



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

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

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

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: атезоліумаб

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 показники бюджету лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 05.07.2023.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 05.07.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

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

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

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

Заявник ТОВ «Рош Україна», Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ТЕЦЕНТРИК®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Atezolizumab

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&titlem=atezolizumab>

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

діюча речовина: atezolizumab; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезоліумабу;

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

5) форма випуску:

Концентрат для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (далі - НДКРЛ) для лікування препаратом Тецентрик® як препаратом першої лінії, який застосовують у режимі монотерапії, слід обирати за результатами визначення експресії PD-L1 на пухлинних клітинах чи на імунних клітинах, що інфільтрують пухлину.

Рекомендоване дозування

Рекомендована доза препарату Тецентрик® як монотерапії для внутрішньовенного введення наведена в таблиці 1.

Таблиця 1. Рекомендації щодо дозування препарату Тецентрик® як монотерапії

Показання	Рекомендована доза препарату Тецентрик*	Тривалість лікування
Метастатичний НДКРЛ	1200 мг кожні 3 тижні	До прогресування захворювання чи виникнення неприйнятної токсичності

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

Модифікація дози при виникненні побічних реакцій

Зменшення дози препарату Тецентрик® не рекомендується. Загалом лікування препаратом Тецентрик® відкладають при виникненні тяжких (3 ступеня) імуноопосередкованих побічних реакцій. Лікування препаратом Тецентрик® відмінюють назавжди при виникненні загрозливих для життя (4 ступеня) імуноопосередкованих побічних реакцій, рецидивуючих тяжких (3 ступеня) імуноопосередкованих реакцій, які потребують системного імуносупресивного лікування, або при неможливості зменшити дозу кортикостероїдів до 10 мг або менше преднізону на добу (або еквівалента) протягом 12 тижнів після початку лікування кортикостероїдами.

Введення

При першій інфузії препарат слід вводити протягом 60 хвилин через внутрішньовенну крапельницю з чи без вбудованого фільтра. Вбудований фільтр повинен бути стерильним, апірогенним, з низьким рівнем зв'язування з білками (розмір пор 0,2–0,22 мікрона). Якщо перша інфузія добре переноситься, усі подальші інфузії можна здійснювати протягом 30 хвилин.

Препарат Тецентрик® не можна вводити внутрішньовенно струминно або болюсно.

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

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

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

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

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

PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлиноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини.

Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1 рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів.

Атезоліумаб зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1, наслідком чого є усунення опосередкованого PD-L1/PD-1 пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитілозалежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту.

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

Код АТХ L01F F05.

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

Недрібноклітинний рак легень

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

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

Уротеліальна карцинома

Лікування дорослих пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою:

- яким не підходить цисплатинвісна хіміотерапія (далі - ХТ) та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1-пофарбовані імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 5\%$ площі пухлини) або
- яким не підходить жодна платиновмісна ХТ незалежно від рівня експресії PD-L1 пухлиною.

Недрібноклітинний рак легень

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

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

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

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

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

Дрібноклітинний рак легень

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

Гепатоцелюлярна карцинома

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

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

У досьє зазначено, що метастатичний НДКРЛ належить до переліку пріоритетних захворювань України МС33-С34.9, D02.1-D02.3, D14.2-D14.3, D38.1 відповідно до даних Експертного комітету з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України².

Згідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 р. № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020–2022 роки», онкологічні захворювання включені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020–2022 рр.

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки. Показанням до медичного застосування атезолізумабу є лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-зabarвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-зabarвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

У досьє зазначено, що рак легені (далі - РЛ) є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень (далі - ЗН) у світі³. Злоякісні новоутворення легень розвиваються з епітеліальних клітин дихальних шляхів. За поширеністю РЛ займає друге місце у структурі онкологічної захворюваності в усьому світі після пухлин шкіри. Рак легені виникає переважно у людей старшого та похилого віку. Повільний ріст пухлини впродовж тривалого періоду часу є основною причиною того, що захворювання найчастіше діагностується на пізній стадії. У світі щорічно виявляють >2,1 млн випадків РЛ, а за 100 років захворюваність на нього зросла більш ніж у 14 тисяч разів. За даними ВООЗ, цей вид раку, як і раніше, залишається головним «кілером», який відповідає за 26% онкологічних смертей пацієнтів обох статей і суттєво випереджає рак інших локалізацій⁴.

Рак легені — один із видів злоякісних пухлин, які діагностують найчастіше. На кожні 100 тисяч людей у світі припадає 40 осіб із цим діагнозом. За смертністю саме РЛ перебуває на першому місці — від нього помирає більше пацієнтів, ніж сумарно від раку передміхурової залози, молочної залози і товстої кишки. Щорічно на РЛ хворіють >1 млн людей у світі, причому більше половини з них — жителі розвинених країн. Вік людей, які страждають на це захворювання, зазвичай перевищує 60 років, хоча є і пацієнти віком 45–50 років і навіть молодше. У більш як 70% пацієнтів хворобу виявляють на пізніх стадіях (III–IV). 5-річна виживаність після радикальної резекції недрібноклітинного раку на стадіях I, II і IIIA складає відповідно 60–80%, 40-50% і 15–25%, а у хворих на стадії III, які отримують радіо(хіміо)терапію, ~20%. На стадії IV медіана виживаності складає 10–12 місяців⁵.

² <https://eml-ukraine.org.ua/2019/01/08/perelik-priorytetnykh-zakhvoriuvan-v-ukraini/>

³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_387-ykpmr_raklegeni.pdf

⁴ <https://unci.org.ua/rak-legen-posidaye-pershe-mistse-v-smernosti-sered-onkologichnyh-zahvoriuvan/>

⁵ <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.3.14.1.>

В досьє зазначено, що за даними Національного канцер-реєстра України (далі - НКРУ) за 2020 р., у нозологічній структурі захворюваності на ЗН, як і в попередні роки, РЛ найчастіше було виявлено у чоловіків (15,2%); структура захворюваності чоловіків віком 30–54 роки не змінилась. У цієї вікової категорії переважають ЗН легені (11,7%), найбільш частою патологією у чоловіків віком 55–74 роки лишилися захворювання на РЛ (17,3%), у старшій віковій групі 75+ років чоловіків також переважає РЛ (12,1%). У структурі захворюваності на ЗН легень у жінок ця патологія не входить до 10 найрозповсюдженіших онкопатологій. У загальній нозологічній структурі смертності через ЗН чоловічого та жіночого населення України у чоловіків, як і раніше, домінує смерть через РЛ (21,7%); у жінок цей показник становить 6,3%⁶. Відповідно до звіту про захворюваність на ЗН (форма №7), кількість нових випадків на рак трахеї, бронхів, легені (С33–С34) за 2020 р. становить 8136 у чоловіків і 2049 у жінок⁷.

Додатково уповноваженим органом було проаналізовано статистичні дані системи МОЗ за 2021 рік. Відповідно до звіту про захворюваність на ЗН (форма № 7), кількість нових випадків на рак трахеї, бронхів, легені (С33–С34) за 2021 р. становить 8 093 у чоловіків і 2 049 у жінок. Статистичні дані за наступні роки відсутні.

Для оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі у досьє представлено розрахунки, з використанням наступних вхідних даних:

- було проведено регресійний аналіз захворюваності на РЛ за період 2014–2019 рр. за даними НКРУ; враховано кількість гістологічно верифікованих випадків метастатичного НДКРЛ з подальшим прогнозуванням відсотку охоплення гістологічним дослідженням хворих на РЛ у 2020–2027 рр.; спрогнозовано число хворих на НДКРЛ стадії IV та відсоток пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням⁸;
- частка пацієнтів з НДКРЛ, який є найпоширенішим видом раку легень серед усіх видів раку легень 82% відповідно до даних Американського товариства клінічної онкології (ASCO)⁹; Станом на дату публікації висновку частка пацієнтів з НДКРЛ серед інших видів раку легень становить 81% за даними ASCO (оновлення даних від 03/2023).
- частка пацієнтів з високим рівнем PD-L1-експресії ($>50\%$), що становить 29,5% відповідно до даних публікації Holmes et. al.¹⁰;
- частка пацієнтів, у яких відсутня EGFR- чи ALK-мутації, що становить 19,5% та 9,6% відповідно за даними публікації Shapochka et. al, 2018¹¹.

Отже, при прогнозуванні кількості пацієнтів, хворих на НДКРЛ стадії IV з високим рівнем PD-L1 експресії і з відсутністю EGFR- чи ALK-мутацій, що потребує першої лінії терапії атезолізумабом на 2022–2027 рр., становить від 198 до 249 (табл. 2).

Таблиця 2. Прогноз популяції, що потребує терапії атезолізумабом на 2022–2027 рр.

Роки	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Популяція пацієнтів, що потребує атезолізумаб у першій лінії терапії	198	208	218	229	239	249

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

У досьє зазначено, що для розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі за визначеним показанням було враховано показники захворюваності на РЛ, частку гістологічно підтверджених

⁶ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/04-17-vstup.pdf

⁷ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

⁸ <http://www.ncru.inf.ua/>

⁹ <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics>

¹⁰ [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)31738-1/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)31738-1/pdf)

¹¹ [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(20\)30376-8/fulltext#relatedArticles](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(20)30376-8/fulltext#relatedArticles)

випадків, частку пацієнтів із IV стадією та пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням на РЛ за період 2014-2019 рр. згідно даних НКРУ¹². У зв'язку з відсутністю статистичних даних щодо РЛ як окремої нозологічної форми уповноважений орган погоджується з використанням даних Бюлетеню НКРУ та форми №7: “Звіт про захворювання на злоякісні новоутворення”, в яких наявна інформація щодо показників злоякісних новоутворень легень, трахеї та бронхів¹³, оскільки злоякісні новоутворення цих органів поєднані та їх лікування, походження та анатомічна локалізація унеможлиблює відокремлення першопоходження захворювання.

