію, яке, за даними заявника, буде забезпечуватись за рахунок компанії, тому дана категорія витрат не враховувалась у фармакоеконімічному аналізі та у аналізі впливу на показники бюджету.</p> <p>Результат моделювання:          Сумарні витрати на алектиніб на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн          Сумарні витрати на хіміотерапію на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн          Різниця витрат, порівняно з хіміотерапією: ██████████ грн</p> <p>Сумарні витрати на кризотиніб на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн          Різниця витрат, порівняно з кризотинібом: ██████████ грн</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER для алектинібу у порівнянні з хіміотерапією:          ██████████ грн/QALY          ██████████ грн/LYG</p> <p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER для алектинібу у порівнянні з кризотинібом:          ██████████ грн/QALY          ██████████ грн/LYG</p> <p>Аналіз чутливості          У моделі представлено однофакторний аналіз чутливості результатів показника ICER/QALY для алектинібу у порівнянні з хіміотерапією при зміні вхідних параметрів.          Найбільший вплив на значення ICER має HR OS для хіміотерапії, наступними параметрами за силою впливу є ціна алектинібу та корисність для стану виживаності без прогресії для алектинібу.          При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER у порівнянні з хіміотерапією знаходився в межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY.</p>
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Розрахунки у фармакоеконімічній моделі були проведені з припущенням, що початковий вік когорти, включеної в модель, дорівнював 55,05 років, середня вага складала 66,6 кг, а середній зріст - 164,7 см.</li> <li>- Основне джерело невизначеності в моделі пов'язане з даними щодо загальної виживаності. Дані щодо загальної виживаності, отримані з дослідження ALEX, не є остаточними, і їх екстраполяцію слід інтерпретувати з обережністю. Одним з основних джерел невизначеності є лікування після прогресування після невдачі лікування першої лінії, оскільки це може вплинути на показник OS для кожного лікування.</li> </ul>

Отже, за даними заявника алектиніб забезпечує додаткові 3 LYG та 2,17 QALY порівняно із хіміотерапією. При застосуванні алектинібу додаткові витрати на один додатково

набутий LYG складають ██████ грн та ██████ грн за один додатково набутий QALY, що перевищує рекомендований поріг готовності платити для України.

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

1. При розрахунку витрат на лікування побічних реакцій заявником було зазначено, що у розрахунки були включені всі побічні реакції 3-го та 4-го ступеню тяжкості. У модель було включено наступні побічні реакції: анемія, діарея, гіпербілірубінемія, нейтропенія та блювання, проте у розділі безпеки досьє наведено найбільш часті побічні реакції 3-5 ступеню, про які повідомляється в ALEX та PROFILE 1014, що включають більше побічних реакцій, ніж використано у розрахунках. Зокрема, у моделі не враховано, наприклад, витрати на лікування периферичного набряку, тромбоцитопенії та пірексії. Також зазначаємо, що в аналіз ефективності витрат було включено показник некорисності лише для анемії, в той час як в досьє надано показники некорисності для всіх вищеперелічених побічних реакцій за даними публікації Nafees et al., 2008<sup>24</sup>.

2. Показники корисності для хіміотерапії наведені за даними дослідження PROFILE 1007 (Blackhall et al., 2015)<sup>25</sup>, у якому розглядалось лікування **раніше лікованих** пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень, хоча цільовою популяцією, визначеною в досьє, є дорослі пацієнти, з поширеним ALK-позитивним недрібноклітинним раком легень, **які раніше не отримували лікування**.

3. При проведенні розрахунків у фармакоекономічній моделі для лікарського засобу пемтрексед, що використовується у схемі хіміотерапії, було використано найнижчу оптово-відпускну ціну з реєстру, проте за даними державних закупівель ціна на даний лікарський засіб є нижчою від 5 до 10 разів, залежно від дозування, що призводить до збільшення показника ICER.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Однак його значення перевищує 5 ВВП, що відповідає рівню неефективних витрат.

#### **Аналіз впливу на бюджет**

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету алектинібу порівняно з хіміотерапією на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом алектиніб, розраховано на підставі даних щодо загальної захворюваності на злоякісні новоутворення трахеї, бронхів, легень, із яких було розраховано кількість пацієнтів із неоперабельними випадками (IV стадія), частка яких за даними Національного канцер-реєстру станом на 2019 рік становить 42,2%<sup>26</sup>, кількість пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням, та частку пацієнтів з ALK-мутацією, яка становить 3,7% за даними Tfayli et al., 2017<sup>27</sup>. Із когорти пацієнтів було виключено осіб, що спрогресували, за даними показників виживаності без прогресії із дослідження ALEX (Mok et al., 2020)<sup>28</sup>.

