



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:  
осимертиніб**

*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: 23.03.2023**

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

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

Станом на 23.03.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

ТАГРІССО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці;

ТАГРІССО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

**Виробник** - АстраЗенека АБ, Швеція.

**Заявник** - АстраЗенека АБ, Швеція.

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

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

ТАГРІССО.

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

осимертиніб/osimertinib.

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

діюча речовина: osimertinib;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 або 80 мг осимертинібу;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію стеарилфумарат; плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172).

**5) форма випуску:**

таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Лікування лікарським засобом Тагріссо слід починати і проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протиракових лікарських засобів.

Вирішуючи питання щодо застосування лікарського засобу Тагріссо, необхідно визначити наявність мутації EGFR (у зразках пухлини для ад'ювантної терапії та у зразках пухлини або плазми при місцевопоширеному раку або метастазах) за допомогою валідованого методу аналізу.

Рекомендована доза становить 80 мг осимертинібу один раз на добу.

Пацієнти мають отримувати лікування в ад'ювантному режимі до рецидиву захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Тривалість лікування більше 3 років не вивчалася.

Пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним раком легень мають отримувати лікування до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Якщо прийом чергової дози лікарського засобу Тагріссо пропущений, дозу слід прийняти, за винятком випадків, коли до наступного планового прийому залишилося менше 12 годин.

Лікарський засіб Тагріссо потрібно приймати в один і той же час дня, незалежно від прийому їжі.

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

РП UA/16232/01/01, UA/16232/01/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027.

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

Осимертиніб належить до інгібіторів тирозинкінази (далі - ТКІ). Лікарський засіб є необоротним інгібітором рецепторів епідермального фактора росту (EGFRs), що містять сенсibiliзуючі мутації (EGFRm) та мутацію ТКІ-резистентності T790M.

Дослідження in vitro показали, що осимертиніб проявляє високопотужну інгібіторну активність проти EGFR у діапазоні усіх клінічно значущих клітинних

ліній недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) з сенсibiliзуючими мутаціями EGFR та мутацією T790M (уявні IC50 від 6 нМ до 54 нМ проти фосфо-EGFR). Це призводить до пригнічення росту клітин, при цьому активність проти EGFR у клітинних лініях дикого типу є значно нижчою (уявні IC50 від 480 нМ до 1,8 мкМ проти фосфо-EGFR). Пероральне введення осимертинібу in vivo зумовлює зменшення пухлини як у ксенотрансплантатах НДКРЛ з EGFRm та T790M, так і на трансгенній мишачій моделі пухлини легень.

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

Тагріссо як монотерапію застосовують для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у дорослих пацієнтів.

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

Тагріссо як монотерапію застосовують:

- як ад'ювантну терапію після повної резекції пухлини у дорослих пацієнтів зі стадією ІВ-ІІА недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ), що має мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR): делеції в екзоні 19 або заміну (L858R) в екзоні 21;
- як терапію першої лінії місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з активуючими мутаціями EGFR у дорослих пацієнтів;
- для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації T790M EGFR у дорослих пацієнтів.

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

У досьє зазначено, що заявлений лікарський засіб, призначений для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у дорослих пацієнтів. У досьє зазначено, що відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26.07.2019 р. № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020–2022 роки», онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я.

*Уповноважений орган зауважує, що відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки»<sup>2</sup> онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я.*

**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)**

<sup>2</sup><https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

У досьє зазначено, що за даними Національного канцер-реєстру, у 2021 р. захворюваність на рак легені (далі - РЛ) в Україні становила 10,3 на 100 тисяч жіночого населення і 46,7 на 100 тисяч чоловічої популяції. Щорічно реєструють близько 10 351 летальних випадків через РЛ (показник 2020 року). Ця патологія посідає перше місце в онкозахворюваності чоловіків віком 30–74 років. Питома вага хворих на РЛ в Україні, які не прожили 1 року з моменту встановлення діагнозу в 2020 році, становить 57,8 %. П'ять років після встановлення діагнозу живуть 9,4 % хворих. Із числа вперше виявлених хворих стадію I мали 7,9 %, стадію II - 7,8 %, стадію III - 30,0 %, стадію IV - 43,5 %; не визначеною стадія була у 7,9 % хворих на РЛ. Із них 43,3 % були охоплені лікуванням, морфологічно верифікованими були 61,4 % пацієнтів, а на профоглядах виявили всього 10,1 % осіб.