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію щодо частки НДКРЛ серед РЛ відповідно до локальних умов України. Так, за даними повідомлення Центру громадського здоров'я України (дані за 2021 рік) та за даними авторів публікації “Недрібноклітинний рак легень: хірургія, молекулярна діагностика та таргетна терапія” (дані за 2022 рік) зазначається, що НДКРЛ становить 80-85% усіх випадків РЛ^{14,15}. Дані щодо частки НДКРЛ серед РЛ відповідно до даних Американського товариства клінічної онкології (ASCO) є співставними з даними України.

Уповноважений орган зауважує, що при представленні потреби для системи охорони здоров'я у лікарському засобі в досє враховано лише кількість нововиявлених пацієнтів з метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, які потребують застосування заявленого лікарського засобу, що є прийнятним, оскільки атезолізумаб використовується як терапія першої лінії.

Отже, враховуючи вищезазначені дані, розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі представлено послідовно з аналізом впливу на показники бюджету.

Додатково уповноваженим органом була знайдена інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)¹⁶. За даними IHME у 2019 році поширеність злоякісних захворювань трахеї, бронхів та легень в Україні становила 30 169 осіб (0,07%), захворюваність - 20 132 особи (0,01%), смертність - 17 023 особи (2,43%), кількість втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю (DALYs, disability-adjusted life years) - 451 770 років (2,09%). Таким чином, показники захворюваності на злоякісні захворювання трахеї, бронхів та легень за даними IHME є вищими за статистичні дані щодо захворюваності за даними НКРУ у 2019 році (12 720 осіб).

З метою аналізу ситуації щодо проведення діагностики для визначення рівня експресії PD-L1 та геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK у пацієнтів з метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. За інформацією, наданою спеціалістами КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр” Виконавчого органу Київської міської Ради (Київської міської державної адміністрації) та КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради”, діагностика для визначення рівня експресії PD-L1 та геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK не є обов'язковим етапом діагностики та не являється рутинною практикою при веденні пацієнтів з метастатичним НДКРЛ у зв'язку з високою вартістю та неможливістю 100% охоплення даних пацієнтів, не проводиться за кошти державного або місцевого бюджету в Україні. Заявником було зазначено, що враховуючи, що в Україні визначення рівня PD-L1 експресії не є рутинною практикою діагностики раку легень, ТОВ “Рош Україна”, зобов'язується забезпечити необхідною кількістю

¹² <http://www.ncru.inf.ua/>

¹³ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

¹⁴ <https://www.phc.org.ua/news/scho-vazhlivo-znati-pro-rak-legen>

¹⁵ <https://health-ua.com/article/70834-nedrbnoklittinnij-rak-legen-hirurgiya-molekulyarna-dagnostika-tatargetna-terapy>

¹⁶ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

діагностичних заходів щодо визначення PD-L1 експресії у відповідних пацієнтів на безоплатній основі.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – раніше не ліковані дорослі пацієнти з метастатичним НДКРЛ IV стадії із високою експресією PD-L1 без геномних пухлинних аберацій EGFR чи ALK.

Втручання (I, intervention) – атезолізумаб, 20 мл концентрату для розчину для інфузій містить 1200 мг атезолізумабу. Рекомендована доза становить 1200 мг кожні 3 тижні.

Компаратор (C, comparator) – платиновмісна ХТ:

- для лікування неплюскітинного НДКРЛ: цисплатин 75 мг/м^2 або карбоплатин 400 мг/м^2 + пеметрексед 500 мг/м^2 ;
- для лікування плюскітинного НДКРЛ: цисплатин 75 мг/м^2 або карбоплатин 400 мг/м^2 + гемцитабін 1250 мг/м^2 .

Кінцеві точки (O, outcomes) – первинна кінцева точка: загальна виживаність (OS); вторинні кінцеві точки: якісно прожиті роки життя, побічні реакції (ПР), виживаність без прогресування (PFS).

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

Цільовою популяцією для застосування заявленого лікарського засобу є дорослі пацієнти з метастатичним НДКРЛ IV стадії із високою експресією PD-L1 без геномних пухлинних аберацій EGFR чи ALK.

У досьє зазначено, що на етапі визначення сфери дослідження з ОМТ за принципом PICO технологією порівняння (компаратором) були обрані схеми ХТ на основі платини для лікування неплюскітинного та плюскітинного НДКРЛ пеметрексед + цисплатин/карбоплатин і гемцитабін + цисплатин/карбоплатин.

Вибір компаратора ґрунтувався на основі наступних критеріїв:

1) наявність рекомендацій щодо застосування ХТ на основі платини при лікуванні занедбаного НДКРЛ у вітчизняному Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Рак легень. 2014 р.: «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 ХТ з одним препаратом третьої лінії»¹⁷. В Уніфікованому клінічному протоколі зазначені наступні схеми ХТ: при НДКРЛ неплюскітинного походження — цисплатин 80 мг/м^2 + пеметрексед 500 мг/м^2 ; серед основних схем ХТ: цисплатин 75 мг/м^2 + гемцитабін 1250 мг/м^2 ; цисплатин 80 мг/м^2 + вінорельбін 30 мг/м^2 ; цисплатин 100 мг/м^2 + вінорельбін 25 мг/м^2 ; цисплатин 80 мг/м^2 + доцетаксел 75 мг/м^2 ; цисплатин 80 мг/м^2 + паклітаксел 175 мг/м^2 . При цьому рекомендацій щодо лікування НДКРЛ із високою експресією PD-L1 і без геномних пухлинних аберацій EGFR чи ALK зазначений протокол не містить¹⁸;

2) рекомендації застосування ХТ з комбінацією двох цитотоксичних агентів при поширеному захворюванні (50–60%) в терапії першої лінії НДКРЛ, які наведені в Настанові на засадах доказової медицини 00131. Рак легень (створені DUODECIM Medical Publications, Ltd), 2017 р.¹⁹;

3) наявність у міжнародних рекомендаціях: застосування цисплатину, гемцитабіну, пеметрекседу та їх комбінації рекомендовано настановою з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN), версія 3, 2022 (Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022) для першої лінії терапії дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ;

¹⁷ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0387282-14#Text>

¹⁸ <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-legeni/>

¹⁹ <https://guidelines.moz.gov.ua>

4) настановою Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (NICE). Lung cancer: diagnosis and management, 2019: комбінована або монотерапія із застосуванням цисплатину, пеметрекседу, гемцитабіну рекомендована як варіант лікування НДКРЛ у дорослих²⁰;

5) настановою з клінічної практики Європейського товариства з медичної онкології (ESMO) щодо лікування пацієнтів з метастатичним НДКРЛ (Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018))²¹;

6) наявність цисплатину (ін'єкції/інфузії: 0,5 мг/мл; 50 мг/50 мл; 100 мг/100 мл), карбоплатину (ін'єкції: 50 мг/5 мл; 150 мг/15 мл; 450 мг/45 мл; 600 мг/60 мл) і гемцитабіну (порошок/ліофілізат для розчину для ін'єкцій/інфузій: 200 мг; 1 г; 1,5 г; 2 г у флаконі; концентрат для розчину для інфузій: 40 мг/мл) в Національному переліку основних лікарських засобів у групі 2 "Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби" класу VIII "Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби" з поміткою: *Для лікування (серед іншого) недрібноклітинного раку легень²²;

7) наявність цисплатину (у формі ампул, флаконів, шприців: 50 мг, 100 мг), карбоплатину (у формі ампул, флаконів, шприців: 150 мг, 450 мг), пеметрекседу (у формі ампул, флаконів, шприців: 100 мг, 500 мг), гемцитабіну (у формі ампул, флаконів, шприців: 1000 мг) у переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих" на 2022 р.²³

За результатами верифікації вибору компаратора уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі – Настанова), враховуючи наявність комбінацій лікарських засобів, які було обрано в якості технології порівняння, у вищезазначених джерелах та враховуючи показання, за яким подано досьє, обґрунтування вибору компаратора є методологічно коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

Для виконання порівняльного клінічного аналізу ефективності застосування атезоліумабу для лікування метастатичного НДКРЛ із високою експресією PD-L1 без геномних пухлинних аберацій EGFR чи ALK в порівнянні з ХТ на основі препаратів платини був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library. У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень застосування атезоліумабу для лікування метастатичного НДКРЛ було знайдено 15 статей в базі даних PubMed і 83 — в базі даних Cochrane Library. Після виключення повторів та публікацій, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO, для подальшого аналізу були відібрані 2 публікації *Herbst et al., 2020*²⁴ (дата зрізу даних 10 вересня 2018 року) та *Jassem et al., 2021*²⁵ (дата зрізу даних 4 лютого 2020 року), що містять результати дослідження IMpower110.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу атезоліумаб та ХТ на основі платини представлена у досьє за результатами рандомізованого відкритого дослідження III фази IMpower110 за участю 572 пацієнтів, які були випадковим чином розподілені у співвідношенні 1:1 для отримання атезоліумабу (1200 мг в/в) або ХТ на основі платини (4 або 6 циклів) 1 раз на 3 тижня. У групі ХТ пацієнти з неплоскоклітинним НДКРЛ отримували цисплатин 75 мг/м² або карбоплатин (AUC, 6) на додаток до пеметрекседу 500 мг/м² в/в; пацієнти з плоскоклітинним НДКРЛ отримували схему цисплатин 75 мг/м² плюс гемцитабін 1250 мг/м² або схему карбоплатин (AUC, 5) плюс гемцитабін (1000 мг/м²) в/в.

²⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>

²¹ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31710-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/fulltext)

²² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

²³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

²⁴ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917346>

²⁵ [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)02286-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)02286-3/fulltext)

Пацієнти були розподілені за рівнем експресії PD-L1 на групи високого рівня експресії (107 пацієнтів (38,6%) у групі атезоліумабу, 98 пацієнтів (35,4%) у групі ХТ), високого або проміжного (166 пацієнтів (59,9%) та 162 пацієнти (58,5%) у відповідних групах лікування) та будь-якої експресії. У підгрупі хворих з пухлинами дикого типу EGFR та ALK, які мали найвищу експресію PD-L1, було 205 пацієнтів.

Рандомізація була стратифікована за статтю, оцінкою показників ефективності за ECOG (0 чи 1), гістологічним типом (неплоскоклітинний проти плоскоклітинного) і статусом PD-L1 ($\geq 1\%$ експресії PD-L1 на пухлинних клітинах і будь-який рівень експресії PD-L1 на імунних клітинах, інфільтрованих пухлиною, порівняно з $< 1\%$ експресії PD-L1 на клітинах пухлини та $\geq 1\%$ експресії PD-L1 на імунних клітинах, інфільтрованих пухлиною). Продовження терапії атезоліумабом після прогресування захворювання було дозволено пацієнтам, у яких відзначали тривалу клінічну користь. Пацієнти з групи ХТ не могли перейти в групу лікування атезоліумабом.

У досьє зазначено, що **критеріями включення** пацієнтів були пацієнти віком від 18 років зі стадією IV непластичного або плоскоклітинного НДКРЛ, яких визначали за критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST), версія 1.1.; пацієнти мали початкову оцінку за ECOG 0 або 1 (за 5-бальною шкалою, за якою вищі оцінки вказують на більшу інвалідизацію) і раніше не отримували ХТ; експресія PD-L1 мала бути принаймні на 1% пухлинних або імунних клітин, які інфільтрують пухлину та охоплюють принаймні 1% площі пухлини, що було визначено за допомогою аналізу SP142; адекватна гематологічна функція та функція органів-мішеней. Учасники з сенсбілізувальною мутацією в гені рецептора епідермального фактора росту (EGFR) або онкогену злиття кінази анапластичної лімфоми (ALK), виключались з дослідження.

За даними досьє в дослідженні IMpower110 повідомляється, що первинною кінцевою точкою у відібраній популяції PD-L1, яка включала пацієнтів без EGFR-мутацій або транслокацій ALK, була OS. Вторинні кінцеві точки ефективності включали оцінену дослідником PFS відповідно до RECIST, версія 1.1.; частоту об'єктивної відповіді та тривалість відповіді на лікування; OS та оцінену дослідником PFS в підгрупах з PD-L1 експресією, визначеною за допомогою імуногістохімічного аналізу SP263 та підгрупах з мутаційним тягарем пухлини крові (bTMB). Дослідницькі кінцеві точки включали OS та оцінену дослідником PFS у попередньо визначених підгрупах з експресією PD-L1 за допомогою імуногістохімічного аналізу 22C3.

За результатами, представленими у публікації *Herbst et al., 2020* (дата зрізу даних 10 вересня 2018 року), серед пацієнтів із пухлинами дикого типу EGFR та ALK, які мали високу експресію PD-L1, медіана OS була значно довшою — на 7,1 місяців у групі атезоліумабу, ніж у групі ХТ (20,2 проти 13,1 місяців; HR 0,59, 95% CI: 0,40–0,89; $p = 0,01$). Медіана PFS в групі атезоліумабу становила 8,1 місяців (95% CI, 6,8–11,0), в групі ХТ - 5,0 місяців (95% CI: 4,2–5,7), HR 0,63 (95% CI: 0,45–0,88).

За результатами публікації *Jassem et al., 2021* (дата зрізу даних 4 лютого 2020 року) дослідження IMpower110 медіана OS спостереження становила 31,3 місяці (діапазон: 0–52), у групі високого рівня експресії PD-L1. У дослідницькому оновленому аналізі OS у групі з високим рівнем експресії PD-L1, спостерігалось тривале покращення OS у групі атезоліумабу порівняно з ХТ (HR 0,76, 95% CI: 0,54–1,09); медіана OS: 20,2 проти 14,7 місяців. Медіана PFS становила 8,2 проти 5,0 місяців (HR 0,59, 95% CI: 0,43–0,81) та 1-річна оцінка PFS становила 39,2% та 19,2% у групах атезоліумабу та ХТ відповідно. PFS була вищою при застосуванні атезоліумабу ніж ХТ у групі з високою експресією PD-L1.

У досьє зазначено, що до фармакоеконічного аналізу було включено результати за кінцевими точками PFS та OS відповідно до даних публікації *Jassem et al., 2021* дослідження IMpower110.

У досьє аналіз порівняльної **безпеки** представлено за результатами клінічного дослідження IMpower110 (публікації *Herbst et al., 2020* та *Jassem et al., 2021*). Також заявником проаналізовано ПР, які описані в інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ України. В інструкції наведені патологічні зміни лабораторних показників, що погіршились порівняно з початковим

рівнем та спостерігались у $\geq 20\%$ пацієнтів, які отримували атезолізумаб у дослідженні IMpower110. Але невідомо, чи отримували пацієнти лікування впродовж дослідження у разі погіршення лабораторних показників.

У висновку нижче представлені ПР останнього зрізу даних дослідження IMpower110, які зазначені в публікації *Jassem et al., 2021* та включені до фармакоекономічного аналізу.

За даними досьє популяція для аналізу безпеки включала 286 пацієнтів, які отримували будь-яку кількість атезолізумабу, та 263 пацієнти, які отримували лише ХТ відповідно до публікації *Jassem et al., 2021*. Медіана тривалості лікування атезолізумабом становила 5,3 місяці; медіана тривалості лікування цисплатином, карбоплатином, гемцитабіном та пеметрекседом становила 2,1, 2,3, 2,6 та 3,5 місяців відповідно.

Про ПР повідомлялося у 92,0% та 95,1% пацієнтів, які отримували атезолізумаб та ХТ відповідно. ПР, які пов'язані з лікуванням, були виявлені у 62,9% та 85,2% пацієнтів, які отримували атезолізумаб та ХТ відповідно.

ПР 3/4 ступеня виникали у 33,9% та 53,2% пацієнтів в групах атезолізумабу та ХТ, відповідно; найпоширенішими ПР в популяції безпеки в цілому були анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Серйозні ПР виникали у 31,8% та 29,3% пацієнтів, відповідно. Ще одна додаткова ПР 5-го ступеня була зареєстрована з часу проведення попереднього аналізу (один пацієнт з набряком легенів помер у групі атезолізумабу; подія не була імуноопосередкованою); а загалом 12 (4,2%) та 11 пацієнтів (4,2%) у групах атезолізумабу та ХТ, відповідно, померли внаслідок ПР.

Частота імуноопосередкованих ПР становила 46,2% при застосуванні атезолізумабу та 18,3% при ХТ; імуноопосередковані ПР 3/4 ступеня були у 8,7% та 1,5% пацієнтів відповідно, і не було виявлено жодного випадку цього типу 5 ступеня. Як і в попередньому аналізі, найчастішими імуноопосередкованими ПР в обох групах були печінкові порушення, підтверджені лабораторно, та висип. ПР 1-2 та 3-4 ступенів важкості наведені у таблицях 3-4.

Таблиця 3. ПР 1-2 ступеня, які виникали при прийомі атезолізумабу та ХТ в розширеній фазі IMpower110 (публікація *Jassem et al., 2021*)

	Атезолізумаб (n=286)	ХТ (n=263)
n (%)	ПР 1-2 ст	ПР 1-2 ст
Будь-які ПР, що виникають при лікуванні	154 (53,8)	99 (37,6)
Анемія	44 (15,4)	77 (29,2)
Зниження апетиту	47 (16,4)	51 (19,4)
Нудота	41 (14,3)	84 (31,9)
Астенія	38 (13,3)	42 (15,9)
Втома	41 (14,3)	41 (15,6)
Закреп	38 (13,3)	57 (21,7)
Пірексія (лихоманка)	43 (15,0)	24 (9,1)
Гіпонатріємія	11 (3,8)	6
Пневмонія	12 (4,2)	8
Гіперкаліємія	6 (2,1)	6
Тромбоцитопенія	7 (2,4)	25 (9,5)

Атезоліумаб для лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, 05.07.2023

Нейтропенія	3 (1,0)	28 (10,6)
Зниження кількості тромбоцитів	1 (0,3)	11 (4,2)

Таблиця 4. ПР 3-4 ступеня, які виникали з частотою $>1\%$ при прийомі атезоліумабу та ХТ в розширеній фазі дослідження IMpower110 (публікація *Jassem et al., 2021*)

n (%)	Атезоліумаб (n=286)			ХТ (n=263)		
	Загальні ПР	ПР 3 або 4 ступеня	ПР 5 ступеня	Загальні ПР	ПР 3 або 4 ступеня	ПР 5 ступеня
Будь-які ПР, що виникають при лікуванні	263(92,0)	97 (33,9)	12 (4,2)	250 (95,1)	140 (53,2)	11 (4,2)
Анемія	49 (17,1)	5 (1,7)	0	127 (48,3)	50 (19,0)	0
Зниження апетиту	49 (17,1)	2 (0,7)	0	51 (19,4)	0	0
Нудота	42 (14,7)	1 (0,3)	0	89 (33,8)	5 (1,9)	0
Астенія	40 (14,0)	2 (0,7)	0	47 (17,9)	5 (1,9)	0
Втома	44 (15,4)	3 (1,0)	0	47 (17,9)	6 (2,3)	0
Закреп	41 (14,3)	3 (1,0)	0	59 (22,4)	2 (0,8)	0
Пірексія (лихоманка)	43 (15,0)	0	0	25 (9,5)	1 (0,4)	0
Гіпонатріємія	19 (6,6)	8 (2,8)	0	12 (4,6)	6 (2,3)	0
Пневмонія	22 (7,7)	10 (3,5)	0	20 (7,6)	11 (4,2)	1 (0,4)
Гіперкаліємія	13 (4,5)	7 (2,4)	0	10 (3,8)	4 (1,5)	0
Тромбоцитопенія	8 (2,8)	1 (0,3)	0	45 (17,1)	20 (7,6)	0
Нейтропенія	5 (1,7)	2 (0,7)	0	74 (28,1)	46 (17,5)	0
Зниження рівня тромбоцитів	1 (0,3)	0	0	22 (8,4)	11 (4,2)	0
Зниження кількості нейтрофілів	0	0	0	19 (7,2)	10 (3,8)	0
Фебрильна нейтропенія	0	0	0	9 (3,4)	9 (3,4)	0

Безпека в оновленому аналізі IMpower110 (розширена фаза IMpower110 – *Jassem et al., 2021*) відповідала проміжному аналізу (*Herbst et al., 2020*), без ідентифікованих нових або несподіваних результатів оцінки профілю безпеки.