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

Для прогнозування кількості пацієнтів на 2020-2025 роки заявником було використано ретроспективні дані Національного канцер-реєстру України щодо захворюваності на рак

<sup>24</sup>Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:84. Published 2008 Oct 21. doi:10.1186/1477-7525-6-84

<sup>25</sup>Blackhall F, Kim DW, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [published correction appears in J Thorac Oncol. 2015 Nov;10(11):1657]. J Thorac Oncol. 2014;9(11):1625-1633. doi:10.1097/JTO.0000000000000318

<sup>26</sup>[http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/PDF/leg.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/leg.pdf)

<sup>27</sup>Tfayli A, Rafei H, Mina A, et al. Prevalence of EGFR and ALK Mutations in Lung Adenocarcinomas in the Levant Area - a Prospective Analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(1):107-114. Published 2017 Jan 1. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.107

<sup>28</sup>Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol. 2020;31(8):1056-1064. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478

легені за 6 попередніх років (2014-2019 рр). Заявником зазначено, що використання даних попередніх періодів (до 2014 р.) унеможливило отримання коректного прогнозу захворюваності, оскільки ці дані включають дані Донецької, Луганської областей, АР Крим та м. Севастополь.

Заявником для розрахунку когорти пацієнтів було використано дані стосовно частки пацієнтів з IV стадією захворювання за даними Національного канцер-реєстру станом на 2019 рік, проте заявлена у досьє когорта - дорослі пацієнти з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень. З огляду на те, що поширений рак легень охоплює як стадію IIIb, так і IV стадію захворювання, когорта пацієнтів, що потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, потенційно може бути більшою. Відповідно потенційні витрати бюджетних коштів для лікування пацієнтів з раком легень зі стадіями IIIb та IV можуть бути більшими.

Заявником зроблено припущення, що всім пацієнтам, було проведено тестування на ALK-мутацію до початку терапії, і вся когорта має ALK-позитивний статус. Враховуючи, що визначення ALK-мутації не є рутинною практикою діагностики раку легень, ТОВ "РОШ Україна", як соціально відповідальна компанія, зобов'язується забезпечити необхідною кількістю високоспецифічних імуногістохімічних тестів, валідованих FDA, на визначення ALK-мутації у пацієнтів на безоплатній основі, що дасть можливість зекономити державні кошти.

Потрібно звернути увагу, що визначення ALK-мутації необхідно буде проводити для усіх пацієнтів із НДКРЛ, тобто більшій кількості осіб, ніж заявлена популяція.

Оскільки, згідно з даними інструкції до медичного застосування, лікування алектинібом слід продовжувати до прогресування захворювання або до виникнення неприйнятної токсичності, тривалість курсу лікування для проведення аналізу впливу на бюджет була розрахована за даними дослідження ALEX (Mok et al., 2020)<sup>29</sup>, а саме - на основі даних стосовно кількості пацієнтів, у яких спостерігалась прогресія протягом перших п'яти років клінічного дослідження.

Зважаючи на те, що тривалість курсу лікування для алектинібів та хіміотерапії є різною, кількість пацієнтів у діючому та новому сценарії відрізняється. Тобто, частина пацієнтів, що отримують лікування алектинібом продовжують його отримувати після першого року лікування до прогресування захворювання, а для хіміотерапії курс лікування триває до одного року.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, надано в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують хіміотерапію	84	86	88	90	93
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких	0	0	0	0	0

<sup>29</sup>Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol. 2020;31(8):1056-1064. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478



планується використовувати заявлений лікарський засіб (алектиніб)					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують хіміотерапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (алектиніб)	84	140	187	226	233
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (хіміотерапія), грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом (алектиніб), грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при повному переході до застосування алектинібу, вплив на бюджет на перший рік буде середнім (буде знаходитися в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн), а на наступні чотири роки - великим (становитиме більше 80 млн грн), а у останній рік перевищуватиме рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“базовий сценарій”) складатимуть ██████████ грн, а при застосуванні алектинібу (“новий сценарій”) – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу алектиніб потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

Також заявником було надано сценарій аналізу впливу на бюджет алектинібу порівняно із кризотинібом. За даними заявника додатковий модельний вплив на бюджет алектинібу, порівняно з кризотинібом, сукупно становитиме ██████████ грн на 5 років. Оскільки кризотиніб не є поточною загальнозживаною клінічною практикою, наведений сценарій не представлено у Висновку.

