



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

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

e-mail: [dec@dec.gov.ua](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

### Висновок

#### уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: бригаатиніб

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

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу:** 21.07.2023.

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 17.07.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів:

АЛУНБРИГ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг та 180 мг по 7 таблеток у блістері по 4 блістери у картонній коробці;

РП UA/18553/01/03, РП UA/18553/01/02 термін дії з 22.02.2021 по 22.02.2026.

АЛУНБРИГ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг; по 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці;

РП UA/18553/01/01 термін дії з 22.02.2021 по 22.02.2026.

**Виробник:** Такеда Австрія ГмбХ (дозвіл на випуск серії), Австрія; Пенн Фармасьютікал Сервісес Лімітед (виробництво за повним циклом), Сполучене Королівство;

**Заявник:** ТОВ «Такеда Україна» від імені «Такеда Фарма А/С» (Данія).

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

АЛУНБРИГ®

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

бригатиніб/brigatinib.

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

діюча речовина: brigatinib; 1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригаатинібу; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (РН-102); натрію

крохмальгліколят (тип А); кремнію діоксид колоїдний гідрофобний; магнію стеарат (рослинного походження); плівкова оболонка: Opadry II білий\*. \* Склад Opadry II білого: тальк, поліетиленгліколь, спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171).

**5) форма випуску:**

таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Лікування препаратом Алунбриг® має розпочинати і контролювати лікар з досвідом застосування протиракових лікарських засобів. ALK-позитивний статус НДКРЛ слід встановити до початку терапії ЛЗ Алунбриг®.

Рекомендована початкова доза Алунбриг® становить 90 мг один раз на добу протягом перших 7 днів з подальшим застосуванням дози 180 мг один раз на добу. Якщо застосування Алунбриг® переривається на 14 днів чи більше з інших причин, ніж виникнення побічних реакцій (далі – ПР), лікування слід поновити в дозі 90 мг один раз на добу протягом 7 днів перед тим, як збільшити дозу до такої, що раніше добре переносилась. Якщо прийом дози пропущено або виникає блювання після прийому дози, не слід вводити додаткову дозу, а наступну дозу приймати в запланований час.

Детально інформація про коригування дози та модифікацію дози ЛЗ у разі ПР наведена у інструкції до медичного застосування ЛЗ.

Лікування слід продовжувати доти, доки спостерігатиметься клінічна користь.

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

АЛУНБРИГ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг та 180 мг по 7 таблеток у блістері по 4 блістери у картонній коробці; РП UA/18553/01/03, РП UA/18553/01/02 термін дії з 22.02.2021 по 22.02.2026.

АЛУНБРИГ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг; по 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці; РП UA/18553/01/01 термін дії з 22.02.2021 по 22.02.2026.

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

Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Протипухлинні засоби. Інші неопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригатиніб. Код АТХ L01XE43 (за даними ДРЛЗ), однак наразі бригатинібу присвоєно АТХ код L01ED04.

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

Монотерапія дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (далі – НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK) [далі – НДКРЛ ALK(+)], які раніше не отримували лікування інгібітором ALK.

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

Алунбриг® у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ ALK(+), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK.

Алунбриг® у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ ALK(+), які раніше отримували кризотиніб.

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

Як зазначено у досьє на 2023 рік передбачено пакети медичних послуг в рамках Програми медичних гарантій, серед яких є пакети, що стосуються лікування онкологічних хворих. Держава виділяє кошти на закупівлю ЛЗ для лікування онкологічних хворих. Виходячи із цього, можна стверджувати, що лікування онкологічних пацієнтів – це пріоритетний напрямок розвитку сфери охорони здоров'я. Бригатиніб – таргетний препарат для лікування НДКРЛ ALK(+).

*До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки» відноситься першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань. Лікарський засіб (ЛЗ), що оцінюється – це таргетний ЛЗ для лікування НДКРЛ 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)**

Як зазначено у досьє в структурі раку легень НДКРЛ займає 80-90%, в структурі НДКРЛ перегрупування ALK трапляються у 5% випадків. Метастази у головний мозок зустрічаються у 24% серед пацієнтів із ALK(+) НДКРЛ. Під час консультацій заявника з клінічними фахівцями з'ясовано, що рак легень (C34) в структурі раку трахеї, бронхів, легень (C33-C34) складає близько 90%.

За даними Національного канцер-реєстру України загальна кількість випадків злоякісних новоутворень трахеї, бронхів, легені (C33-C34) у 2020 році склала 10351 (8222 – чоловіки; 2129 – жінки). Захворюваність (грубий показник) у 2020 році становила 29,2 на 100 тис. (49,8 – чоловіки; 11,2 – жінки). Смертність (грубий показник) – 23,5 (41,0 – чоловіки; 8,3 – жінки). Морфологічно підтверджених випадків – 61,4% (60,9 – чоловіки; 63,5 – жінки); гістологічно підтверджених випадків – 49,5% (48,5 – чоловіки; 53,3 – жінки). Кількість нових випадків на рак трахеї, бронхів, легені (C33-C34) за 2021 р. становить 8 093 у чоловіків і 2 049 у жінок. У 2021 році захворюваність (грубий показник) склала 27,2 на 100 000 населення (46,7 – чоловіки; 10,3 – жінки); смертність (грубий показник) – 20,7 (36,6 – чоловіки; 6,9 – жінки). Серед вперше виявлених III стадію було діагностовано у 30,0%, IV – у 43,5%. Спеціальним лікуванням охоплено 46,3%; морфологічно верифікованих – 63,9%. Не прожили 1 року серед виявлених у 2020 році – 57,8%.

При розрахунку потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі заявником були враховані: кількість випадків злоякісних новоутворень трахеї, бронхів, легені (C33-C34) у 2020 році; доля раку легень; доля НДКРЛ в структурі раку легень; поширеність ALK мутацій; частку морфологічно верифікованих випадків захворювання; частку пацієнтів охоплених спеціальним лікуванням; частку пацієнтів з III-с та IV стадією та окремо IV стадією. Таким чином кількість пацієнтів з НДКРЛ ALK+ (для IV стадії), які потребуватимуть лікування бригатинібом щороку, може становити 51 пацієнт. При припущенні, що пацієнти III-IIIc стадії також можуть бути цільовими пацієнтами, то кількість пацієнтів з НДКРЛ ALK+, які потребуватимуть терапії бригатинібом, за розрахунками у досьє становитиме 74 пацієнта.

Заявник зауважує, що цільова популяція – це дорослі пацієнти із вперше діагностованим поширеним НДКРЛ ALK+, тобто це пацієнти, яким в поточному році встановлено діагноз НДКРЛ ALK+ стадії III-IV. Отже, при розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі у досьє був врахований показник захворюваності без врахування показника поширеності. Додатково заявник зазначає, що розрахунок потенційної когорти пацієнтів проведено без прогнозування тенденцій захворюваності на 5 років на підставі даних про захворюваність методом регресійного аналізу з вибором оптимальної моделі, оскільки за результатами аналізу, проведеного заявником, жодна регресійна модель не забезпечує достатній рівень надійності даних.

Додатково у досьє зазначено, що оскільки в дослідженні ALTA-1L більша частина пацієнтів мали стадію IV (понад 90%), хоча стадія IIIb була критерієм включення, заявник припустив, що в реальній практиці цільовою популяцією також виявляється переважно пацієнти IV стадії. Формально дані ALTA-1L можна екстраполювати і на пацієнтів із

стадіями ШЬ-Шс, хоча такі стадії становили незначну частину серед усіх пацієнтів, які включені були у дослідження ALTA-1L.

Заявник підкреслює, що відповідно до сучасних настанов Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) алгоритм лікування пацієнтів з НДКРЛ визначається стадією захворювання. На сьогодні розрізняють такі поняття як - місцевопоширений (англ. locally advanced), що відповідає стадії II та III з N+ та поширений або метастатичний (англ. advanced or metastatic), що відповідає стадії IV. У досє зазначалось, що відповідно до сучасних алгоритмів лікування NCCN та ESMO, на які орієнтуються в тому числі і в Україні, інгібітори ALK розглядаються як лікування стадії “advanced or metastatic”. Так як досє подається в контексті того, що лікарський засіб буде закуповуватись та призначатись в рутинній онкологічній практиці та не стосується умов клінічних досліджень, в яких допускається застосування препарату для “locally advanced”, заявник не має передумов вважати, що в Україні інгібітори ALK будуть призначатись пацієнтам з “locally advanced”, оскільки це суперечить міжнародним клінічним настановам.

*Уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) при проведенні верифікації даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі була знайдена додаткова інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME). За даними IHME при Вашингтонському університеті у 2019 році за показником втрачених років життя, у зв'язку з непрацездатністю або передчасною смертю (DALY) в Україні рак трахеї, бронхів та легень у всіх вікових категоріях спричинив втрату 451 771 років життя, смертність - 17023 осіб, захворюваність – 20 133, поширеність – 30 170. Таким чином, показники захворюваності на злоякісні захворювання трахеї, бронхів та легень за даними IHME є майже двічі вищими за статистичні дані щодо захворюваності за даними Національного канцер-реєстру України у 2020 році (10 351 осіб).*

*Уповноважений орган зауважує, що врахування лише нових випадків злоякісних новоутворень трахеї, бронхів, легень і відповідно захворюваності на НДКРЛ, неможливості проведення прогнозування тенденцій захворюваності на підставі даних про захворюваність методом регресійного аналізу, відсутність наразі рутинної практики проведення діагностики ALK мутації призводить до невизначеності щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб.*

*Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі представлено послідовно з аналізом впливу на показники бюджету, але має ступінь невизначеності щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб.*

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

Відповідно до інформації в досє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

**Популяція (P, population)** – дорослі із поширеним (III, IV стадії) НДКРЛ ALK(+) без досвіду лікування інгібіторами ALK.

**Втручання (I, intervention)** – бригатиніб в дозуванні 90 мг один раз на добу протягом перших 7 днів з подальшим застосуванням дози 180 мг один раз на добу.

**Компаратори (C, comparator)** – хіміотерапія (пеметрексед + цисплатин) в дозах і режимах, що відповідають затвердженим інструкціям до застосування; алектиніб в дозі 600 мг двічі на день; кризотиніб в дозі 250 мг двічі на день;

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – виживаність без прогресування (progression-free survival – PFS), загальна виживаність (overall survival – OS), показники безпеки.