Узагальнені дані аналізу безпеки застосування атезоліумабу та ХТ наведено в таблиці 5. Дані про ПР були взяті з розширеної фази дослідження IMpower110 – *Jassem et al., 2021*. Для розрахунку відносного ризику (RR) був використаний онлайн-калькулятор²⁶.

²⁶ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

Таблиця 5. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки атезоліумабу у порівнянні з ХТ

Показник	Атезоліумаб n (%) (n = 286)	ХТ n (%) (n = 263)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Загальна кількість ПР	263 (92,0)	250 (95,1)	0,967 Від 0,926 до 1,001	-0,031 Від 0,010 до -0,072
Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов'язаних із застосуванням ПР)	91 (31,8)	77 (29,3)	1,087 Від 0,844 до 0	0,025 Від 0,102 до -0,052
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР	12 (4,2)	11 (4,2)	1,003 Від 0,45 до 2,234	0 Від 0,034 до -0,033
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	21 (7,3)	45 (17,1)	0,429 Від 0,263 до 0,701	-0,098 Від -0,043 до -0,152
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	NA	NA	NA	NA

Також за даними досьє для оцінки ПР було надано щорічний звіт компанії про ПР (PSUR) за період 18.05.21 по 17.05.22 рр. Огляд результатів безпеки всіх завершених і поточних клінічних досліджень протягом звітного періоду свідчить про те, що профіль ризику атезоліумабу залишається узгодженим з поточною стандартною інформацією з безпеки. Кумулятивний профіль користі та ризику для атезоліумабу залишається сприятливим.

В досьє була проведена методологічна оцінка клінічного дослідження за 5-бальною шкалою Джадад та встановлено середню якість дослідження ІМpower110 (3 бали з 5) та, відповідно, помірний рівень системних та випадкових похибок у результатах дослідження.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, у базах Pubmed та Cochrane Library було знайдено 195 публікацій клінічних досліджень, з них у Pubmed 91 публікацію та 104 публікації у Cochrane Library. Різниця у кількості виявлених публікацій за результатами пошуку заявника та уповноваженого органу може бути пояснена тим, що відтворення було проведено з різницею у 7 місяців. Проте станом на дату публікації висновку уповноваженим органом не було виявлено інших чи додаткових доказових даних, що відповідають РІСО заявника.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності застосування атезоліумабу порівняно з ХТ для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK та проаналізовано результати клінічного дослідження ІМpower110. Дане дослідження описане у публікаціях Herbst et al., 2020 та Jasset et al., 2021 (результати за кінцевими точками PFS та OS на момент зрізу даних 10 вересня 2018 року та 4 лютого 2020 року відповідно).

Рандомізоване відкрите дослідження III фази IMpower110 мало на меті вивчення ефективності та безпеки атезолізумабу порівняно з ХТ на основі платини як лікування першої лінії для пацієнтів з метастатичним НДКРЛ. Дослідження було проведено в 144 центрах у 19 країнах: Бразилія, Китай, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Італія, Японія, Республіка Корея, Польща, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Іспанія, Таїланд, Туреччина, Україна, Велика Британія, США; розпочато 20 липня 2015 року, у публікації Herbst et al., 2020 представлено результати на момент зрізу даних 10 вересня 2018 року; у публікації Jassem et al., 2021 представлено результати на момент останнього зрізу даних 4 лютого 2020 року. За даними сайту clinicaltrials.gov дослідження IMpower110 було завершено 8 березня 2022 року²⁷.

Заявником представлено результати порівняльної клінічної ефективності атезолізумабу та ХТ у пацієнтів із високою експресією PD-L1, що базувалися на останніх нових доступних даних публікації Jassem et al., 2021 за оцінкою медіани OS: 20,2 проти 14,7 місяців, HR 0,76, 95% CI: 0,54-1,09, статистично значуща різниця відсутня, та за оцінкою медіани PFS: 8,2 місяці у групі атезолізумабу проти 5,0 місяців у групі ХТ, HR 0,59, 95% CI: 0,43-0,81, що є статистично значущим результатом. Слід відзначити, що у дослідженні IMpower110, за даними публікації Jassem et al., 2021 серед пацієнтів із високою експресією PD-L1 3,7% та 34,7% пацієнтів у групах атезолізумабу та ХТ відповідно отримували непротокольне лікування (імунотерапія). Було проведено додатковий post hoc аналіз чутливості з метою оцінки OS у разі відсутності впливу непротокольного лікування (імунотерапії). Скорегований результат за оцінкою медіани OS у пацієнтів із високою експресією PD-L1 у разі відсутності впливу непротокольного лікування (імунотерапії) становив 20,2 місяців в групі атезолізумабу та 13 місяців в групі ХТ (HR 0,69, 95% CI: 0,48-0,99), та є статистично значущим, що свідчить про доведену перевагу клінічної ефективності лікарського засобу атезолізумаб.

Уповноваженим органом було проведено аналіз представленого профілю безпеки лікарського засобу атезолізумаб та ХТ за визначеним показанням та встановлено, що профіль безпеки у досьє описаний коректно. Також зауважуємо, що в представленому аналізі безпеки відповідно до публікації Jassem et al., 2021 дослідження IMpower110 було включено всіх пацієнтів, які отримували досліджуваний лікарський засіб, незалежно від експресії PD-L1 та наявності геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

Уповноваженим органом була проведена **оцінка методологічної якості** дослідження, результати клінічної ефективності якого представлені в публікаціях Herbst et al., 2020 та Jassem et al., 2021, (дослідження IMpower110), за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів²⁸. Клінічне дослідження IMpower110 вивчало чітко визначене клінічне питання. Розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим. Відкритий дизайн не є суттєвим модифікуючим фактором для отриманих результатів та є обґрунтованим токсичністю ХТ на основі платини (наприклад, нейтропенія, анемія) і необхідністю премедикації. Пацієнти групи атезолізумабу та групи ХТ на початку дослідження були схожими. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початковому етапі були збалансованими в групах лікування. Результати представлені за всіма визначеними дослідниками кінцевими точками. Результати вимірювались у стандартний, валідний та надійний спосіб, усі учасники аналізувались в тих групах, до яких вони були рандомізовані. Статистичні методи є обґрунтованими для застосування аналізу даних результатів клінічної ефективності, представлено відносні ризики з 95% довірчими інтервалами (Herbst et al., 2020 та Jassem et al., 2021) та р-значення (Herbst et al., 2020). Статистична оцінка профілю безпеки відсутня, результати наведено описово і деталізовано. За результатами оцінки встановлено, що дослідження IMpower110 має високу методологічну якість, його результати можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

²⁷ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02409342>

²⁸ <https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

Отже, представлені результати клінічної ефективності за даними публікацій Herbst et al., 2020 та Jassem et al., 2021 рандомізованого відкритого дослідження III фази IMpower110 в досьє підтверджують, що лікування атезолізумабом призводить до значно довшого загального виживання та виживаності без прогресування ніж ХТ на основі платини у пацієнтів з метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK та заявлені заявником коректно. За результатами оцінки клінічної ефективності (за даними публікації Jassem et al., 2021) встановлено, що медіана OS була довшою у групі атезолізумабу порівняно з ХТ (20,2 проти 14,7 місяців, HR 0,76, 95% CI: 0,54-1,09), однак статистично значуща різниця була відсутня. Медіана PFS становила 8,2 місяці у групі атезолізумабу проти 5,0 місяців у групі ХТ (HR 0,59, 95% CI: 0,43-0,81), що є статистично значущим результатом. За результатами додаткового post hoc аналізу чутливості за оцінкою медіани OS у разі відсутності впливу непротокольного лікування було отримано статистично значущий результат (20,2 місяців проти 13 місяців, HR=0,69, 95% CI: 0,48-0,99), що підтверджує перевагу клінічної ефективності лікарського засобу атезолізумаб порівняно з ХТ.

Аналіз безпеки було представлено за результатами публікації Jassem et al., 2021 дослідження IMpower110 відповідно до заявленого показання. Для представлення результатів профілю безпеки були використані дані пацієнтів, які отримували досліджуваний лікарський засіб, незалежно від експресії PD-L1 та наявності геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, з наявною перевагою щодо меншої частоти виникнення ПР в групі атезолізумабу. ПР 3/4 ступеня виникали у 33,9% та 53,2% пацієнтів в групах атезолізумабу та ХТ, відповідно; найпоширенішими ПР в популяції безпеки в цілому були анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Серйозні ПР виникали у 31,8% та 29,3% пацієнтів, відповідно. Загалом 12 (4,2%) та 11 пацієнтів (4,2%) у групах атезолізумабу та ХТ, відповідно, померли внаслідок ПР.