**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)**

Вибір компаратором хіміотерапії (пеметрексед+карбоплатин або цисплатин) є обґрунтованим. Враховуючи відсутність прямих клінічних досліджень алектинібу та хіміотерапії, кризотиніб обрано в якості спільного компаратора для проведення непрямого порівняння ефективності та безпеки алектинібу та хіміотерапії. З цією метою у клінічному розділі досьє були описані результати РКД фази III ALEX (T. Mok, et al., 2020) та PROFILE 1014 (Solomon VJ, et al., 2018). Непряме порівняння клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ алектинібу з хіміотерапією зроблене виключно у вигляді описової частини без

розрахунку величини відносного ефекту та застосування методів аналітичної статистики (CI, p-значення).

Отже, за результатами непрямого порівняння клінічної ефективності алектинібу з хіміотерапією у дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ показник PFS дорівнює 34,8 місяців у групі алектинібу та 7 місяців у групі хіміотерапії.

За даними щодо OS дослідження PROFILE1014 різниця між групою кризотинібу та хіміотерапією не є статистично значущою (HR 0,76 (95%, CI від 0,55 до 1,05) зріз на 30.11.2016), на відміну від результатів дослідження ALEX (HR 0,67 (95%, CI від 0,46 до 0,98) p=0,0376).

Відсоток пацієнтів, що досягли 4 та 5-річної виживаності в групі алектинібу складає 65,3% та 62,5% відповідно, в групі хіміотерапії відсоток пацієнтів, що досягли 4-річної виживаності складає 49,1%.

Однак необхідно обережно інтерпретувати результати, так як тривалість лікування пацієнтів алектинібом та хіміотерапією суттєво відрізняється - 28,1 місяці та 4,1 місяці відповідно. Слід зазначити, що згідно протоколу дослідження PROFILE 1014, пацієнтам дозволялось переходити на іншу терапію у разі прогресування захворювання або виникненні непереносимості лікування. У групі хіміотерапії 84,2% пацієнтів згодом перейшли на прийом кризотиніб, тому параметр загальної виживаності для хіміотерапії не можна вважати однорідним за схемою лікування. У дослідженні ALEX послідуєча системна протипухлинна терапія після прогресування була призначена 60,7% пацієнтів з групи алектинібу та 63,2% пацієнтам з групи кризотинібу. Найбільш часто призначенні ЛЗ у групі алектиніб включали кризотиніб (13,1%), лорлатиніб (13,1%), бригатиніб (9,5%) та церитиніб (8,3%); у групі кризотинібу-церитиніб (21,1%), алектиніб (21,1%), бригатиніб (9,6%) и лорлатиніб (8,8%).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що застосування алектинібу має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з хіміотерапією, що є коректним. 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.

Зокрема, заявником для розрахунку когорти пацієнтів, що потребують лікування алектинібом, було використано дані стосовно частки пацієнтів з IV стадією захворювання за даними Національного канцер-реєстру станом на 2019 рік, проте заявлена у досьє когорти - дорослі пацієнти з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень. З огляду на те, що поширений рак легені охоплює як стадію IIIb, так і IV стадію захворювання, когорти пацієнтів, що потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, потенційно може бути більшою. Відповідно потенційні витрати бюджетних коштів для лікування пацієнтів з раком легені зі стадіями IIIb та IV 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 алектиніб як препарату першої

лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень 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, радіофармацевтичні препарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Аналіз порівняльної клінічної ефективності та безпеки алектинібу порівняно з хіміотерапією для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень у якості препарату першої лінії, проведений на основі результатів дослідження ALEX (публікація *T Mok et al, 2020*) та дослідження PROFILE 1014 (*Solomon BJ et al., 2018*) з використанням методики непрямого порівняння через спільний компаратор кризотиніб. За результатами непрямого порівняння клінічної ефективності алектинібу з хіміотерапією у дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ показник PFS дорівнює 34,8 місяців у групі алектинібу та 7 місяців у групі хіміотерапії. За даними щодо OS дослідження PROFILE 1014 різниця між групою кризотинібу та хіміотерапією не є статистично значущою (HR 0,76 (95%, CI від 0,55 до 1,05) зріз на 30.11.2016), на відміну від результатів дослідження ALEX (HR 0,67 (95%, CI від 0,46 до 0,98)  $p=0,0376$ ). Відсоток пацієнтів, що досягли 4 та 5-річної виживаності в групі алектинібу складає 65,3% та 62,5% відповідно, в групі хіміотерапії відсоток пацієнтів, що досягли 4-річної виживаності складає 49,1%.