При обґрунтуванні вибору компараторів у вигляді хіміотерапії (ХТ), алектинібу та кризотинібу як представників інгібіторів тирозинкінази (ІТК) заявником були проаналізовані наступні джерела інформації про реальну поточну клінічну практику:

- перелік гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету – жоден з представників ІТК не включений. Заявник зазначає, що алектиніб пройшов державну ОМТ, в результаті якої було рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу (ДКД). Втім, на дату надання відповідей на зауваження уповноваженого органу (станом на березень 2023 року), даних щодо укладеного ДКД з МОЗ України немає, препарат не включено до переліку гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармацевтичні препарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

Як зазначено заявником пакетом медичних послуг гарантовано виконання молекулярно-генетичного тестування (визначення ALK мутації виконується в рамках молекулярно-генетичного тестування) та дане тестування включено у “Специфікації та умови закупівлі медичних послуг, які надавалися за Програмою медичних гарантій у 2021 році у розділі 26 “Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у дорослих та дітей у стаціонарних та амбулаторних умовах”, тому згідно з чинним законодавством держава гарантує послуги на визначення ALK та інших мутацій як обов’язкової в рамках Програми медичних гарантій. Наявність послуги “молекулярно-генетичне тестування” в переліку “Обсяг медичних послуг, який надавач зобов’язується надавати за договором відповідно до медичних потреб пацієнта/пацієнтки (специфікація)” в рамках Програми медичних гарантій на думку заявника було б серйозним поштовхом до підвищення доступу до цієї послуги у 2022 році, а пацієнти з встановленою мутацією потребуватимуть відповідної таргетної терапії;

- стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови – кризотиніб не включений до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак легень”, затверджений наказом МОЗ України від 04 червня 2014 року № 387. Кризотиніб і проведення молекулярного тестування в разі наявності даного лікарського засобу включено до клінічної настанови “РАК ЛЕГЕНІ Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах”, 2014 рік. Заявник об’єктивно визначає, що настанова не оновлювалася з 2014 року, на сайті <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-legeni/> визначено, що “Настанова застаріла і її необхідно використовувати з обережністю”. У досьє зазначено, що відповідно до наказу МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 та наказу МОЗ України від 28 вересня 2012 року № 751 з 2017 року дозволено використовувати нові клінічні протоколи. Новий клінічний протокол медичної допомоги - клінічна настанова, обрана МОЗ України для її застосування на території України як клінічного протоколу без проходження процедури її адаптації. У переліку Настанов дозволених до використання для їх подальшого затвердження як нових клінічних протоколів для лікування онкологічних захворювань визначені настанови Національної загальної онкологічної мережі (NCCN). За твердженням заявника як свідчить досвід останніх років, в умовах відсутності або застарілості уніфікованих протоколів лікарі онкологи активно використовують у своїй практиці саме настанови NCCN. Фахівці використовують в лікуванні пацієнтів з НДКРЛ настанови NCCN 2021 та 2022 року, версія 1, відповідно до яких всі пацієнти, які отримали імуногістохімічне підтвердження НДКРЛ підлягають молекулярно-генетичному тестуванню для визначення біомаркерів пухлинного процесу. Відповідно до настанови NCCN прогресування захворювання може відбуватись навіть на фоні таргетної терапії, що в свою чергу потребує широкого арсеналу ІТК (бригатиніб, алектиніб, кризотиніб), оскільки схеми лікування передбачають перехід з одного лікарського засобу на інший;

- Національний перелік основних лікарських засобів, затверджений постановою КМУ від 25.03.2009 №333 (далі – Національний перелік), – кризотиніб не включений;
- Державний формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792, – кризотиніб не включений;
- маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів (ІТК) - за даними аналітичної систем PharmXplorer від Proxima Research, станом на момент подачі досьє (30.09.2021) обсяг споживання кризотинібу за останні 12 місяців (жовтень 2020 - вересень 2021) склав 176 упаковок, обсяг споживання алектинібу за вказаний період склав 120 упаковок, що свідчить про те, що найбільш застосованою в реальній медичній практиці є саме кризотиніб (роздрібний ринок);
- інструкції для медичного застосування, затверджених наказами МОЗ України, - Ксалкорі (кризотиніб) як монотерапія показаний для терапії першої лінії у дорослих з поширеним НДКРЛ ALK (+); Алекенза® (алектиніб) як монотерапія показаний як препарат першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ ALK(+); Пеметрексед-МБ (пеметрексед) у комбінації з цисплатином показаний для лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплюскоклітинний рак легенів у першій лінії ХТ та як монотерапія показаний для підтримуючого лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплюскоклітинний рак легенів, у яких не було прогресування захворювання після ХТ препаратами платини, та як монотерапія показаний для лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплюскоклітинний рак легенів у другій лінії ХТ; Цисплатина Аккорд (цисплатин) показаний для лікування поширеного або метастатичного НДКРЛ.

Щодо ХТ у якості компаратора для лікування визначеної у досьє популяції, а саме дорослі пацієнти з поширеним НДКРЛ, ALK+, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, заявник наголошує, що дійсно хіміотерапевтичні лікарські засоби мають показання для застосування НДКРЛ, але вони призначаються тільки у тому разі, коли мутація не діагностована і пацієнт розглядається у загальній когорті НДКРЛ (без молекулярної діагностики), однак визначена у досьє популяція - це пацієнти, у яких вже встановлена ALK мутація. Призначення ХТ при встановлені мутації суперечить інструкції для медичного застосування хіміотерапевтичних лікарських засобів, сучасним міжнародним настановам, новим клінічним протоколам і реальній практиці в Україні, однак з другого боку заявник визнає, що ALK діагностика поки що не є рутинною практикою в Україні.

Таким чином, заявником було обрано компараторами ХТ (пеметрексед + цисплатин), алектиніб, кризотиніб, для аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, аналізу економічної доцільності бригатинібу.

*Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору компараторів. Відповідно до чинного Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак легень”, затвердженого наказом МОЗ України від 04.06.2014 №387, ХТ поширеного НДКРЛ включає комбінацію доцетакселу, гемцитабін, паклітакселу, вінорельбін, або пеметрекседу (додаткові схеми) та препарату платини (карбоплатин або цисплатин застосовують з урахуванням їх токсичності, ефективності та зручності), найчастіше призначається схема хіміотерапії, що містить пеметрексед та карбоплатин або цисплатин. Пеметрексед у комбінації з цисплатином в якості першої лінії лікування НДКРЛ рекомендований для терапії першої лінії НДКРЛ відповідно до рекомендацій Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Рак легень». Пеметрексед у комбінації з цисплатином рекомендується як опція для лікування першої лінії пацієнтів з локально розповсюдженим або метастатичним НДКРЛ лише у тому випадку, якщо гістологія пухлини підтверджена як аденокарцинома або крупноклітинна карцинома.*

Пацієнти, яким НДКРЛ лікують пеметрекседом, але які не відповідають критеріям, наведених вище, повинні мати можливість продовжувати терапію до тих пір, поки вони та їхні клініцисти не вважатимуть за доцільне припинити. Пеметрексед та цисплатин включені, алектиніб не включений до 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від від 16.06.2023 № 1102.

Алектиніб не включений до Національного переліку, а пеметрексед та цисплатин включені до Національного переліку та до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216.

За результатами маркетингового аналізу ринку ІТК за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України "PharmXplorer" та електронної системи публічних закупівель Prozorro, проведеного уповноваженим органом у 2022 році, з'ясовано, що закупівля кризотинібу протягом 2018-2021 років здійснювалась лише у роздрібному сегменті за кошти пацієнтів, алектинібу як у роздрібному сегменті (але в меншій кількості упаковок, ніж кризотинібу), так в невеликій кількості в госпітальному сегменті та за місцевий бюджет. Ці дані не суперечать інформації, наданій у досьє.

Уповноваженим органом був надісланий лист до Національної служби здоров'я України (НСЗУ) із проханням роз'яснення щодо виконання молекулярно-генетичного тестування пацієнтам з онкологічними захворюваннями в рамках Програми медичних гарантій та до фахівців профільних закладів охорони здоров'я з метою аналізу ситуації щодо проведення діагностики генетичних мутацій при НДКРЛ та тактики ведення в умовах реальної клінічної практики в Україні дорослих пацієнтів з НДКРЛ, які раніше не отримували лікування (III-IV стадія).

Як зазначає НСЗУ відповідно до частини першої статті 3 Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» держава гарантує повну оплату згідно з тарифом за рахунок коштів Державного бюджету України надання громадянам необхідних їм медичних послуг та лікарських засобів, що передбачені Програмою медичних гарантій. Згідно зі специфікаціями та умовами закупівлі медичних послуг, погодженими МОЗ України, у 2021 році до пакету медичних послуг «Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у дорослих та дітей у стаціонарних та амбулаторних умовах» входило проведення необхідних лабораторних досліджень пацієнтам з клінічно та морфологічно підтвердженим онкологічним діагнозом в амбулаторних та стаціонарних умовах, зокрема, молекулярно-генетичні дослідження. У 2022 році до пакету увійшли: молекулярно-генетичні дослідження (BRCA 1, BRCA 2, KRAS, NRAS, EGFR, BRAF, ALK, HER2, тест на MMR\MSI, експресія PD-L1, c-kit, PDGFRA), крім методів секвенування наступного покоління. НСЗУ зазначає, що, для того, аби отримати необхідну допомогу за кошти державного бюджету в рамках Програми медичних гарантій у закладі охорони здоров'я, який уклав договір про медичне обслуговування населення із НСЗУ, пацієнт має мати направлення лікуючого лікаря, видане пацієнтам з клінічно та морфологічно встановленим діагнозом злоякісного новоутворення або бути переведеним з іншого закладу та/або клінічного підрозділу закладу. Додатково в листі від НСЗУ було повідомлено про неможливість надання інформації щодо кількості тестів на EGFR, ALK, VEGF мутації зроблених в рамках Програми медичних гарантій у 2021 році, у зв'язку з відсутністю відокремлених кодів зазначених тестів у Національному класифікаторі хвороб.

Фахівці КНП "ЧООД Черкаської Обласної Ради" зауважують, що так як визначення ALK мутацій є дорогавартісним дослідженням, то дане визначення не є рутинною практикою, а лише поодинокі випадки (у закладі протягом 2021 року 3 пацієнти) та вказані тестування проводились за кошти пацієнта, а не за державні кошти. При наявності ALK

мутацій у пацієнта з НДКРЛ призначаються інгібітори ІТК (кризотиніб, бригатиніб, перитиніб, алектиніб, лорлатиніб), а у разі відсутності молекулярно-діагностичного діагностування на наявність мутацій - ХТ.

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.

У відповідь на звернення уповноваженого органа заявник окрім компаратора кризотиніб обрав компаратором для бригатинібу хіміотерапію та алектиніб та представив у досьє результати порівняльної клінічної ефективності, безпеки та фармакоекономічного аналізу. Обґрунтування вибору компаратора у вигляді ХТ при відсутності доступу пацієнтів до діагностики ALK мутації відображає поточну практику лікування найбільшої кількості пацієнтів з НДКРЛ наразі в Україні, що не суперечить інструкції для медичного застосування, хоча не рекомендується сучасними міжнародними рекомендаціями (ESMO та NCCN) та є прийнятним для проведення державної ОМТ. В свою чергу лікарський засіб алектиніб пройшов державну ОМТ, в результаті якої було рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення ДКД, однак незважаючи на те, що зазначений лікарський засіб на момент проведення державної ОМТ бригатинібу не включено до переліку гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету, порівняльна клінічна ефективність, безпека та фармакоекономічний аналіз алектинібу з бригатинібом забезпечить комплексну оцінку таргетної терапії пацієнтів з НДКРЛ ALK+ з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.

**Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу** представлена за результатами непрямого порівняння бригатинібу, алектинібу, кризотинібу, ХТ, що описано у публікації *Wen et al., 2022*. Метою даного мережевого мета-аналізу (ММА) була оцінка ефективності та безпеки препаратів першої лінії для лікування поширеного НДКРЛ ALK(+).

Критеріями включення у ММА були: РКД 3 фази; дослідження, що порівнювали два чи більше методи лікування першої лінії для прогресуючого НДКРЛ ALK(+); дослідження, що оцінювали один з наступних результатів (PFS; OS; частота системної об'єктивної відповіді (systemic objective response rate, sORR); частота внутрішньочерепної об'єктивної відповіді (intracranial objective response rate, iORR); рівень контролю захворювання (disease control rate, DCR); побічні реакції (ПР) 3-5 ступеня; ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до переривання лікування, зменшення дози або припинення лікування; загальні ПР, що виникали при застосуванні інгібіторів ALK; дослідження, опубліковані або прийняті англійською мовою. Пошук даних проводився у 4-х базах даних: PubMed, Embase, Web of Science, та Cochrane Library. Пошук обмежувався 7 квітня 2022 року. Було проведено пошук сірої літератури: ClinicalTrials.gov та важливі міжнародні конференції (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, World Conference on Lung Cancer, European Lung Cancer Congress, and ESMO Asia Congress). Протокол систематичного огляду було заздалегідь зареєстровано – PROSPERO CRD42021238310. Відбір релевантних досліджень проводився незалежно трьома експертами. Розходження висновків вирішувалися за участі четвертого експерта шляхом консенсусу. Три експерти незалежно один від одного витягли дані із включених досліджень і досягли згоди в дискусіях. Вхідні дані включали: етнічну приналежність, розмір вибірки, середній вік, стать, наявність метастазів у головний мозок, опис основної та контрольної групи. Первинними результатами були: PFS, OS та ПР 3-5 ступеня. Вторинними результатами були: ORR (включаючи iORR); DCR; ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до переривання лікування, зменшення дози або припинення лікування; загальні ПР, що виникали при застосуванні ALK. З метою



зменшення упередженості перевагу віддавали даним, оціненим незалежним комітетом з оцінки даних. У випадку, коли даних, оцінених незалежним комітетом з оцінки даних, не було, використовувалися дані, оцінені дослідниками.

У ММА було розглянуто три аспекти щодо оцінки припущень та ризику систематичних помилок: однорідність, подібність та узгодженість. Однорідність перевірялася за допомогою Cochran Q тесту та I2 статистики. Подібність, методологічна та клінічна, оцінювалася через дизайн дослідження та характеристика пацієнтів відповідно. Глобальну неузгодженість оцінили шляхом порівняння відповідності моделі на основі критерію інформації про відхилення (deviance information criterion – DIC) моделей узгодженості та неузгодженості.

Ризик систематичних помилок оцінювали за допомогою інструменту Cochrane, який враховує такі аспекти: генерація випадкової послідовності, приховування розподілу, засліплення, неповні дані про результати, вибіркова звітність про результати.

Статистичний аналіз: аналіз проводився для загальної популяції, а субгрупові аналізи для PFS проведено для віку, статі, раси та метастазів у мозок. Коефіцієнти ризику (HR) для результатів виживаності (PFS та OS), відношення шансів (OR) для бінарних результатів (ORR; DCR; ПР 3–5 ступеня; ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до переривання лікування, зменшення дози або припинення лікування; загальні ПР, що виникали при застосуванні ALK) та їхні 95% довірчі інтервали (CI) були використані для порівняння ефективності та безпеки лікування першої лінії для прогресуючого НДКРЛ ALK(+).

В мережевий метааналіз було включено наступні дослідження: **PROFILE-1014**, **PROFILE-1029** (кризотиніб проти ХТ), **ASCEND-4** (церитиніб проти ХТ), **ALEX**, **J-ALEX**, **ALESIA** (алектиніб проти кризотинібу), **ALTA-1L** (бригатиніб проти кризотинібу), **eXalt3** (енсартиніб проти кризотинібу), **CROWN** (лорлатиніб проти кризотинібу). При цьому заявником зазначено, що дослідження **PROFILE-1029**, **J-ALEX**, **ALESIA** включали лише азіатів, а в дослідженні **J-ALEX** до того ж вивчалася зменшена доза алектинібу – 300 мг двічі на день. Таким чином, РКД, що містять найбільш релевантні дані порівняння в рамках даного досьє – **PROFILE-1014**, **ALEX**, **ALTA-1L**.

Результати клінічної ефективності непрямого порівняння алектинібу, бригатинібу, кризотинібу, ХТ за визначеними у ММА (публікація Wen et al., 2022) клінічними точками та які наведені у досьє представлені у таблицях 1-3. При інтерпретації результатів необхідно звернути увагу, що дані в комірках – це коефіцієнти ризику (HR) для результатів виживаності (PFS та OS), відношення шансів (OR) для бінарних результатів (ORR; DCR; ПР 3–5 ступеня; ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування) та їхні 95% довірчі інтервали (CI) для попарного порівняння лікарського засобу рядка (англ. row-defining treatments) порівняно з лікарським засобом стовпчика (англ. column-defining treatments). Для PFS, OS  $HR < 1$  демонструє перевагу лікарського засобу рядка (row-defining treatments); для ПР 3–5 ступеня та ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування,  $OR < 1$  демонструє перевагу лікарського засобу рядка (row-defining treatments).

**Таблиця 1.** Результати клінічної ефективності (PFS, OS) (HR та 95% CI)

PFS	OS			
	ХТ	Кризотиніб	Алектиніб	Алектиніб
	1,25 (0,95-1,63)	2,14 (1,38-3,32)	1,54 (0,94-2,53)	
	0,43 (0,35-0,53)	1,72 (1,21-2,43)	1,23 (0,81-1,88)	
	0,18 (0,13-0,26)	0,43 (0,33-0,55)	0,72 (0,42-1,24)	

	0,21 (0,14-0,30)	0,48 (0,35-0,66)	1,12 (0,75-1,69)	Бригатиніб
--	------------------	------------------	------------------	------------

**Таблиця 2.** Результат клінічної ефективності (sORR, iORR) (OR та 95% CI)

		<b>sORR</b>			
<b>iORR</b>	ХТ	4,73 (3,25-6,94)	9,14 (5,00-16,94)	8,35 (4,43-15,78)	
	-	Кризотиніб	1,92 (1,20-3,13)	1,76 (1,06-2,95)	
	-	5,6 (3,0-11,0)	Алектиніб	0,91 (0,46-1,83)	
	-	10,0 (4,1-30,0)	1,9 (0,59-6,2)	Бригатиніб	

**Таблиця 3.** Результат клінічної ефективності (DSR, sORR) (OR та 95% CI)

		<b>DCR</b>			
<b>sORR</b>	ХТ	0,43 (0,26-0,70)	0,39 (0,17-0,89)	-	
	4,73 (3,25-6,94)	Кризотиніб	0,92 (0,48-1,79)	-	
	9,14 (5,00-16,94)	1,92 (1,20-3,13)	Алектиніб	-	
	8,35 (4,43-15,78)	1,76 (1,06-2,95)	0,91 (0,46-1,83)	Бригатиніб	

Дані порівняльної безпеки бригатинібу порівняно з ХТ, кризотинібом, алектинібом за результатами ММА (публікація Wen et al., 2022), що представлені у досьє наведені у таблиці 4.

**Таблиця 4.** Результат порівняльної безпеки (OR та 95% CI)

		<b>Припинення лікування через ПР</b>			
<b>ПР 3-5 ступеня</b>	ХТ	1,25 (0,95-1,63)	2,14 (1,38-3,32)	1,54 (0,94-2,53)	
	0,43 (0,35-0,53)	Кризотиніб	1,72 (1,21-2,43)	1,23 (0,81-1,88)	
	0,18 (0,13-0,26)	0,43 (0,33-0,55)	Алектиніб	0,72 (0,42-1,24)	
	0,21 (0,14-0,30)	0,48 (0,35-0,66)	1,12 (0,75-1,69)	Бригатиніб	

Як зазначено у досьє відповідно до вище представлених даних немає підстав вважати, що бригатиніб має кращий або гірший профіль безпеки в контексті припинення лікування через ПР. Профіль безпеки (в контексті ПР 3-5 ступеня) бригатинібу виглядає кращим за кризотиніб або ХТ; відсутні підстави вважати, що профіль бригатинібу та алектинібу відрізняються (результат статистично незначущий).

За даними регулярного оновлюваного звіту з безпеки PSUR (12M – 27APR2022; version 6.0), інформація якого є конфіденційною, профіль користь/ризик бригатинібу залишається позитивним. Поточна версія регулярного оновлюваного звіту з безпеки PSUR включає кумулятивні дані про застосування бригатинібу від 28.04.2017 до 27.04.2022 року.

У досьє була проведена оцінка методологічної якості публікації Wen et al., 2022 за листом оцінки SIGN. Формально в публікації не наведено списку виключених публікацій. З огляду на обсяг виключених публікацій (за даними PRISMA було виключено 1900 цитат) та сучасну редакційну політику, заявник зазначив про нераціональність публікації такого громіздкого списку цитат. Втім, в публікації наведено адреси для листування і відповідну інформацію можна запитати безпосередньо у авторського колективу. Формально в публікації не наведено класичної діаграми розсіювання ефектів лікування проти показника точності дослідження, але в контексті відсіяних систематичних оглядів можна говорити, що автори використовують дані тих же досліджень, що і автори інших систематичних оглядів. При цьому у деяких відсіяних метааналізах наведено відповідні діаграми розсіювання, які свідчать про симетричне розсіювання даних. Ймовірно опубліковані відносні ефекти алектинібу можуть відрізнятися. Це пов'язано із тим, що узагальнені ефекти алектинібу посилені двома дослідженнями, що проводилися виключно серед азіатів – J-ALEX, ALESIA. Те, що ефекти алектинібу більш виражені серед азіатів, ніж серед неазіатів підтверджується даними Ando, Koichi et al. “Comparative Efficacy and Safety of Lorlatinib and Alectinib for ALK-Rearrangement Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asian and Non-Asian Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.” *Cancers* vol. 13,15 3704. 23 Jul. 2021, doi:10.3390/cancers13153704. Узагальнено результати цього мета-аналізу заявником зведено до наступного: ефекти ALK інгібіторів першого покоління кращі за ефекти ХТ; ефекти інгібіторів другого та третього покоління кращі за ефекти інгібіторів першого покоління, що також підтверджується іншими мета-аналізами. Загалом за оцінкою заявника методологічна якість публікації є прийнятною та результати огляду можуть бути застосовані до цільової групи пацієнтів.