Атезолізумаб не включений до чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011²⁹).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги³⁰ представлено Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак легень”, затверджений наказом МОЗ України від 04.06.2014 № 387³¹. В зазначеному уніфікованому клінічному протоколі досліджуваний лікарський засіб атезолізумаб відсутній.

У даному протоколі зазначено, що ХТ 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). ХТ занедбаного НДКРЛ (табл. 6) включає комбінацію доцетакселу, гемцитабіну, паклітакселу або вінорельбіну та препарату платини (карбоплатин або цисплатин застосовують з урахуванням їх токсичності, ефективності та зручності). Пацієнтам, яким не підходить комбінація з платиною, можна запропонувати ХТ 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 ХТ. Ерлотиніб або гефітиніб застосовується в терапії першої лінії у пацієнтів з активуючими мутаціями гену рецепторів епідермального фактора росту (РЕФР).

Таблиця 6. Схеми ХТ, які використовуються в лікуванні НДКРЛ

Назва препарату для ХТ	День введення	Кратність введення
Основні схеми		

²⁹ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

³⁰ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

³¹ <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-legeni/>

Атезолізумаб для лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, 05.07.2023

Цисплатин 80 мг/м ² Вінорельбін 30 мг/м ²	1 день 1 та 8 день	Кожні 3 тижні
Цисплатин 100 мг/м ² Вінорельбін 25 мг/м ²	1 день 1, 8, 15 та 22 дні	Кожні 4 тижні
Цисплатин 75 мг/м ² Гемцитабін 1250 мг/м ²	1 день 1 та 8 день	Кожні 3 тижні
Цисплатин 80 мг/м ² Доцетаксел 75 мг/м ²	1 день 1 день	Кожні 3 тижні
Цисплатин 80 мг/м ² Паклітаксел 175 мг/м ²	1 день 1 день	Кожні 3 тижні
Додаткові схеми		
Карбоплатин 400 мг/м ² Паклітаксел 200 мг/м ²	1 день 1 день	Кожні 3 тижні
Цисплатин 80 мг/м ² Пеметрексед 500 мг/м ² – НДКРЛ неплоскоклітинного походження	1 день 1 день	Кожні 3 тижні. Проведення ХТ потребує призначення ГКС, вітаміну В12 та фолієвої кислоти (відповідно з інструкцією застосування препарату пеметрексед)
Гефітініб 250 мг п/о (при позитивних РЕФР-мутаціях)	Щоденно до прогресування	
Ерлотиніб 150 мг п/о (при позитивних РЕФР-мутаціях)	Щоденно до прогресування	

У досьє представлено міжнародні клінічні рекомендації та настанови, згідно з якими використання атезолізумабу є рекомендованим для лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

1. Настанова з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN), версія 3, 2022 (Non–Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022)

При проведенні верифікаційного аналізу клінічних рекомендацій уповноваженим органом було знайдено оновлену версію *Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN), версія 2, 2023 (Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023)*³².

Таблиця 7. Молекулярна і спрямована на біомаркери терапія для прогресуючих або метастатичних захворювань^{a,b}

Аденокарцинома, великоклітинна, НДКРЛ недиференційований	Плоскоклітинний рак
Рекомендовано	
<ul style="list-style-type: none"> • Пембролізумаб (категорія 1) • (Карбоплатин або цисплатин) + пеметрексед + 	<ul style="list-style-type: none"> • Пембролізумаб (категорія 1) • Карбоплатин + (паклітаксел або зв'язаний з

³² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

Атезолізумаб для лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, 05.07.2023

<ul style="list-style-type: none"> пембролізумаб (категорія 1) • Атезолізумаб (категорія 1) • Цеміплімаб-rwlc (категорія 1) 	<ul style="list-style-type: none"> альбуміном паклітаксел) + пембролізумаб (категорія 1) • Атезолізумаб (категорія 1) • Цеміплімаб-rwlc (категорія 1)
Інші рекомендації	
<ul style="list-style-type: none"> • Карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб^{c,d} + атезолізумаб (категорія 1) • Карбоплатин + зв'язаний з альбуміном паклітаксел + атезолізумаб • Ніволумаб + іпілімумаб + пемтрексед + (карбоплатин або цисплатин) (категорія 1) • Цеміплімаб-rwlc + паклітаксел + (карбоплатин або цисплатин) (категорія 1) • Цеміплімаб-rwlc + пемтрексед + (карбоплатин або цисплатин) (категорія 1) • Трелімумаб-actl + дурвалумаб + карбоплатин + albumin-bound paclitaxel (category 2B) • Трелімумаб-actl + дурвалумаб + (карбоплатин або цисплатин) + пемтрексед (категорія 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ніволумаб + іпілімумаб + паклітаксел + карбоплатин (категорія 1) • Цеміплімаб-rwlc + паклітаксел + (карбоплатин або цисплатин) (категорія 1) • Трелімумаб-actl + дурвалумаб + карбоплатин + зв'язаний з альбуміном паклітаксел (категорія 2B) • Трелімумаб-actl + дурвалумаб + (карбоплатин або цисплатин) + гемцитабін (категорія 2B)
Є корисними за певних обставин	
<ul style="list-style-type: none"> • Ніволумаб + іпілімумаб (категорія 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ніволумаб + іпілімумаб (категорія 1)

^a Моніторинг під час початкової терапії: оцінка відповіді після 2 циклів, потім кожні 2–4 цикли з КТ відомих ділянок або ділянок високого ризику захворювання з контрастом або без нього, або за клінічними показаннями. Вибір часу проведення комп'ютерної томографії в межах параметрів рекомендацій є клінічним рішенням.

^b Моніторинг під час наступної терапії або підтримуючої терапії: оцінка відповіді за допомогою КТ відомих ділянок або ділянок високого ризику захворювання з контрастом або без нього кожні 6–12 тижнів. Вибір часу проведення комп'ютерної томографії в межах параметрів рекомендацій є клінічним рішенням.

^c Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідною заміною бевацизумабу.

^d Критерії лікування бевацизумабом: неплоскоклітинний НДКРЛ і відсутність кровохаркання в анамнезі.

2. Настанова з клінічної практики Європейського товариства з медичної онкології щодо лікування пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, 2018 (Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018)³³

Уповноваженим органом було знайдено оновлену версію Настанови з клінічної практики Європейського товариства з медичної онкології щодо лікування пацієнтів з метастатичним НДКРЛ 2023 року.

Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження: “Неонкогеннозалежний метастатичний недрібноклітинний рак легень”, 2023 (Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2023)³⁴

Експресія PD-L1 50% на пухлинні клітини (TC) або 10% на імунні клітини, що інфільтрують пухлину (ICs), є обов'язковим критерієм відбору для монотерапії атезолізумабом у першій лінії.

Рекомендація

³³ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31710-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/fulltext)

³⁴ <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904785-8>

PD-L1 тестування потрібне для монотерапії пембролізумабом, атезолізумабом і цеміплімабом і ніволумабом плюс іпілімумаб [схвалено Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA), не схвалено ЕМА] у першій лінії та пембролізумаб у другій лінії [I, A].

Лікування першої лінії пацієнтів із PS 0-1, пухлиною PD-L1 $\geq 50\%$ та без протипоказань до ICI (інгібітор імунної контрольної точки)

Використання моноактивного ICI стало стандартним методом лікування пацієнтів із плоскоклітинною карциномою, а також неплазмоклітинною недрібноклітинною карциномою та високою експресією PD-L1 (TCs $\geq 50\%$, атезолізумаб ICs $\geq 10\%$).

Лікування першої лінії для пацієнтів із прогресуючим НДКРЛ із PS 0-1, пухлиною PD-L1 $\geq 50\%$ та без протипоказань для ICI

● Пембролізумаб вважається стандартним препаратом першої лінії [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1:5]. Альтернативою є атезолізумаб (за умови ICs $\geq 10\%$) [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1:5] і цеміплімаб [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1:4].

● XT-ICI або ніволумаб-іпілімумаб із двома циклами XT замість монотерапії анти-PD-L1 є варіантом для пацієнтів із PS 0-1, PD-L1 $\geq 50\%$ і потребою у швидкому зменшенні пухлинного навантаження та без протипоказань до імунотерапії [IV, B].

● Монотерапія ICI не рекомендована пацієнтам з пухлинами з експресією PD-L1 $< 50\%$ або тим, хто ніколи не курих [I, D].

● Тривалість лікування повинна бути скоригована відповідно до клінічної ефективності та переносимості [IV, A]. У більшості зареєстрованих стратегій тривалість лікування ICI була обмежена 2 роками, тому застосування ICI можна припинити через 2 роки [I, A]. Через ризик токсичності, особливо терапію ніволумабом-іпілімумабом, слід припинити через 2 роки [I, A].

Уповноваженим органом було знайдено додаткові міжнародні клінічні рекомендації та настанови, в яких застосування атезолізумабу є рекомендованим за визначеним показанням.

3. Керівництво з лікування IV стадії недрібноклітинного раку легень без драйверних мутацій, Американське товариство клінічної онкології (ASCO), 2023 (Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer without Driver Alterations Living Guideline, American Society of Clinical Oncology (ASCO)), 2023³⁵

Незмінні рекомендації

Пацієнтам із функціональним статусом (PS) 0 або 1, які отримують XT, рекомендується комбінація двох цитостатичних препаратів. Платинові комбінації рекомендуються замість неплатинової терапії; однак комбінації неплатинової терапії рекомендуються пацієнтам, які мають протипоказання до платинової терапії.