За результатами дослідження ALEX визначено, що побічними ефектами, які розвинулись частіше ніж 5% або більше при застосуванні алектинібу порівняно з кризотинібом, були анемія (20% порівняно з 5%), біль у м'язах (16% порівняно з 2%), підвищення рівня білірубіну (15% порівняно з 1%), збільшення ваги (10% порівняно з 0%), м'язово-скелетний біль (7% порівняно з 2%) і реакції фоточутливості (5% порівняно з 0%). Побічні ефекти 3-5-го ступенів тяжкості розвинулись у 41% пацієнтів в групі лікування алектинібом та у 50% пацієнтів у групі застосування кризотинібу. За результатами дослідження PROFILE 1014 визначено, що загальні побічні явища з будь-якої причини, які розвинулись частіше ніж 5% у групі кризотинібу, ніж у групі хіміотерапії, були наступні: розлад зору (виникає у 71% пацієнтів), діарея (у 61%) та набряки (у 49%); та події, для яких частота була на 5% вищою у групі хіміотерапії, ніж у кризотинібу були втома (зустрічається у 38% пацієнтів), анемія (у 32%) та нейтропенія (у 30%). Побічні ефекти, що були пов'язані з припиненням лікування, відбулися у 12% хворих в групі кризотинібу та 14% у групі хіміотерапії.

Як зазначено в досьє ТОВ "РОШ Україна", як соціально відповідальна компанія, висловила намір забезпечити необхідною кількістю високоспецифічних імуногістохімічних тестів, валідованих FDA, на визначення ALK-мутації у пацієнтів на безоплатній основі.

За результатами аналізу ефективності витрат проведеного заявником алектиніб забезпечує додаткові 3 LYG та 2,17 QALY порівняно із хіміотерапією. При застосуванні алектинібу додаткові витрати на один додатково набутий LYG складають █████ грн та █████ грн за один додатково набутий QALY, що перевищує рекомендований поріг готовності платити для України. Такі витрати вважаються неефективними, оскільки вищезазначені результати ICER перевищують рекомендований поріг готовності платити для України - 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) та 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн).

Аналіз впливу на бюджет в Україні порівняно із хіміотерапією, показав, що при застосуванні алектинібу, тобто за умови повного переходу до нової медичної інтервенції, вплив на бюджет на перший рік буде середнім (буде знаходитися в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн), а на наступні чотири роки - великим (становитиме більше 80 млн грн), а у останній

рік перевищуватиме рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“базовий сценарій”) складатимуть ██████████ грн, а при застосуванні алектинібу (“новий сценарій”) – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу алектиніб потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

Заявником для розрахунку когорти пацієнтів, що потребують лікування алектинібом, було використано дані стосовно частки пацієнтів з IV стадією захворювання за даними Національного канцер-реєстру станом на 2019 рік, проте заявлена у досє когорта - дорослі пацієнти з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень. З огляду на те, що поширений рак легень охоплює як стадію IIIb, так і IV стадію захворювання, когорта пацієнтів, що потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, потенційно може бути більшою. Відповідно потенційні витрати бюджетних коштів для лікування пацієнтів з раком легень зі стадіями IIIb та IV можуть бути більшими.

Отже, застосування алектинібу має додану клінічну користь для пацієнтів із ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень, проте витрати за заявленою ціною на алектиніб є неефективними у порівнянні з хіміотерапією.

Рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу алектиніб як препарату першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень 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 рекомендованого порогу готовності платити для України на рівні 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) рекомендованим є зниження ціни алектинібу на ██████████ % (відповідно до аналізу “витрати-ефективність”) або на ██████████ % (відповідно до аналізу “витрати-корисність”) від наданої заявником спеціальної цінової пропозиції, що становить ██████████ грн за 1 упаковку капсул твердих по 150 мг алектинібу №224 та є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України № 1833 від 20.08.2019 оптово-відпускну ціну на ██████████ %. Для досягнення ефективності витрат на рівні порогу готовності платити для України на рівні 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн) рекомендованим є зниження ціни на алектиніб на ██████████ % (відповідно до аналізу “витрати-ефективність”) та на ██████████ % (відповідно до аналізу “витрати-корисність”) від наданої заявником спеціальної цінової пропозиції.

#### **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.