У досьє також представлені результати оцінки якості життя за даними дослідження ALTA-1L (у дослідженні III фази порівнювали бригатиніб і кризотиніб у пацієнтів з НДКРЛ ALK+, які раніше не отримували інгібітори ALK). У випробуванні досліджувалася вторинна кінцева точка «Change From Baseline in Global Health Status/Quality of Life» за допомогою опитувальника якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку EORTC QLQ-C30 (Version 3.0), який містить 30 пунктів у 5-ти функціональних шкалах (фізична, рольова, когнітивна, емоційна та соціальна), 9-ти шкалах симптомів (втома, нудота та блювання, біль, задишка, порушення сну, втрата апетиту, запор, діарея, фінансові труднощі) та шкали загального стану здоров'я (QOL-шкала). Необроблені бали перетворюються на загальну оцінку в діапазоні від 0 до 100, де нижчі бали вказують на кращу якість життя. При цьому за шкалами глобального стану здоров'я (GHS) та якості життя (QOL) вищі бали свідчать про кращий стан. Негативні зміни від базового рівня вказують на покращення. Різницю оцінювали на 36 місяць від вихідних значень. Окрім опитувальника EORTC QLQ-C30 поправкою до протоколу клінічного дослідження у 2016 році було включено опитувальник EORTC QLQ-LC13, який містить 13 запитань, що оцінюють симптоми, пов'язані із раком легень (кашель, кровохаркання, задишка, специфічний біль), пов'язані із лікуванням специфічні ефекти (біль у роті, дисфагія, периферична нейропатія та алопеція) та використання знеболюючих. Для визначення мінімального клінічно значущого погіршення чи покращення використовували зміну на 10 або більше балів. За даними публікації Campelo et al., 2021 глобальний стану здоров'я (GHS) погіршився у 43,5% (57/131) пацієнтів групи бригатинібу та у 53,4% (70/131) пацієнтів групи кризотинібу за час до кросовера. Середній час до погіршення GHS в групі бригатинібу склав 26,74 місяці, а в групі кризотинібу – 8,31 місяця (HR=0,70; 95% CI від 0,49 до 1,00; log-rank p=0,0485). Бригатиніб показав значущі переваги над кризотинібом в фізичному (HR=0,67; 95% CI від 0,47 до 0,97), емоційному (HR=0,56; 95% CI від 0,38 до 0,81), соціальному (HR=0,59; 95% CI від 0,42 до 0,85) аспектах якості життя. Бригатиніб меншою мірою призводив до появи втоми (HR=0,67; 95% CI від 0,48 до 0,93), нудоти та блювання (HR=0,55; 95% CI від 0,40 до 0,76), втрати апетиту (HR=0,62; 95% CI

від 0,43 до 0,90), закріпів (HR=0,52; 95% CI від 0,38 до 0,73). В інших аспектах (крім фінансових труднощів) та симптомах бригатиніб чисельно мав переваги, але різниця була статистично незначущою. Зміни порівняно із вихідними значеннями GHS/QOL, функціональних та симптоматичних оцінок EORTC QLQ-C30 бригатиніб також продемонстрував чисельно більшу різницю покращення в балах (95% CI) порівняно із кризотинібом: шкали GHS/QOL – 3,1 (-0,8 – 7,0); фізична шкала – 2,9 (-0,6 – 6,4); рольова – 2,5 (-2,2 – 7,3); емоційна – 4,1 (0,9 – 7,4); когнітивна – 4,9 (1,7 – 8,1); соціального функціонування – 1,6 (-2,6 – 5,8). Значуща різниця (95% CI) була для втомлюваності – 4,3 (-8,3 – -0,4), втрати апетиту – 5,5 (-9,3 – -1,8) та закріпів – 10,6 (-14,7 – -6,5). Серед пацієнтів із покращенням GHS/QOL медіана покращення була значно довшою при застосуванні бригатинібу (не досягнуто проти 11,99 місяців; log-rank  $p < 0,001$ ). Середня тривалість покращення також була значно довшою при застосуванні бригатинібу, ніж при застосуванні кризотинібу, для кількох функціональних аспектів (фізичні, рольові, емоційні та соціальні) та симптомів (втоми, нудоти та блювання, втрати апетиту) – log-rank  $p \leq 0,05$ .

Під час проведення експертизи уповноваженим органом був здійснений верифікаційний аналіз результатів, що представлені у досьє з публікації Wen et al., 2022. Варто зазначити, що у публікації представлені результати клінічної ефективності та безпеки препаратів першої лінії для лікування поширеного НДКПЛ ALK(+) з розрахованими довірчими інтервалами при проведенні частотного аналізу (англ. confidence intervals, CI) і при проведенні байєсового аналізу (англ. credible intervals, CrI).

Отже, за визначеною у досьє кінцевою точкою виживаність без прогресування (PFS) бригатиніб продемонстрував клінічну перевагу з статистично значущою різницею у результаті порівняно з ХТ – HR 0,21 (95% CI 0,14-0,30) та HR 0,21 (95% CrI 0,14-0,30). За показником PFS алектиніб мав кращу клінічну ефективність порівняно з бригатинібом – HR 1,12 (95% CI 0,75-1,69) та HR 1,1 (95% CrI 0,75-1,7), проте різниця у результаті не є статистично значущою. Подібні результати клінічної ефективності бригатинібу порівняно з ХТ, алектинібом спостерігались і при аналізі субгруп (чоловіки, жінки, азіати, неазіати, вік до 65 років, вік 65 та більше років, наявність чи відсутність метастазів у головний мозок).

Бригатиніб та визначені у досьє компаратори ХТ, алектиніб за кінцевою точкою загальна виживаність (OS) були порівнювані, оскільки різниця у результаті не була статистично значущою (що свідчать представлені у ММА CI для порівняння ХТ з бригатинібом, алектиніб vs бригатиніб та CrI для порівняння бригатинібу з ХТ, бригатиніб vs алектиніб), проте як демонструють HR для OS бригатиніб мав тенденцію до клінічної переваги за показником OS порівняно з ХТ, однак поступався алектинібу.

Відповідно до результатів ММА, опублікованого у публікації Wen et al., 2022, на фоні терапії бригатинібом у пацієнтів був більший шанс виникнення ПР 3-5 ступеня порівняно з алектинібом – OR 2,72 (95% CI 1,45-5,06) та OR 2,7 (95% CrI 1,5-5,1) та порівняно з ХТ – OR 1,61 (95% CI 0,84-3,11) та OR 1,6 (95% CrI 0,84-3,1), однак різниця у результаті OR з ХТ не є статистично значущою, про що свідчать і CI, і CrI.

Щодо ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування, бригатиніб та визначені у досьє компаратори (ХТ, алектиніб) були порівнювані, оскільки різниця у результаті не була статистично значущою (що свідчать представлені у ММА CI для порівняння ХТ з бригатинібом, алектиніб vs бригатиніб та CrI для порівняння бригатинібу з ХТ, бригатиніб vs алектиніб).

У публікації Wen et al., 2022 було застосовано кумулятивну ймовірність рангування та метод SUCRA (surface under cumulative ranking curve) за кожним визначеним результатом клінічної ефективності та безпеки, при цьому більше значення SUCRA вказує на кращий результат як щодо клінічної ефективності, так і щодо безпеки. Аналізуючи результати SUCRA публікації для бригатинібу, ХТ та алектинібу за визначеними у досьє кінцевими точками, можна зробити висновок, що алектиніб був пов'язаний з найвищою

ймовірністю займати перше місце за показником OS (SUCRA = 91,16%), PFS (SUCRA = 72,27%), ПР 3–5 ступеня (SUCRA = 98,94%), ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування (SUCRA = 59,03%). Відповідно бригатиніб займав друге місце за показником OS (SUCRA = 59,35%), PFS (SUCRA = 61,73%). За показником ПР 3–5 ступеня (SUCRA = 32,51%), ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування (SUCRA = 19,02%), бригатиніб поступався ХТ (ПР 3–5 ступеня - SUCRA = 66,14%, ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування – SUCRA = 30,88%). Порівнюючи результати SUCRA публікації для ІТК (бригатинібу, алектинібу) щодо PFS у пацієнтів з/без метастазів у головний мозок, бригатиніб був пов'язаний з найвищою ймовірністю займати перше місце щодо PFS у пацієнтів із метастазами у головний мозок (SUCRA для бригатинібу = 81,76%, SUCRA для алектинібу = 75,88%).

Додатково уповноважений орган зазначає, що у мережевий мета-аналіз Wen et al., 2022 було включено дослідження ALTA-1L та модель фармакоеконічного аналізу було побудовано на основі даних потоку пацієнтів з дослідження ALTA-1L. Клінічне випробування ALTA-1L мало на меті оцінити безпеку та ефективність бригатинібу у порівнянні з кризотинібом у пацієнтів з НДКРЛ ALK+, які раніше не отримували терапію інгібітором ALK. Це було відкрите багатоцентрове рандомізоване (1:1) міжнародне дослідження 3 фази, яке проводилось в 124 центрах у 20 країнах. Оскільки дослідження було відкритим, для зниження ризику похибки, аналіз результатів було проведено незалежним комітетом з оцінки в засліпленому режимі (blinded independent review committee, BIRC). У дослідження ALTA-1L було включено 275 дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ ALK+, які раніше не отримували цільову терапію ALK. У дослідження були включені пацієнти, які раніше пройшли не більше 1 курсу ХТ місцевопоширеного або метастатичного раку. Вихідні демографічні дані та характеристики захворювання у випробуванні ALTA-1L: медіана віку 59 років (діапазон від 27 до 89), 59% належали до європеїдної раси, 55 % були жінками, 96 % мали функціональний статус 0-1 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), а 4 % — 2 за ECOG, 58 % ніколи не палили, 93 % мали захворювання IV стадії, 29 % мали метастази в мозок на початковому рівні, 13 % раніше проходили променеву терапію мозку, а 27 % раніше отримували хіміотерапію. Ділянки позагрудного метастазування включали головний мозок (30 % пацієнтів), кістки (31 % пацієнтів) і печінку (20 % пацієнтів).

При середній тривалості спостереження 24,9 місяців у групі бригатинібу та 15,2 місяці у групі кризотинібу, у групі застосування бригатинібу було досягнуто первинну кінцеву точку, а саме статистично значущого покращення показника PFS за оцінкою BIRC порівняно з кризотинібом (дворічна ймовірність без прогресії - 48% vs 26%, HR - 0,49 (95% CI 0,35-0,68; log-rank  $p < 0,0001$ ). Медіана PFS у групі бригатинібу становила 24 місяці (95% CI 18,5 - не досягнуто), у групі кризотинібу - 11 місяців (95% CI 9,0-12,9). Ймовірність OS через 2 роки становила 76% у групі бригатинібу та 74% у групі кризотинібу (HR - 0,92 (95% CI 0,57 - 1,47; log - ранг  $p = 0,7710$ ), медіана OS - не оцінювалась. Після прогресування захворювання та оцінки BIRC у групі кризотинібу був дозволений перехід на бригатиніб. Серед 61 пацієнта в групі кризотинібу, які перейшли на бригатиніб, медіана PFS за оцінкою BIRC становила 15,6 місяці (95% CI 9,4 - не досягнуто). HR для OS після коригування ефекту перехресного лікування становив 0,70 (95% CI 0,39–1,26).