Оскільки не існує лікарських засобів для пацієнтів із IV стадією НДКРЛ, рання супутня паліативна допомога покращила виживаність та якість життя пацієнтів, тому рекомендується для пацієнтів із високою експресією PD-L1/PD1 (TPS $\geq 50\%$), за відсутності протипоказань до терапії інгібіторами імунних контрольних точок, з неплазмоклітинним НДКРЛ PS 0-1:

Рекомендація 1.1. Рекомендовано застосування пембролізумабу як монотерапію.

Рекомендація 1.2. Рекомендовано застосування комбінації лікарських засобів пембролізумаб/карбоплатин/пеметрексед.

Рекомендація 1.3. Рекомендовано застосування комбінації лікарських засобів атезолізумаб/карбоплатин/наб-наклітаксел.

Рекомендація 1.4. Пацієнтам із високою експресією PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) з неплазмоклітинним НДКРЛ, PS 0-1 рекомендовано застосування комбінації лікарських засобів атезолізумаб/карбоплатин/наб-наклітаксел.

Рекомендація 1.5. На додаток до рекомендацій 2020 року, для пацієнтів із високою експресією PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) з неплазмоклітинним НДКРЛ та PS 0 до 1 рекомендована монотерапія лікарським засобом атезолізумаб.

³⁵ <https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/living-guidelines#/10201>

Рекомендація 1.6. На додаток до рекомендації 2020 року, для пацієнтів з високою експресією PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) з неплоскоклітинним НДКРЛ і PS 0 до 1 рекомендована монотерапія лікарським засобом цеміплімаб.

Рекомендація 1.7. На додаток до рекомендації 2020 року, для пацієнтів із високою експресією PD-L1 (TPS $\geq 50\%$), з неплоскоклітинним НДКРЛ та PS 0 до 1 рекомендовано лікарські засоби ніволумаб та іпіліумаб окремо або ніволумаб та іпіліумаб плюс два цикли ХТ на основі платини.

Рекомендація 1.8. Недостатньо даних, щоб рекомендувати будь-які інші інгібітори контрольних точок або рекомендувати комбіновані інгібітори контрольних точок або будь-які інші комбінації інгібіторів імунних контрольних точок з ХТ в першій лінії лікування.

4. Керівництво Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги: "Рак легень: діагностика та лікування" [NG122] Опубліковано: 28 березня 2019 р. Останнє оновлення: 14 березня 2023 р. (Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122] Published: 28 March 2019 Last updated: 14 March 2023)³⁶

В таблицях 8 та 9 представлено схеми лікування неплоскоклітинного та плоскоклітинного НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$) та без геномних пухлинних аберацій.

Таблиця 8. Лікарські засоби для лікування неплоскоклітинного НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$) та без геномних пухлинних аберацій³⁷

Лінія терапії	Лікарські засоби для лікування неплоскоклітинного НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$) та без геномних пухлинних аберацій			
1	Пембролізумаб + пеметрексед + платиновмісна терапія (TA683)		Пембролізумаб (TA531)/ атезолізумаб (TA705)	
2	Доцетаксел/доцетаксел + нінтеданіб (TA347)		Подвійна платиновмісна терапія	Пеметрексед + цисплатин
3			Пеметрексед підтримуюча терапія (TA190)	Пеметрексед підтримуюча терапія (TA402)
4			Доцетаксел/доцетаксел + нінтеданіб (TA347)	

Таблиця 9. Лікарські засоби для лікування плоскоклітинного НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$) та без геномних пухлинних аберацій³⁸

Лінія терапії	Лікарські засоби для лікування плоскоклітинного НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$) та без геномних пухлинних аберацій		
1	Пембролізумаб + карбоплатин + паклітаксел (TA770) При необхідності термінового втручання	Пембролізумаб (TA531)	
2	Доцетаксел	Атезолізумаб (TA705)	
3		Подвійна платиновмісна терапія	
		Доцетаксел	

³⁶<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>

³⁷<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/nonsquamous-pathway-no-targetable-mutations-pdl1-50%25-or-more-pdf-402835974273>

³⁸<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/squamous-pathway-no-targetable-mutations-pdl1-50%25-or-more-pdf-11189888176>

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

Ефективність витрат атезолізумабу в досьє була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-користь (cost-utility), в яких оцінювалися збережені роки життя (LYS) та додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування атезолізумабу. Вибір заявником методів фармакоекономічного аналізу витрати-ефективність та витрати-користь обґрунтовується тим, що за результатами клінічного дослідження IMpower110 атезолізумаб має вищу клінічну ефективність за показниками виживаності без прогресування (PFS) та загальної виживаності (OS) порівняно з ХТ на основі платини. За результатами проведеного заявником аналізу опублікованих епідеміологічних досліджень у моделі фармакоекономічного аналізу було враховано, що 70% пацієнтів мають неплюскоклітинний НДКРЛ, лікування якого передбачає застосування схеми з пеметрекседом, відповідно 30% пацієнтів мають плюскоклітинний НДКРЛ, лікування якого передбачає застосування схеми з гемцитабіном. При цьому, пеметрексед та гемцитабін застосовуються у комбінації з цисплатином або карбоплатином, розподіл яких у моделі заявника становить 50% на 50%.

Фармакоекономічні розрахунки методом витрати-ефективність та витрати-користь базуються на моделі Маркова з 3-тижневими циклами та часовим горизонтом у 10 років. У моделі Маркова показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Структура фармакоекономічної моделі передбачає три стани: без прогресування, прогресування, смерть. Пацієнти розпочинають рух у межах моделі у віці 65 років, що за розрахунками заявника відповідає середньостатистичному віку пацієнта з НДКРЛ.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 10.

Таблиця 10. Результати фармакоекономічного аналізу атезолізумабу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: атезолізумаб. Компаратор: платиновмісна ХТ (для неплюскоклітинного НДКРЛ – пеметрексед + цисплатин або карбоплатин, для плюскоклітинного НДКРЛ – гемцитабін + цисплатин або карбоплатин). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, які раніше не отримували лікування.
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.
		Часовий горизонт моделювання становить 10 років, враховуючи, що середній початковий вік пацієнтів у моделі становить 65 років (на основі аналізу даних Центру медичної статистики МОЗ України).
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження IMpower110 (останні доступні дані з публікації <i>Jassem et al., 2021</i> ³⁹).

³⁹ Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocchi S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-

		<p>Дані щодо корисності: для стану “без прогресування” – <i>Nafees et al., 2017</i>⁴⁰ (показник для Франції – 0,814), для стану “прогресування” – <i>Nafees et al., 2008</i>⁴¹ (показник для Великої Британії – 0,473).</p> <p>Дані щодо зменшення корисності: <i>Nafees et al., 2008, Wan et al., 2019</i>⁴².</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 10-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,97 LYS для ХТ на основі платини, 2,96 LYS для атезолізумабу, • 1,13 QALY для ХТ на основі платини, 1,99 QALY для атезолізумабу. <p>Атезолізумаб забезпечує для дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, які раніше не отримували лікування, з дисконтуванням додаткові 0,99 LYS та 0,85 QALY порівняно з ХТ на основі платини.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати на лікарські засоби (атезолізумаб, ХТ (пеметрексед, гемцитабін, цисплатин, карбоплатин – 6 циклів комбінованої терапії та 6 циклів монотерапії)); • витрати на медичні вироби і витратні матеріали; • витрати на премедикацію та гідратацію при проведенні ХТ; • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу*, призначення і моніторинг терапії; • витрати на медичні послуги; • лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; • витрати на терапію при прогресуванні захворювання (витрати на застосування доцетакселу та витрати на паліативну медичну допомогу відповідно до тарифу програми медичних гарантій обслуговування населення). <p>*витрати на визначення експресії PD-L1 в аналіз включено не було, оскільки витрати на проведення дослідження відшкодовує ТОВ “Рош Україна”.</p> <p>Витрати на атезолізумаб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, яка становить ██████ грн за флакон з концентратом для розчину для інфузій по 1200 мг/20 мл, що на ██████% нижче за оптово-відпускну ціну, яка становить 129 950,50 грн (наказ МОЗ від 14.01.2023 № 82). Відповідно, витрати на одне введення атезолізумабу становлять ██████ грн, витрати на рік лікування (17 циклів) – ██████ грн.</p> <p>Витрати на ХТ на основі платини розраховано заявником на основі цін з електронної системи публічних закупівель “Prozorro”, що становлять:</p> <ul style="list-style-type: none"> • карбоплатин – 469,95 грн (450 мг)⁴³, • цисплатин – 125,26 грн (50 мг), 193,47 грн (100 мг)⁴⁴, • пеметрексед – 611,00 грн (500 мг)⁴⁵,

Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Nov;16(11):1872-1882. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.019. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34265434.

⁴⁰ Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26990789.

⁴¹ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Oct 21;6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84. PMID: 18939982; PMCID: PMC2579282.

⁴² Wan X, Luo X, Tan C, Zeng X, Zhang Y, Peng L. First-line atezolizumab in addition to bevacizumab plus chemotherapy for metastatic, nonsquamous non-small cell lung cancer: A United States-based cost-effectiveness analysis. *Cancer.* 2019 Oct 15;125(20):3526-3534. doi: 10.1002/cncr.32368. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31287562.