За даними дослідження при зрізі даних станом на 2018 рік ПР 3 - 5 ступеня спостерігалися у 61% пацієнтів у групі бригатинібу та у 55% пацієнтів у групі кризотинібу. ПР, що призвели до смерті протягом 30 днів після останньої дози зафіксовано у 5 % пацієнтів групи бригатинібу та 5 % пацієнтів групи кризотинібу, проте жодне із зазначених ПР, вважалось не пов'язане з досліджуваним лікуванням. Зниження дози внаслідок ПР призначалося дослідником або протоколом у 29% пацієнтів групи

бригатинібу та 21% пацієнтів групи кризотинібу. ПР, що призводили до зниження дози у більш, ніж 1 пацієнта у групі бригатинібу - це було підвищення КФК (10,3%), підвищення ліпази (5,1%), збільшення амілази (2,9%), гіпертонія (1,5%), підвищення АСТ (1,5%), пневмоніт (1,5%), висип (1,5%) та підвищення АЛТ (0,7%). Припинили лікування через ПР 12% пацієнтів групи бригатинібу та 9% групи кризотинібу. При зрізі даних станом на 2019 рік нових сигналів безпеки бригатинібу не рапортовано.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості мережевого метааналіза, що представлено у публікації Wen et al., 2022 за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів. Пошук клінічних досліджень, які відповідають визначеним протоколом мережевого мета-аналізу критеріям включення, був проведений більше, ніж у двох електронних базах даних (PubMed, Embase, Web of Science, бібліотека Кокрана) станом на 07.04.2022. Автори публікації для виявлення відповідних досліджень переглядали сайти ClinicalTrials.gov та міжнародних онкологічних конференцій, включаючи щорічні збори Американського товариства клінічної онкології, Конгрес Європейського товариства медичної онкології (ESMO), Всесвітню конференцію з дослідження раку легень, Європейський конгрес з раку легень та Азійський конгрес ESMO. В публікації представлені пошукова стратегія. Протокол мережевого мета-аналізу зареєстровано в Реєстрі систематичних оглядів (Prospective Register of Systematic Reviews PROSPERO CRD42021238310). Відбір досліджень, вилучення даних проводилися трьома експертами, спірні питання узгоджувались консенсусом з залученням головного дослідника. Відбір даних представлений у формі діаграми у відповідності до PRISMA, зазначені причини виключення з пошуку, однак не представлений перелік виключених публікацій досліджень. При проведенні мережевого мета-аналізу авторами був проведений аналіз припущень однорідності, подібності, послідовності. Для оцінки ризику систематичної помилки рандомізованих досліджень автори публікації застосовували Кокранівський інструмент, результати їх оцінки представлені у публікації. Критеріями включення у мережевий мета-аналіз були рандомізовані клінічні дослідження, що порівнювали два чи більше методи лікування першої лінії для прогресуючого НДКРЛ ALK(+). Дослідження ALTA-1L (азіатами були приблизно 43% пацієнтів) вивчало клінічну ефективність бригатинібу порівняно з кризотинібом, а клінічна ефективність алектинібу порівняно з кризотинібом вивчалась у дослідженнях ALEX (азіатами були приблизно 45% пацієнтів), J-ALEX (100% пацієнтів були азіатами, до того ж приймали алектиніб у дозі 300 мг 2 р/добу) та ALESIA (100% пацієнтів були азіатами). Звертає на себе увагу, що відповідно до протоколу у дослідження ALTA-1L могли бути включені пацієнти з гістологічно або цитологічно підтвердженою стадією IIIB або стадією IV НДКРЛ, позитивні до ALK, які не отримували попередню терапію інгібітором ALK, але могли отримати не більше 1 курсу системної протипухлинної терапії НДКРЛ. При прогресуванні захворювання на фоні терапії бригатинібом пацієнти могли продовжувати застосовувати бригатиніб, однак при прогресуванні захворювання на кризотинібі подальший прийом кризотинібу припинявся та пацієнти могли бути переведені на бригатиніб. У дослідженні ALEX при включенні у дослідження пацієнти не повинні були отримувати системну терапію НДКРЛ, перехресне застосування досліджуваних лікарських засобів при прогресуванні захворювання протягом дослідження було заборонено умовами протоколу. Ці вищезазначені обмеження при проведенні мережевого мета-аналізу описано авторами публікації. Не наведено результати окремих клінічних досліджень, включених в непряме порівняння. Наведено графічне та табличне представлення мережі доказів, що містить інформацію про клінічні дослідження, включених в непряме порівняння. У публікації надані посилання на публікації про методи і програмні продукти, що використовувались. Проведено розрахунок величини відносного ефекту, наведено довірчі інтервали при проведенні частотного аналізу (CI) і при

*проведенні байєсового аналізу (CrI). Загалом методологічна якість публікації є прийнятною та результати огляду можуть бути застосовані до цільової групи пацієнтів.*

Бригатиніб не включений до 22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року.

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

**У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги** наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак легені”, затверджений наказом МОЗ України від 04 червня 2014 року № 387. Заявник зауважує, що даним протоколом не передбачається опція стратифікації пацієнтів за типом мутації з метою підбору таргетного лікування. Це суперечить принципам сучасних підходів у світі щодо вибору схеми лікування при НДКРЛ і може бути пояснено застарілістю українського протоколу.

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

У досьє представлений перелік міжнародних клінічних рекомендацій, настанов щодо ведення пацієнтів з НДКРЛ.

**1. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) Недрібноклітинний рак легень (NCCN, «Non-Small Cell Lung Cancer», version 3.2023-April 13, 2023).**

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

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

Рекомендації щодо подальшої терапії включають продовження таргетної терапії першої лінії, залежно від типу прогресування.

**2. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) Рак центральної нервової системи (NCCN, «Central Nervous System Cancers», version 1.2023-March 24, 2023).**

У разі метастазів у головний мозок у пацієнтів із НДКРЛ ALK(+) для системної терапії рекомендується бригатиніб, лорлатиніб, алектиніб, церитиніб (перша рекомендація) або кризотиніб (рекомендація категорії 2в).

**3. Онкоген-залежний метастатичний недрібноклітинний рак легенів: Клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2023 (Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2023).**

При веденні пацієнтів з НДКРЛ ALK+:

- Пацієнти повинні отримувати терапію першої лінії алектинібом, бригатинібом або лорлатинібом (I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A). Ці варіанти є кращими порівняно з кризотинібом або церитинібом (I, B; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A).
- Алектиніб рекомендовано пацієнтам, у яких відбувається прогресування на фоні лікування кризотинібом або у яких спостерігається його непереносимість (I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A).
- Бригатиніб і церитиніб представляють додаткові варіанти лікування при резистентності до кризотинібу (бригатиніб: III, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A; церитиніб: I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A).

- У пацієнтів, у яких прогресує захворювання на фоні терапії ІТК другого покоління, інгібітор ALK нового покоління лорлатиніб є варіантом лікування (ІІІ, А; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A).
- Після прогресування на лорлатинібі рекомендовано ХТ з комбінацією платини та пеметрекседу (ІІІ, А).
- Після прогресування на лорлатинібі можна розглянути атезолізумаб–бевацизумаб–паклітаксел–карбоплатин (ІІІ, В; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3).

**4. Ранній і місцево-поширений недрібноклітинний рак легенів: оновлення клінічних практичних рекомендацій ESMO з акцентом на діагностиці, встановлення стадії та системній і місцевій терапії, 2021** (Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging and systemic and local therapy, 2021).

Настановою не розглядається застосування інгібіторів ALK.

Нерезектабельний місцевопоширений НДКРЛ:

Післяопераційна променева терапія не приносить користі пацієнтам із повністю видаленим НДКРЛ ІІІ стадії N2 [I, E] і її слід розглядати лише в разі залишкової мікроскопічної або макроскопічної хвороби [IV, B].

Консолідоване застосування інгібітора імунної контрольної точки (ICI) дурвалумабу протягом 1-42 днів після закінчення супутньої хіміопроменевої терапії продемонструвало переваги щодо виживаності при неоперабельному НДКРЛ ІІІ стадії та рекомендовано пацієнтам, у яких захворювання не прогресувало після хіміопроменевої терапії на основі платини [I, A] у всіх категоріях PD-L1 і у пацієнтів, чий пухлини експресують PD-L1 на пухлинних клітинах (відповідно до схваленого ЕМА показання) [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4].

**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 бригатинібу в досє була оцінена із застосуванням методу витрати-користь (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування бригатинібу. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу витрати-користь обґрунтовується різними показниками клінічної ефективності заявленої медичної технології (бригатиніб) та медичних технологій порівняння (ХТ, алектиніб, кризотиніб) за даними мережевого мета-аналізу *Wen et al., 2022*.

*Варто зазначити, що результати аналізу порівняльної клінічної ефективності бригатинібу та алектинібу свідчать про відсутність статистично значущої різниці у результатах щодо показників загальної виживаності (OS) та виживаності без прогресування (PFS), проте з огляду на різний профіль безпеки (а саме щодо виникнення ПР 3-5 ступеня) вищезазначених лікарських засобів використання заявником методу фармакоеконічного аналізу витрати-користь (cost-utility) для порівняння бригатинібу і алектинібу є обґрунтованим.*

Фармакоеконічні розрахунки методом витрати-користь базуються на моделі Маркова з 28-денними циклами та часовим горизонтом у 30 років. У моделі Маркова показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Структура фармакоеконічної моделі передбачає чотири стани: до прогресування (англ. pre-progression), прогресування (англ. progression), повна відповідь (англ. complete response) та смерть. Пацієнти розпочинають рух у межах моделі у віці 59 років, що відповідає середньому віку когорти пацієнтів дослідження ALTA-1L. Модель фармакоеконічного аналізу було побудовано на основі даних потоку пацієнтів з дослідження ALTA-1L, які отримували бригатиніб, результати для ХТ, алектинібу та



кризотинібу було отримано шляхом використання показників HR та OR з мережевого мета-аналізу *Wen et al., 2022*.

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

**Таблиця 5.** Результати фармакоеконімічного аналізу бригатинібу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис						
1	Вступ	<p>Оцінювана технологія: бригатиніб.</p> <p>Компаратор: 1) ХТ (пеметрексед + цисплатин); 2) алектиніб; 3) кризотиніб.</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>						
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK.						
		Фармакоеконімічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.						
		Часовий горизонт моделювання становить 30 років, враховуючи, що середній початковий вік пацієнтів у моделі становить 59 років (на основі даних дослідження ALTA-1L).						
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.						
		<p>Дані щодо ефективності та безпеки: для оцінюваної технології – дані потоку пацієнтів з дослідження ALTA-1L; для компараторів – показники HR та OR з мережевого мета-аналізу <i>Wen et al., 2022</i>.</p> <p>Дані щодо корисності: дані пацієнтів з дослідження ALTA-1L (опубліковані у звіті оцінки NICE). Значення корисності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “повна відповідь” – 0,812,</li> <li>• “до прогресування” – 0,759,</li> <li>• “прогресування” – 0,619.</li> </ul> <p>Також у моделі використовується показник корисності при застосуванні кращої підтримуючої терапії, який становить 0,689 (із припущенням, що показник є середнім значенням між значеннями корисності у стані “до прогресування” та “прогресування”), множник при наявності метастазів у головному мозку – 0,7536, множник при застосуванні ХТ – 0,9024 та показник зменшення корисності, що залежить від віку – -0,00026/рік.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 30-річного горизонту моделювання було отримано результат:</p>						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ЛЗ</th> <th>QALY</th> <th>Різниця QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Заявлена медична технологія</td> <td>Бригатиніб</td> <td>4,31</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		ЛЗ	QALY	Різниця QALY	Заявлена медична технологія	Бригатиніб	4,31	-
ЛЗ	QALY	Різниця QALY						
Заявлена медична технологія	Бригатиніб	4,31	-					

		<table border="1" data-bbox="603 203 1471 461"> <tr> <td data-bbox="603 203 986 286">Медична технологія порівняння</td> <td data-bbox="986 203 1158 286">ХТ</td> <td data-bbox="1158 203 1267 286">1,78</td> <td data-bbox="1267 203 1471 286">2,53</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 286 986 369"></td> <td data-bbox="986 286 1158 369">Алектиніб</td> <td data-bbox="1158 286 1267 369">5,39</td> <td data-bbox="1267 286 1471 369">-1,08</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 369 986 461"></td> <td data-bbox="986 369 1158 461">Кризотиніб</td> <td data-bbox="1158 369 1267 461">2,84</td> <td data-bbox="1267 369 1471 461">1,47</td> </tr> </table> <p data-bbox="603 488 1471 651">Отже, бригатиніб забезпечує для дорослих пацієнтів з НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, з дисконтуванням додаткові 2,53 QALY порівняно з хіміотерапією та 1,47 QALY порівняно з кризотинібом; порівняно з алектинібом пацієнт недоотримає 1,08 QALY.</p>	Медична технологія порівняння	ХТ	1,78	2,53		Алектиніб	5,39	-1,08		Кризотиніб	2,84	1,47
Медична технологія порівняння	ХТ	1,78	2,53											
	Алектиніб	5,39	-1,08											
	Кризотиніб	2,84	1,47											
3	Розрахунок витрат	<p data-bbox="603 685 1114 719">Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul data-bbox="651 723 1471 1021" style="list-style-type: none"> <li>• витрати на лікарські засоби (бригатиніб, кризотиніб, алектиніб, ХТ (пеметрексед+цисплатин));</li> <li>• витрати на лікування побічних реакцій;</li> <li>• витрати на госпіталізацію (розраховані на основі тарифу Програми медичних гарантій обслуговування населення);</li> <li>• витрати на щеплення;</li> <li>• витрати на спостереження онкологом та сімейним лікарем відповідно до тарифів Програми медичних гарантій обслуговування населення.</li> </ul> <p data-bbox="603 1059 1471 1126">Заявником запропонована до розгляду конфіденційна цінова пропозиція, яка становить:</p> <ul data-bbox="651 1131 1471 1429" style="list-style-type: none"> <li>• ██████ грн за упаковку таблеток по 180 мг № 28, що на ██████% нижче за оптово-відпускну ціну, яка становить 59 164,04 грн (наказ МОЗ від 14.03.2023 № 488),</li> <li>• ██████ грн за упаковку таблеток по 90 мг № 28, що на ██████% нижче за оптово-відпускну ціну, яка становить 44 373,04 грн (наказ МОЗ від 14.03.2023 № 488),</li> <li>• ██████ грн за упаковку таблеток по 30 мг № 28, що на ██████% нижче за оптово-відпускну ціну, яка становить 14 791,02 грн (наказ МОЗ від 14.03.2023 № 488).</li> </ul> <p data-bbox="603 1467 906 1500">Витрати на компаратор:</p> <ul data-bbox="651 1505 1471 1803" style="list-style-type: none"> <li>• ХТ – розраховано на основі найнижчої у 2022 році ціни за мг за результатами госпітальних закупівель за даними бази SMD (пеметрексед – 1,22 грн, цисплатин – 2,32 грн);</li> <li>• алектиніб – розраховано на основі ціни за мг відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ (3,41 грн (наказ МОЗ від 14.01.2023 № 82));</li> <li>• кризотиніб – розраховано на основі середньої ціни за мг за результатами закупівель у роздрібному сегменті ринку у 2020-2022 роках за даними бази SMD (4,15 грн).</li> </ul> <p data-bbox="603 1841 1471 1973">У таблиці нижче представлено витрати на день та рік лікування бригатинібом, алектинібом, кризотинібом при застосуванні стандартних доз, а також витрати на цикл і курс лікування (6 циклів) ХТ:</p>												

		ЛЗ		Витрати, грн	
				на день лікування	на рік лікування
		Заявлена медична технологія	Бригатиніб*	██████	██████
		Медична технологія порівняння	Алектиніб	██████	██████
			Кризотиніб	██████	██████
				на цикл лікування	на курс лікування (6 циклів)
			ХТ	██████	██████
		<p>*без урахування, що у перші 7 днів першого циклу лікування застосовується доза 90 мг.</p> <p>Сумарні витрати за результатами моделювання протягом 30-річного часового горизонту з дисконтуванням 3%:</p>			
		ЛЗ		Сумарні витрати, грн	Різниця витрат, грн
		Заявлена медична технологія	Бригатиніб	██████	-
		Медична технологія порівняння	ХТ	██████	██████
			Алектиніб	██████	██████
			Кризотиніб	██████	██████
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:			
		Бригатиніб порівняно з	ICER		
		ХТ	бригатиніб є більш ефективним та дорожчим, ICER становить ██████ грн/QALY		
		Алектиніб	бригатиніб є менш ефективним та дешевшим		
		Кризотиніб	бригатиніб є більш ефективним та дешевшим		

		<p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості зі зміною входних параметрів на +/- 10% та встановлено :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• при порівнянні бригатинібу з ХТ – найбільший вплив на результат має ціна за мг бригатинібу, показник корисності у стані “повна відповідь”, показник корисності у стані “до прогресування”. При цьому ICER за результатами аналізу коливається від ██████ грн до ██████ грн;</li> <li>• при порівнянні бригатинібу з алектинібом – найбільший вплив на результат має показник HR для PFS, ціна за мг алектинібу, показник корисності у стані “повна відповідь”;</li> <li>• при порівнянні бригатинібу з кризотинібом – найбільший вплив на результат має ціна за мг бригатинібу, показник HR для PFS, відсоток виникнення побічних реакцій 3-5 ступеня при застосуванні бригатинібу.</li> </ul> <p><i>Заявником не було оновлено результати аналізу чутливості у Excel-файлі, наданому разом з відповідями на зауваження за результатами проведення фахової експертизи. Зазначені вище дані було отримано шляхом застосування макросів, можливість використання яких було імплементовано у Excel-файл заявника.</i></p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. На час лікування побічних реакцій пацієнти припиняють застосовувати основну схему лікування. Було зроблено припущення, що побічні реакції з певною ймовірністю можуть розвинути на початку лікування, чим виявлять пацієнтів, які не переносять основну схему лікування. У зв'язку з цим витрати на усунення побічних реакцій було враховано у першому циклі моделі. Також у моделі було враховано, що частина пацієнтів після лікування побічних реакцій ступеню 3-5 буде отримувати зменшену дозу ЛЗ основної схеми лікування (у групі бригатинібу – 56,6%, ХТ – 60,65%, алектинібу – 65,77%, кризотинібу – 64,7%).</li> <li>2. Оскільки певна частка пацієнтів матиме протипоказання для продовження лікування основною схемою лікування, то було зроблене припущення, що таким пацієнтам буде підібрано індивідуальні схеми лікування, вартість яких становитиме +50% до вартості ХТ (краща підтримуюча терапія).</li> <li>3. Пацієнти у стані “прогресування” потребують більших витрат системи охорони здоров'я, тому було зроблено припущення, що вартість індивідуальних схем лікування таких пацієнтів становитиме +50% до вартості кращої підтримуючої терапії.</li> <li>4. Пацієнти отримують 6 циклів ХТ, після чого ті пацієнти, які залишаються в стані “до прогресування” продовжують отримувати кращу підтримуючу терапію. Пацієнти, які переходять до стану “повна відповідь” продовжують отримувати відповідне лікування протягом 6 циклів.</li> <li>5. У моделі фармакоеконічного аналізу було враховано, що застосування циклу ХТ потребує перебування пацієнта у стаціонарі протягом 6 днів, а вартість перебування у стаціонарі протягом дня було розраховано на основі тарифу пакету «Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах» Програми медичних гарнатій обслуговування населення.</li> <li>6. У зв'язку з тим, що за даними бази SMD продажі капсул кризотинібу по 200 мг (знижена доза передбачає застосування 400 мг</li> </ol>

		крізотинібу на день) відсутні, витрати на застосування як стандартної дози, так і зниженої дози крізотинібу у моделі є однаковими.
--	--	--

Зважаючи на те, що ХТ відображає поточну клінічну практику в Україні лікування заявленої у досьє цільової когорти пацієнтів, щодо застосування алектинібу за даним показанням уповноваженим органом було підготовлено висновок та рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення ДКД, нижче представлено результати аналізу порівняння бригатинібу з ХТ як основний сценарій та алектинібом як додатковий сценарій.

Отже, за розрахунками заявника застосування бригатинібу порівняно з ХТ забезпечує додаткові 2,53 QALY. Протягом 30-річного часового горизонту додаткові витрати при застосуванні бригатинібу порівняно з ХТ становлять █████ грн. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні бригатинібу для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, становить █████ грн на один додатково набутий QALY порівняно з ХТ.

Згідно з результатами додатково проведеного заявником аналізу застосування бригатинібу порівняно з алектинібом було встановлено, що бригатиніб є менш ефективною та дешевшою медичною технологією – при застосуванні бригатинібу, порівняно з алектинібом, пацієнт недоотримає 1,08 QALY, заощадивши при цьому █████ грн.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на бригатиніб порівняно з ХТ є ефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в діапазоні 1 ВВП – 3 ВВП на душу населення (131 944,00 грн – 395 832,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

**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 дослідження ALTA-1L.

2. У моделі фармакоекономічного аналізу було враховано, що серед пацієнтів групи бригатинібу, у яких виникнуть побічні реакції 3-5 ступеня, 56,6% пацієнтам необхідно буде застосовувати знижену дозу бригатинібу. При розрахунку вартості другого і подальших циклів лікування зниженою дозою бригатинібу (120 мг на день) було враховано вартість бригатинібу, розраховану з таблетки по 180 мг (█████ грн), а не таблетки по 30 мг (█████ грн), що призвело до заниження вартості лікування зниженою дозою бригатинібу. У разі використання у розрахунках вартості лікування зниженою дозою бригатинібу ціни за мг, розрахованої з вартості таблетки по 30 мг, ICER при застосуванні бригатинібу порівняно з ХТ зростає та на █████% перевищуватиме значення 3 ВВП на душу населення, тобто витрати будуть малоефективними.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори мають 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 бригатинібу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за

результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років. В аналізі впливу на показники бюджету було враховано, що сезонність у діагностиці захворювання відсутня, тому пацієнти заходять у модель рівномірно протягом року.