⁴³ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Карбоплатин 150 мг, Карбоплатин 450 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 12.07.2021 №09/42-07/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-04-29-005563-a>

⁴⁴ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Цисплатин 50 мг, Цисплатин 100 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 09.08.2021 №09/122-08/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-05-26-012234-b>

⁴⁵ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Пеметрексед 100 мг, Пеметрексед 500 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 01.07.2021 №09/29-07/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-04-30-000019-a>

		<ul style="list-style-type: none"> • гемцитабін – 98,82 грн (200 мг), 220,59 грн (1 г)⁴⁶. <p>Відповідно, з урахуванням розподілу щодо гістологічного підтипу НДКРЛ (неплюскоклітинний – 70%, плюскоклітинний – 30%) та розподілу щодо платиновмісного лікарського засобу у схемі (цисплатин – 50%, карбоплатин – 50%) витрати на один цикл комбінованої платиновмісної ХТ становлять [REDACTED] грн, витрати на курс лікування комбінованої платиновмісної ХТ (6 циклів) – [REDACTED] грн. Витрати на один цикл підтримуючої терапії (пеметрекседом або гемцитабіном) з урахуванням розподілу щодо гістологічного підтипу НДКРЛ становлять [REDACTED] грн, витрати на курс лікування підтримуючої терапії (6 циклів) – [REDACTED] грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Різниця витрат: [REDACTED] грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [REDACTED] грн/LYS, • [REDACTED] грн/QALY. <p>Аналіз чутливості Заявником було проведено сценарний та однофакторний аналіз чутливості. У сценарному аналізі було досліджено результат моделювання з припущенням, що ціна атезолізумабу збільшиться на 20%, часовий горизонт зменшиться до 5 років, показники корисності зменшаться на 10%. Відповідно, за такого сценарію інкрементальний показник ефективності витрат ICER становить [REDACTED] грн/LYS та [REDACTED] грн/QALY. За результатами проведеного однофакторного аналізу чутливості зі зменшенням часового горизонту аналізу до 5 років та зміною інших вхідних параметрів на +/- 20% було встановлено, що найбільший вплив на результат має часовий горизонт аналізу, показники корисності та ціна атезолізумабу. При цьому ICER за результатами аналізу витрати-користь коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.</p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Відповідно до фармакоекономічного дослідження <i>Cheng et al., 2021</i>⁴⁷, атезолізумаб у пацієнтів з НДКРЛ у рамках дослідження IMpower110 застосовувався максимум до 35 циклів, тобто 2 роки. Відповідно, у моделі фармакоекономічного аналізу було враховано, що максимальна тривалість лікування атезолізумабом становить 2 роки. 2. Обмеженням дослідження є відсутність статистично значущої різниці показників загальної виживаності (OS) між пацієнтами, які отримували атезолізумаб та ХТ на основі платини (HR 0,76; 95 % CI: 0,54 - 1,09). 3. В дослідженні IMpower110 пацієнти отримували 4 або 6 циклів ХТ. У фармакоекономічній моделі до складу витрат включена вартість 6 циклів комбінованої ХТ, відповідно до локальної клінічної практики. 4. У зв'язку з тим, що не було знайдено дані щодо вартості деяких діагностичних тестів, лабораторних досліджень, медичних послуг, процедур, перебування в онкологічному стаціонарі у комунальних закладах охорони здоров'я, у модель фармакоекономічного аналізу було включено відповідні тарифи приватних закладів охорони здоров'я. 5. Ймовірність переходу пацієнта зі станів «без прогресування» та «прогресування» у стан «смерть» була визначена з використанням даних кривої Каплан-Майєра як спільного джерела даних щодо смертності без розподілу ризиків смертності пацієнтів в стані «без прогресування» і в стані «прогресування». Таким чином показники фонові

⁴⁶ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Гемцитабін 1000 мг, Гемцитабін 200 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 29.11.2021 №09/417-11/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-18-014520-a>

⁴⁷ Cheng S, Pei R, Li J, Li B, Tang L, Yin T, Liu S. Atezolizumab compared to chemotherapy for first-line treatment in non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression: a cost-effectiveness analysis from US and Chinese perspectives. *Ann Transl Med.* 2021 Sep;9(18):1481. doi: 10.21037/atm-21-4294. PMID: 34734033; PMCID: PMC8506791.

		смертності (вікові коефіцієнти смертності) були порівняні із показником загальної смертності пацієнтів із НДКРЛ з дослідження IMpower110 припускаючи, що смертність пацієнтів із НДКРЛ ніколи не може бути нижчою за показники загальної вікової смертності. 6. Для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування атезолізумабу забезпечує додаткові 0,99 LYS та 0,85 QALY. Додаткові витрати при застосуванні атезолізумабу становлять [REDACTED] грн протягом 10-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні атезолізумабу для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, які раніше не отримували лікування, становить [REDACTED] грн на один додатково набутий LYS та [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴⁸.

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

1. У зв'язку із відсутністю відповідних даних для умов України, показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними публікацій Nafees et al., 2008 та Nafees et al., 2017. Так, показник корисності для стану "без прогресування" становить 0,814, що відповідає даним для Франції (Nafees et al., 2017); показник корисності для стану "прогресування" – 0,473, що відповідає даним для Великої Британії (Nafees et al., 2008). При цьому у публікації Nafees et al., 2008 було досліджено показники корисності при другій лінії терапії НДКРЛ шляхом опитування експертів, у публікації Nafees et al., 2017 показники корисності визначалися для першої лінії терапії на основі опитування здорових респондентів.

У той же час згідно з протоколом дослідження IMpower110 збір даних щодо корисності був передбачений⁴⁹. Відповідно, уповноваженим органом було проведено додатковий пошук публікацій, що містять дані щодо показників корисності, та встановлено, що клінічні публікації, метою яких було визначення показників корисності, відсутні, проте було знайдено публікацію результатів проведеного фармакоеконімічного аналізу Isla et al., 2023⁵⁰, у якій були використані показники корисності із посиланням на публікацію Herbst et al., 2020, що містить результати першого зрізу даних дослідження IMpower110. Згідно з даними вищезазначеної публікації показник корисності у стані "без прогресування" становить 0,76, у стані "прогресування" – 0,69.

На запит уповноваженого органу використати у моделі фармакоеконімічного аналізу ці дані, оскільки вони є більш релевантними, показники корисності не були змінені заявником із тим обґрунтуванням, що на момент підготовки досьє публікація Isla et al., 2023 була відсутня. Проте варто зазначити, що використання у моделі заявника даних щодо корисності, що були виміряні у дослідженні IMpower110, призводить до незначного збільшення показника ICER.

2. Часовий горизонт у моделі заявника становить 10 років. Вибір тривалості часового горизонту заявник обґрунтовує хронічним статусом захворювання та очікуваною скороченою

⁴⁸ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

⁴⁹ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1917346/suppl_file/nejmoa1917346_protocol.pdf

⁵⁰ Isla D, Lopez-Brea M, Espinosa M, Arrabal N, Pérez-Parente D, Carcedo D, Bernabé-Caro R. Cost-effectiveness of atezolizumab versus pembrolizumab as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in Spain. Cost Eff Resour Alloc. 2023 Jan 16;21(1):6. doi: 10.1186/s12962-023-00417-z. PMID: 36647072; PMCID: PMC9841669.

тривалістю життя хворих на метастатичний НДКРЛ в Україні (за даними Державної служби статистики України у 2020 році середня очікувана тривалість життя при досягненні віку 65 років становила 14,57 років). Проте варто зазначити, що 14% пацієнтів у групі атезоліумабу та 6% пацієнтів у групі ХТ на основі платини не пройшли через усі стани в моделі на кінець часового горизонту. У проведеному заявником аналізі чутливості не було враховано можливість збільшення часового горизонту, що не дозволяє усунути невизначеність щодо даного вхідного параметру фармакоекономічної моделі.

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).

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

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

Для розрахунку кількості дорослих пацієнтів з метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, які раніше не отримували лікування, заявником було враховано кількість випадків захворювання на злоякісні новоутворення трахеї, бронхів, легені, частку гістологічно підтверджених випадків захворювання, частку пацієнтів, що мають IV стадію захворювання та частку пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням за даними Національного канцер-реєстру України⁵¹, частку НДКРЛ у структурі захворювань на рак легень⁵², частку пацієнтів з високою експресією PD-L1⁵³ та частку пацієнтів, у яких відсутні геномні пухлинні аберації EGFR або ALK⁵⁴.

Відповідно, кількість нововиявлених пацієнтів складатиме 208 осіб у 2023 році, 218 осіб у 2024 році, 229 осіб у 2025 році, 239 осіб у 2026 році, 249 осіб у 2027 році.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують ХТ на основі платини (6 циклів комбінованої терапії та 6 циклів монотерапії), “новий сценарій 1”, за якого всі пацієнти отримують атезоліумаб, та “новий сценарій 2”, за якого нововиявлені пацієнти поступово переходять на терапію атезоліумабом (від 20% у 2023 році до 100% у 2027 році).

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, які раніше не отримували лікування наведено у таблиці 12.

Таблиця 12. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, які раніше не отримували лікування

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
Кількість пацієнтів					

⁵¹ <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

⁵² <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics>

⁵³ [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)31738-1/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)31738-1/pdf)

⁵⁴ D. Shapochka, O. Sulaieva, O. Balimchuk, T. Shapochka, M. Vykhrieva, A. Matveeva, PO-335 EGFR and ALK mutation status in advanced lung adenocarcinoma: prevalence, gender and age-related peculiarities among patients in Ukraine, ESMO Open, Volume 3, Supplement 2, 2018, Pages A152-A153, ISSN 2059-7029, <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-EACR25.365>.