Для розрахунку кількості дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, заявником було враховано кількість випадків захворювання на злоякісні новоутворення трахеї, бронхів, легені, частку морфологічно підтверджених випадків захворювання, частку пацієнтів, що мають IV стадію захворювання та частку пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням за даними Національного канцер-реєстру України, частку раку легень серед випадків захворювання на злоякісні новоутворення трахеї, бронхів, легені (на основі консультацій з клінічними фахівцями), частку НДКРЛ у структурі захворювань на рак легень та частку пацієнтів, позитивних до ALK.

Відповідно до розрахунків заявника кількість нововиявлених пацієнтів щороку становитиме 51 пацієнт.

Додатково у досьє заявником було представлено розрахунок потреби з урахуванням пацієнтів зі стадіями IIIb, IIIc, IV та встановлено, що за такого сценарію потенційна когорта пацієнтів може становити 74 особи. Заявлена у досьє когорта – це дорослі пацієнти з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK. Настанови NCCN та ESMO рекомендують застосування бригатинібу для лікування пацієнтів з НДКРЛ IV стадії та відсутні такі рекомендації для лікування місцевопоширеного НДКРЛ. Дані порівняльної клінічної ефективності та безпеки у досьє були представлені з ММА (публікація Wen et al., 2022), яке включало одне дослідження порівняння бригатинібу з кризотинібом (ALTA-1L), в якому брали участь 93% пацієнтів з НДКРЛ IV стадії. Отже, зважаючи на вищевикладене, уповноважений орган приймає базовий підхід заявника щодо врахування в аналізі впливу на показники бюджету пацієнтів з IV стадією захворювання.

Розрахунок потенційної когорти пацієнтів проведено без прогнозування тенденцій захворюваності на 5 років на підставі даних про захворюваність методом регресійного аналізу з вибором оптимальної моделі, оскільки за результатами аналізу, проведеного заявником, жодна регресійна модель не забезпечує достатній рівень надійності даних.

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

У першому році моделі враховані витрати на лікування нововиявлених у першому році пацієнтів, у роках 2-5 враховано як нововиявлених пацієнтів, так і пацієнтів з попередніх років аналізу, що представлено у показниках витрат на всю популяцію пацієнтів у таблиці 6, проте кількість пацієнтів у таблиці 6 представлено лише на основі показника захворюваності, тобто лише нововиявлені пацієнти, які потребують лікування щороку.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK наведено у таблиці 6.

**Таблиця 6.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					

Кількість нововиявлених пацієнтів, які потребують лікування (захворюваність)	51	51	51	51	51
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують ХТ	51	51	51	51	51
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати бригатиніб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують ХТ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати бригатиніб	51	51	51	51	51
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
<b>Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без бригатинібу, грн</b>	████████	████████	████████	████████	████████
• з них витрати на ХТ, грн	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Новий сценарій – витрати у схемі лікування з бригатинібом, грн</b>	████████	████████	████████	████████	████████
• з них витрати на бригатиніб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході з ХТ на бригатиніб (“новий сценарій”), що коливається 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 бригатиніб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде незначним (менше 20 млн грн), протягом другого та третього років – помірним (у діапазоні 20-38 млн грн), протягом четвертого та п'ятого років – середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

Також заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету при порівнянні 100% покриття потреби бригатинібом, порівняно зі 100% покриттям потреби алектинібом. Відповідно до аналізу заявника економія коштів державного бюджету при застосуванні бригатинібу коливається від ██████████ грн у першому році до ██████████ грн у п'ятому році порівняно із застосуванням алектинібу. Оскільки алектиніб наразі не є поточною загальнозживаною клінічною практикою, детальні розрахунки порівняння бригатинібу з алектинібом у висновку не представлено.

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

*При використанні у розрахунках вартості лікування зниженою дозою бригатинібу ціни за мг, розрахованої з вартості таблетки по 30 мг (про що було описано у пп.3 п.3 висновку), додатковий вплив на бюджет при повному переході з ХТ на бригатиніб коливається від ██████ грн до ██████ грн; вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде незначним (менше 20 млн грн), протягом другого року помірним (у діапазоні 20-38 млн грн), протягом третього-п'ятого – середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).*

**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 та безпеки заявленого лікарського засобу бригатиніб для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень, позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, представлено порівняно з ХТ (пеметрексед + цисплатин), кризотинібом та алектинібом. Компаратор у вигляді ХТ при відсутності доступу пацієнтів до діагностики ALK мутації відображає поточну практику лікування найбільшої кількості пацієнтів з НДКРЛ наразі в Україні, що не суперечить інструкції для медичного застосування, хоча не рекомендується сучасними міжнародними рекомендаціями (ESMO та NCCN) та є прийнятним. В свою чергу порівняльна клінічна ефективність, безпека та фармакоекономічний аналіз алектинібу з бригатинібом забезпечує комплексну оцінку таргетної терапії пацієнтів з НДКРЛ ALK+ з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена за результатами непрямого порівняння бригатинібу, ХТ, алектинібу, що описано у публікації Wen et al., 2022 та представлена у клінічному розділі досьє коректно. Метою даного мережевого метааналізу була оцінка ефективності та безпеки препаратів першої лінії для лікування поширеного НДКРЛ ALK(+). За визначеною у досьє кінцевою точкою виживаність без прогресування (PFS) бригатиніб продемонстрував клінічну перевагу з статистично значущою різницею у результаті порівняно з ХТ – HR 0,21 (95% CI 0,14-0,30) та HR 0,21 (95% CrI 0,14-0,30). За показником PFS алектиніб мав кращу клінічну ефективність порівняно з бригатинібом – HR 1,12 (95% CI 0,75-1,69) та HR 1,1 (95% CrI 0,75-1,7), проте різниця у результаті не є статистично значущою. Подібні результати клінічної ефективності бригатинібу порівняно з ХТ, алектинібом спостерігались і при аналізі субгруп (чоловіки, жінки, азіати, неазіати, вік до 65 років, вік 65 та більше років, наявність чи відсутність метастазів у головний мозок).

Різниця у результаті щодо загальної виживаності (OS) при застосуванні бригатинібу та визначених у досьє компараторів (ХТ, алектиніб) не була статистично значущою (що свідчать представлені у мережевому мета-аналізі CI для порівняння ХТ з бригатинібом, алектиніб vs бригатиніб та CrI для порівняння бригатинібу з ХТ, бригатиніб vs алектиніб).

Порівняльна безпека бригатинібу порівняно з ХТ та алектинібом у досьє представлена за результатами мережевого мета-аналізу (публікація Wen et al., 2022), однак показники OR вилучені некоректно та відповідно інтерпретовані некоректно, оскільки у досьє зазначено, що профіль безпеки (в контексті ПР 3-5 ступеня) бригатинібу виглядає кращим за кризатиніб або ХТ; відсутні підстави вважати, що профіль бригатинібу та алектинібу відрізняються (результат статистично незначущий). Однак аналізуючи результати мережевого мета-аналізу, можна зробити висновок, що на фоні терапії бригатинібом у пацієнтів був більший шанс виникнення ПР 3-5 ступеня порівняно з алектинібом – OR 2,72 (95% CI 1,45-5,06) та OR 2,7 (95% CrI 1,5-5,1) та порівняно з ХТ – OR 1,61 (95% CI 0,84-



3,11) та OR 1,6 (95% CrI 0,84-3,1), однак різниця у результаті OR з ХТ не є статистично значущою, про що свідчать і CI, і CrI. Щодо ПР, що пов'язані з досліджуванним лікарським засобом та призводили до припинення лікування, бригатиніб та визначені у досьє компаратори (ХТ, алектиніб) були порівнювані, оскільки різниця у результаті не була статистично значущою (що свідчать представлені у ММА CI для порівняння ХТ з бригатинібом, алектиніб vs бригатиніб та CrI для порівняння бригатинібу з ХТ, бригатиніб vs алектиніб). Гірший профіль безпеки бригатинібу підтверджено і результатами SUCRA, наведений у публікації Wen et al., 2022. Бригатиніб займав останнє місце серед всіх проаналізованих лікарських засобів щодо ПР 3–5 ступеня (SUCRA = 32,51%) та ПР, що пов'язані з досліджуванним лікарським засобом та призводили до припинення лікування (SUCRA = 19,02%), поступаючись навіть ХТ. ХТ за результатами мережевого мета-аналізу має SUCRA = 66,14% щодо ПР 3–5 ступеня та SUCRA = 30,88% щодо ПР, що пов'язані з досліджуванним лікарським засобом та призводили до припинення лікування. Також заявником був наданий регулярний оновлюваний звіт з безпеки PSUR (12M – 27APR2022; version 6.0), інформація якого є конфіденційною, за даними якого кумулятивний профіль користі та ризику бригатинібу залишається сприятливим.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу бригатиніб як монотерапія дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, має додану користь, проте є більш витратним, порівняно з ХТ, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER, за розрахунками заявника відповідно до заявленої цінової пропозиції, знаходиться в діапазоні від 1 до 3 ВВП на душу населення, такі витрати є ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте уповноваженим органом було встановлено фактор, який може мати вплив на розрахований заявником ICER, а саме - використання у розрахунках вартості лікування зниженою дозою бригатинібу ціни за мг, розрахованої з вартості таблетки по 180 мг, а не 30 мг, що знижує вартість лікування. Усунення впливу вищезазначеного фактору призведе до того, що ICER на ██████% перевищуватиме значення 3 ВВП на душу населення, тобто витрати будуть малоефективними.

Результат додатково проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу бригатиніб як монотерапія дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, має меншу користь, проте є дешевшим, порівняно з алектинібом, що є коректним.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи описані у підпункті 3 та 4 пункту 3 Висновку фактори, уповноваженим органом було встановлено, що застосування бригатинібу пов'язане з вищими витратами, порівняно з ХТ, що є коректним. Відповідно до розрахунків заявника додатковий вплив на бюджет при повному переході на бригатиніб коливається 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 бригатиніб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде незначним (менше 20 млн грн), протягом другого та третього років – помірним (у діапазоні 20-38 млн грн), протягом четвертого та п'ятого років – середнім (у діапазоні 38-100 млн грн). При усуненні фактору впливу на витрати, включені в аналіз впливу на показники бюджету, що описаний вище, додатковий вплив на бюджет при повному переході на бригатиніб коливається від ██████ грн до ██████ грн; вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде незначним (менше 20 млн грн), протягом другого року помірним (у діапазоні 20-38 млн грн), протягом третього-п'ятого – середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

Відповідно до аналізу заявника економія коштів державного бюджету при повному переході на застосування бригатинібу порівняно із застосуванням алектинібу коливається

від ██████ грн у першому році до ██████ грн у п'ятому році. Оскільки алектиніб наразі не є поточною загальноновживаною клінічною практикою, детальні розрахунки порівняння бригатинібу з алектинібом у висновку не представлено.

Враховання лише нових випадків злоякісних новоутворень трахеї, бронхів, легені та відповідно захворюваності на НДКРЛ, неможливість проведення прогнозування надійних тенденцій захворюваності на підставі даних про захворюваність методом регресійного аналізу, відсутність наразі рутинної практики проведення діагностики ALK мутації призводить до невизначеності щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб.

**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 бригатиніб порівняно з хіміотерапією (пеметрексед + цисплатин) та алектинібом як монотерапія дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень, позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором 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".

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

При лікуванні поширеного НДКРЛ ALK(+) бригатиніб порівняно з хіміотерапією продемонстрував клінічну перевагу щодо виживаності без прогресування (HR 0,21 (95% CI 0,14-0,30)); алектиніб мав кращу клінічну ефективність щодо виживаності без прогресування порівняно з бригатинібом (HR 1,12 (95% CI 0,75-1,69)), проте різниця у результаті не є статистично значущою. Різниця у результаті щодо загальної виживаності при застосуванні бригатинібу та визначених у досьє компараторів (хіміотерапія, алектиніб) не була статистично значущою (про що свідчать представлені у мережевому мета-аналізі CI для порівняння хіміотерапії з бригатинібом, алектиніб vs бригатиніб та CrI для порівняння бригатинібу з хіміотерапією, бригатиніб vs алектиніб), проте як демонструють HR для загальної виживаності бригатиніб мав тенденцію до клінічної переваги порівняно з хіміотерапією, однак поступався алектинібу.

На фоні терапії бригатинібом у пацієнтів був більший шанс виникнення побічних реакцій 3-5 ступеня порівняно з алектинібом (OR 2,72 (95% CI 1,45-5,06)) та порівняно з хіміотерапією (OR 1,61 (95% CI 0,84-3,11)), однак різниця у результаті OR з хіміотерапією не є статистично значущою. Щодо побічних реакцій, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування, бригатиніб та визначені у досьє компаратори (хіміотерапія, алектиніб) були порівнювані, оскільки різниця у результаті не була статистично значущою.

Аналізуючи результати SUCRA (більше значення SUCRA вказує на кращий результат клінічної ефективності та безпеки) публікації Wen et al., 2022, можна зробити висновок, що алектиніб був пов'язаний з найвищою ймовірністю займати перше місце за показником OS (SUCRA = 91,16%), PFS (SUCRA = 72,27%), ПР 3–5 ступеня (SUCRA = 98,94%), ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування (SUCRA = 59,03%). Бригатиніб займав друге місце за показником OS (SUCRA = 59,35%), PFS (SUCRA = 61,73%). За показником ПР 3–5 ступеня (SUCRA = 32,51%), ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування (SUCRA = 19,02%), бригатиніб поступався ХТ (ПР 3–5 ступеня - SUCRA = 66,14%, ПР, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування – SUCRA = 30,88%). Порівнюючи результати SUCRA публікації для ІТК (бригатинібу, алектинібу) щодо PFS у пацієнтів з/без метастазів у головний мозок, бригатиніб був пов'язаний з найвищою ймовірністю займати перше місце щодо PFS у пацієнтів із метастазами у головний мозок (SUCRA для бригатинібу = 81,76%, SUCRA для алектинібу = 75,88%).

За даними регулярного оновлюваного звіту з безпеки PSUR (12M – 27APR2022; version 6.0), інформація якого є конфіденційною, кумулятивний профіль користі та ризику бригатинібу залишається сприятливим.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування бригатинібу забезпечує додаткові 2,53 QALY порівняно з хіміотерапією. Протягом 30-річного часового горизонту додаткові витрати при застосуванні бригатинібу порівняно з хіміотерапією становлять ██████ грн. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні бригатинібу для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, становить ██████ грн на один додатково набутий QALY порівняно з хіміотерапією. ICER за розрахунками заявника, знаходиться в діапазоні від 1 до 3 ВВП на душу населення, такі витрати є ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте уповноваженим органом було встановлено фактор, який може мати вплив на розрахований заявником ICER, а саме - використання у розрахунках вартості лікування зниженою дозою бригатинібу ціни за мг, розрахованої з вартості таблетки по 180 мг, а не 30 мг, що занижує вартість лікування, усунення впливу якого призведе до того, що ICER на ██████% перевищуватиме значення 3 ВВП на душу населення, тобто витрати будуть малоефективними.

Відповідно до додатково проведеного заявником аналізу застосування бригатинібу порівняно з алектинібом було встановлено, що бригатиніб є менш ефективною та дешевшою медичною технологією.

Застосування бригатинібу пов'язане з вищими витратами, порівняно з хіміотерапією – додатковий вплив на бюджет при повному переході на бригатиніб коливається 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 бригатиніб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде незначним (менше 20 млн грн), протягом другого та третього років – помірним (у діапазоні 20-38 млн грн), протягом четвертого та п'ятого років – середнім (у діапазоні 38-100 млн грн). При усуненні фактору впливу на витрати, включені в аналіз впливу на показники бюджету, додатковий вплив на бюджет при повному переході на бригатиніб коливається від ██████ грн до ██████ грн; вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде незначним (менше 20 млн грн), протягом другого року помірним (у діапазоні 20-38 млн грн), протягом третього-п'ятого – середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

Відповідно до аналізу заявника економія коштів державного бюджету при повному переході на застосування бригатинібу порівняно із застосуванням алектинібу коливається від ██████ грн у першому році до ██████ грн у п'ятому році.

Уповноважений орган звертає увагу, що для забезпечення доступу пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень, позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, до таргетної терапії є обов'язкове проведення діагностики для визначення ALK мутації у таких пацієнтів. Відповідно до частини першої статті 3 Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» держава гарантує повну оплату згідно з тарифом за рахунок коштів Державного бюджету України надання громадянам необхідних їм медичних послуг та лікарських засобів, що передбачені програмою медичних гарантій. Згідно зі специфікаціями та умовами закупівлі медичних послуг, погодженими МОЗ України, у 2021 році до пакету медичних послуг «Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у дорослих та дітей у стаціонарних та амбулаторних умовах» входило проведення необхідних лабораторних досліджень пацієнтам з клінічно та морфологічно підтвердженим онкологічним діагнозом в амбулаторних та стаціонарних умовах, зокрема, молекулярно-генетичні дослідження. У 2022 році до пакету входили: молекулярно-генетичні дослідження (BRCA 1, BRCA 2, KRAS, NRAS, EGFR, BRAF, ALK, HER2, тест на MMR/MSI, експресія PD-L1, c-kit, PDGFRA), крім методів секвенування наступного покоління. Додатково, як зазначає НСЗУ, у зв'язку з відсутністю відокремлених кодів зазначеного тесту у Національному класифікаторі хвороб, неможливо провести моніторинг кількості тестів на ALK мутацію зроблених в рамках програми медичних гарантій у 2021 році. За даними клінічних фахівців наразі діагностика ALK мутації не є доступною пацієнту в Україні як рутинна клінічна практика.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу бригатиніб до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямком “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармацевтичні препарати 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 критеріїв включення (виключення) лікарських засобів до (з) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо лікування хворих на поширений (IV стадія) НДКРЛ ALK(+) або алектинібом, або бригатинібом, або лорлатинібом у якості першої лінії (NCCN, 2023 та ESMO, 2023) та застосування бригатинібу, лорлатинібу, алектинібу, церитинібу (перша рекомендація) або кризотинібу (рекомендація категорії 2в) у разі метастазів у головний мозок у пацієнтів із НДКРЛ ALK(+) NCCN, 2023). Наразі чинним є Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак легень”, затверджений наказом МОЗ України від 04 червня 2014 року № 387, однак даний протокол є застарілим та необхідний перегляд протоколу з урахуванням сучасних підходів лікування пацієнтів з НДКРЛ у світі;

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності підтверджено статистично значущу перевагу бригатинібу порівняно з хіміотерапією при лікуванні пацієнтів з НДКРЛ ALK(+), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, щодо виживаності без прогресування (HR 0,21 (95% CI 0,14-0,30); алектиніб мав кращу клінічну ефективність порівняно з бригатинібом, проте різниця у результаті не є статистично значущою. Різниця у результаті щодо загальної виживаності при застосуванні бригатинібу

та визначених у досьє компараторів (хіміотерапія, алектиніб) не була статистично значущою, проте бригатиніб мав тенденцію до клінічної переваги щодо загальної виживаності порівняно з хіміотерапією, однак поступався алектинібу;

- за результатами аналізу профілю безпеки заявленого лікарського засобу при лікуванні бригатинібом як порівняно з алектинібом побічні реакції 3-5 ступеня виникали частіше (OR 2,72 (95% CI 1,45-5,06)), так і порівняно з хіміотерапією (OR 1,61 (95% CI 0,84-3,11)), однак різниця у результаті OR з хіміотерапією не є статистично значущою. Щодо побічних реакцій, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та призводили до припинення лікування, бригатиніб та хіміотерапія, алектиніб були порівнювані, оскільки різниця у результаті не була статистично значущою; за результатами регулярного оновлюваного звіту з безпеки PSUR (12M – 27APR2022; version 6.0) кумулятивний профіль користі та ризику бригатинібу залишається сприятливим;

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- для забезпечення доступу до лікування бригатинібом необхідним є проведення діагностики ALK мутації;

- необхідно врахувати невизначеність щодо розрахованої заявником потреби у зв'язку з урахуванням лише нових випадків злоякісних новоутворень трахеї, бронхів, легені і відповідно захворюваності на НДКРЛ; неможливості проведення прогнозування тенденцій захворюваності на підставі даних про захворюваність методом регресійного аналізу з вибором оптимальної моделі та відсутності наразі в Україні рутинної практики проведення діагностики ALK мутації;

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні бригатинібу порівняно з хіміотерапією показали, що витрати на заявлену медичну технологію є ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення (■■■■■ грн/QALY). Проте уповноваженим органом було встановлено фактор, який може мати вплив на розрахований заявником ICER, усунення впливу якого призведе до того, що ICER на ■■■■■% перевищуватиме значення 3 ВВП на душу населення, тобто витрати будуть малоефективними. Відповідно до додатково проведеного заявником аналізу застосування бригатинібу порівняно з алектинібом було встановлено, що бригатиніб є менш ефективною та дешевшою медичною технологією;

- аналіз впливу на показники бюджету показав, що додатковий вплив на бюджет при повному переході на бригатиніб коливається від ■■■■■ грн до ■■■■■ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні встановлено, що при сценарії повного переходу на бригатиніб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде незначним (менше 20 млн грн), протягом другого та третього років – помірним (у діапазоні 20-38 млн грн), протягом четвертого та п'ятого років – середнім (у діапазоні 38-100 млн грн). При усуненні фактору впливу на витрати, включені в аналіз впливу на показники бюджету, додатковий вплив на бюджет при повному переході на бригатиніб коливається від ■■■■■ грн до ■■■■■ грн; вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде незначним (менше 20 млн грн), протягом другого року помірним (у діапазоні 20-38 млн грн), протягом третього-п'ятого – середнім (у діапазоні 38-100 млн грн). Відповідно до аналізу заявника економія коштів державного бюджету при повному переході на застосування бригатинібу порівняно із застосуванням алектинібу коливається від ■■■■■ грн у першому році до ■■■■■ грн у п'ятому році;

- 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 бригатиніб відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу бригатиніб як опції вибору в якості монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень, позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK, враховуючи заявлену цінову пропозицію заявника, з подальшим моніторингом даних з реальної клінічної практики щодо результатів лікування та профілю безпеки, кількості пацієнтів та подальшим їх аналізом.

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

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