Атезолізумаб для лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, 05.07.2023

Кількість нововиявлених пацієнтів, які потребують лікування (захворюваність)	208	218	229	239	249
Загальна кількість пацієнтів, які потребують лікування (поширеність)	208	426	655	894	1 143
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують ХТ на основі платини	208	426	655	894	1 143
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати атезолізумаб	0	0	0	0	0
Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують ХТ на основі платини	0	0	0	0	0
Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати атезолізумаб	208	426	655	894	1 143
Новий сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують ХТ на основі платини	166	297	389	437	437
Новий сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати атезолізумаб	42	129	266	457	706
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					

Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без атезоліумабу, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
● з них витрати на ХТ на основі платини, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій 1 – витрати у схемі лікування з атезоліумабом, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
● з них витрати на атезоліумаб, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій 2 – витрати у схемі лікування з атезоліумабом, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
● з них витрати на атезоліумаб, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
● з них витрати на ХТ на основі платини, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет (новий сценарій 1 - діючий сценарій), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет (новий сценарій 2 - діючий сценарій), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході на атезоліумаб (“новий сценарій 1”), що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн, при сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію атезоліумабом (“новий сценарій 2”) – від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу на атезоліумаб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн) та починаючи з другого року перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████-██████████ рази, залежно від року прогнозування. При сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію атезоліумабом вплив на бюджет у перший рік буде помірним (у діапазоні 20 – 38 млн грн), у другий рік – середнім (у діапазоні 38 – 100 млн грн), у третій, четвертий та п'ятий – великим (більше 100 млн грн) та тільки у п'ятому році перевищуватиме у ██████████ рази поріг фінансової доступності в Україні.

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

У зв'язку з відсутністю статистичних даних щодо захворюваності на рак легень як окремої нозологічної форми у Національному канцер-реєстрі України заявником було використано дані за нозологічною рубрикою “Злоякісні новоутворення трахеї, бронхів, легені (C33-C34)” без виокремлення частки пацієнтів саме з раком легень, що впливає на рівень невизначеності щодо потенційної цільової популяції пацієнтів.

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

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу атезолізумаб для лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK представлено порівняно з цисплатином або карбоплатином у комбінації з пеметрекседом (неплоскоклітинний НДКРЛ) та цисплатин або карбоплатин у комбінації з гемцитабіном (плоскоклітинний НДКРЛ). Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та методологічно коректним.

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу атезолізумаб для лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK у досьє щодо показників загальної виживаності та виживаності без прогресування надана коректно за результатами дослідження IMpower110. Станом на дату публікації висновку уповноваженим органом дослідження IMpower110 – це єдине дослідження, що опубліковане та відповідає заявленому PICO. Результати дослідження IMpower110 представлені в публікаціях *Herbst et al., 2020* (дата зрізу даних 10 вересня 2018 року) та *Jassem et al., 2021* (дата зрізу даних 4 лютого 2020 року). У фармакоеконімічний аналіз було включено останні доступні результати, які представлені в публікації *Jassem et al., 2021*.

За результатами дослідження IMpower110, що представлені у публікації *Jassem et al., 2021* медіана OS спостереження становила 31,3 місяць (діапазон: 0-52) у групі з високим рівнем експресії PD-L1. У дослідницькому оновленому аналізі OS у групі з високим рівнем експресії PD-L1, спостерігалось тривале покращення OS у групі атезолізумабу порівняно з ХТ (HR 0,76, 95% CI: 0,54-1,09); медіана: 20,2 проти 14,7 місяців без статистично значущої різниці. Медіана PFS становила 8,2 місяці у групі атезолізумабу та 5,0 місяців у групі ХТ (HR 0,59, 95% CI: 0,43-0,81), що є статистично значущим результатом. Проте, у дослідженні IMpower110 за даними публікації *Jassem et al., 2021* серед пацієнтів із високою експресією PD-L1 3,7% та 34,7% пацієнтів у групах атезолізумабу та ХТ відповідно отримували непротокольне лікування (імунотерапія). Заявником не було представлено додатковий post hoc аналіз чутливості з метою оцінки OS у разі відсутності впливу непротокового лікування (імунотерапії), що описано в публікації *Jassem et al., 2021*. За результатами даного аналізу медіана OS становила 20,2 місяців у групі атезолізумабу та 13 місяців у групі ХТ (HR 0,69, 95% CI: 0,48-0,99), що є статистично значущим результатом та свідчить про доведену клінічну перевагу лікарського засобу атезолізумаб.

Аналіз безпеки атезолізумабу порівняно з ХТ у досьє представлено коректно за даними дослідження IMpower110 (публікації *Herbst et al., 2020* та *Jassem et al., 2021*). Для аналізу безпеки до фармакоеконімічного аналізу були відібрані ПР 1-2 та 3-4 ступенів важкості, які виникали з частотою $>1\%$ при прийомі атезолізумабу та ХТ з розширеної фази дослідження IMpower110 (публікація *Jassem et al., 2021*). За даними публікації *Jassem et al., 2021* ПР 3-4 ступеня виникали у 33,9% та 53,2% пацієнтів в групах атезолізумабу та ХТ, відповідно; найпоширенішими ПР в

популярності безпеки в цілому були анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Серйозні ПР виникали у 31,8% та 29,3% пацієнтів, відповідно. Загалом 12 (4,2%) та 11 пацієнтів (4,2%) у групах атезоліумабу та ХТ, відповідно, померли внаслідок ПР. Безпека в оновленому аналізі IMpower110 (Jassem et al., 2021) відповідала проміжному аналізу (Herbst et al., 2020), без ідентифікованих нових або несподіваних результатів оцінки профілю безпеки. Також заявником наданий щорічний звіт компанії про побічні реакції (PSUR) за період 18.05.21 по 17.05.22 рр., за даними якого кумулятивний профіль користі та ризику для атезоліумабу залишається сприятливим.

Відсутність статистичних даних щодо захворюваності саме на рак легень як окремої нозологічної форми відповідно до даних НКРУ потенційно збільшує невизначеність при розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу атезоліумаб у першій лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK має додану користь, проте є більш витратним, порівняно з ХТ на основі платини. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи описаний у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактор, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що застосування атезоліумабу пов'язане з вищими витратами, порівняно з ХТ на основі платини, що є коректним – додатковий вплив на бюджет при повному переході на атезоліумаб коливається від ██████████ грн до ██████████ грн, при сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію атезоліумабом – від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу на атезоліумаб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (більшим 100 млн грн) та починаючи з другого року перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ - ██████████ рази, залежно від року прогнозування. При сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію атезоліумабом вплив на бюджет у першій рік буде помірним (20-38 млн грн), у другий рік – середнім (38-100 млн грн), у третій, четвертий та п'ятий – великим (більшим 100 млн грн) та тільки у п'ятому році перевищуватиме у ██████████ рази поріг фінансової доступності в Україні.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу атезоліумаб порівняно з платиновмісною хіміотерапією для лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень із високою експресією PD-L1 (PD-L1-зabarвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-зabarвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, щодо

можливості включення заявленого лікарського засобу до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямком "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих", в т. ч. шляхом укладення договорів керованого доступу згідно з Порядком укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 р. № 61.

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

За результатами оцінки порівняльної клінічної ефективності атезоліумабу порівняно з хіміотерапією на основі платини у пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK за результатами дослідження IMpower110 за даними публікації *Jassem et al., 2021* (дата зрізу даних 4 лютого 2020 року) встановлено, що медіана OS була довшою у групі атезоліумабу порівняно з хіміотерапією (20,2 проти 14,7 місяців, HR 0,76, 95% CI: 0,54-1,09), однак статистично значуща різниця у результаті була відсутня. Медіана PFS становила 8,2 місяці у групі атезоліумабу та 5,0 місяців у (HR 0,59, 95% CI: 0,43-0,81), що є статистично значущим результатом. За результатами додаткового post hoc аналізу чутливості за оцінкою медіани OS у разі відсутності впливу непротокольного лікування було отримано статистично значущий результат (20,2 місяців у групі атезоліумабу та 13 місяців у групі XT, HR 0,69, 95% CI: 0,48-0,99), що підтверджує перевагу клінічної ефективності атезоліумабу порівняно з хіміотерапією.

За результатами аналізу профілю безпеки лікарського засобу атезоліумаб порівняно з хіміотерапією за даними дослідження IMpower110 побічні реакції 3-4 ступеня виникали рідше в групі атезоліумабу. За результатами щорічного звіту компанії про побічні реакції (PSUR) за період 18.05.21 по 17.05.22 рр. встановлено, що кумулятивний профіль користі та ризику для атезоліумабу залишається сприятливим.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування атезоліумабу забезпечує додаткові 0,99 LYS та 0,85 QALY. Додаткові витрати при застосуванні атезоліумабу становлять ██████████ грн протягом 10-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні атезоліумабу для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним НДКРЛ із високою експресією PD-L1 та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK, які раніше не отримували лікування, становить ██████████ грн на один додатково набутий LYS та ██████████ грн на один додатково набутий QALY.

Застосування атезоліумабу пов'язане з вищими витратами, порівняно з XT на основі платини – додатковий вплив на бюджет при повному переході на атезоліумаб коливається від ██████████ грн до ██████████ грн, при сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію атезоліумабом – від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу на атезоліумаб вплив на бюджет протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн) та починаючи з другого року перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████-█████████ рази, залежно від року прогнозування. При сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію атезоліумабом вплив на бюджет у першій рік буде помірним (у діапазоні 20 – 38 млн грн), у другий рік – середнім (у діапазоні 38 – 100 млн грн), у третій, четвертий та п'ятий – великим (більше 100 млн грн) та тільки у п'ятому році перевищуватиме у ██████████ рази поріг фінансової доступності в Україні.

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

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу атезоліумаб відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу атезоліумаб для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK з подальшим моніторингом даних з реальної клінічної практики щодо кількості пацієнтів та їх аналізом. З метою досягнення економічної доцільності застосування атезоліумабу на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України рекомендованим є зниження ціни на заявлений лікарський засіб не менш ніж на $\blacksquare\%$ та $\blacksquare\%$ від заявленої цінової пропозиції (відповідно до аналізу витрати-користь) до рівня \blacksquare грн та \blacksquare грн відповідно до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні (3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн та 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн).

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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