Для підрахунку кількості дорослих хворих на НКДРЛ з неефективністю першої лінії терапії ТКІ, у яких виявлено EGFR T790-мутація, заявником були проаналізовані показники захворюваності на злоякісні новоутворення трахеї, бронхів та легені за 2015–2020 роки за даними Національного канцер-реєстру України. Оскільки щорічні дані щодо захворюваності на РЛ не публікуються, заявником було прийнято, що основу показників злоякісних новоутворень буде становити РЛ. Загальна кількість хворих у 2015–2020 роках коливалась від 12982 до 10351 осіб. Спеціальним лікуванням було охоплено в середньому 41 % пацієнтів, з них на стадію III хворіли від 30,0 до 37,6 % пацієнтів, а на стадію IV - від 32,1 до 43,5 %.

Також заявником були використані відсоток пацієнтів з III та IV стадією захворювання; відсоток пацієнтів з РЛ, які охоплені спеціальним лікуванням відповідно до даних Національного канцер-реєстру України; відсоток пацієнтів з НКДРЛ серед пацієнтів зі стадією III–IV, що становить 85 % за даними *Tessen H.W. et al., 2011*<sup>3</sup> та *Howlader N. et al., 2013*<sup>4</sup>; відсоток пацієнтів з аденокарциномою серед хворих на НКДРЛ, що становить 55 % за даними *Bubendorf L. et al., 2017*<sup>5</sup> та відсоток пацієнтів з мутаціями EGFR серед таких пацієнтів, що становить 19,1 % за даними *Шпарик Я.В. та співавтори, 2020*<sup>6</sup>; відсоток пацієнтів з плоскоклітинним раком серед хворих на НКДРЛ, що становить 34% та частка пацієнтів з мутаціями EGFR серед таких пацієнтів, що становить 5% за даними сайту LUNGEVITY<sup>7</sup>; відсоток пацієнтів з крупноклітинним раком серед хворих на НКДРЛ, що становить 11 % та відсоток пацієнтів з мутаціями EGFR серед таких пацієнтів, що становить 11,5 % за даними *Rosell R., 2009*<sup>8</sup>; відсоток пацієнтів, яким можливе проведення повторних біопсій, що становить 70 % за даними *Seto T et al., 2018*<sup>9</sup> та *Arcila M.E. et al.,*

<sup>3</sup>Tessen H.W., Hutzschenreuter U., Steffens C.C., Nusch A., Spirik J., Marschner N. The treatment of lung cancer in German outpatient centres. Data from a clinical registry – TLK Registry. *Onkologie*. 2011; 34 (Suppl.6) (Poster P533): 153.

<sup>4</sup>Howlader N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010, National Cancer Institute. Bethesda, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010).

<sup>5</sup>Bubendorf L. et al. *European Respiratory Review*, 2017.

<sup>6</sup>Шпарик Я.В. та співавтори // *Клінічна онкологія* 2020; Т. 10, № 1–2 (37–38): 10–17.

<sup>7</sup><https://www.lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer>

<sup>8</sup>Rosell R. *New England Journal of Medicine*, 2009; 361(10), 958-967.

<sup>9</sup>Seto T., Nogami N., Yamamoto N. et al. Real-World EGFR T790M Testing in Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer: A Prospective Observational Study in Japan. *Oncol Ther* (2018) 6:203–215.

2011<sup>10</sup>; відсоток виявлення EGFR T790-мутації серед пацієнтів, що становить 57 % за даними *Шпарик Я.В. та співавтори, 2020* та *Nagano T., 2018*<sup>11</sup>; відсоток пацієнтів з аденокарциномою НДКРЛ, яким призначають ТКІ третього покоління, що становить 30 % за даними *Seto T. et al., 2018*<sup>12</sup> та *Seung S.J. et al., 2020*<sup>13</sup>.

Заявником було проведено регресійний аналіз з метою визначення кількості пацієнтів з позитивним статусом EGFR T790M-мутації серед пацієнтів III-IV стадії НДКРЛ на 2023-2027 рр на основі показників захворюваності за даними Національного канцер-реєстру за 2015-2020 рр. В той же час, в досьє зазначається, що часовий горизонт наявних даних є обмеженим, тому їх екстраполяція має вигляд скоріше тенденції, яку можна використовувати для прогнозування, ніж набір точних даних.

За результатами аналізу заявником було визначено, що кількість пацієнтів з EGFR T790M-мутацією, яким для терапії аденокарциноми, плоскоклітинного та крупноклітинного НДКРЛ можливе призначення ТКІ третього покоління у 2023–2027 роках, буде щорічно становити не менш як [REDACTED] пацієнтів. За результатами розрахунків орієнтовна кількість нових пацієнтів щороку, які будуть потребувати застосування осимертинібу у рамках системи охорони здоров'я України, становитиме від [REDACTED] осіб у 2023 році до [REDACTED] осіб у 2027 році. Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі.

Уповноважений орган зазначає, що заявником не був врахований показник поширеності та звертає увагу, що були враховані тільки нововиявлені пацієнти. Також, уповноваженим органом 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 у 2019 році рак трахеї, бронхів, і рак легені посідає 7 місце в Україні за показником років життя, скоригованих за непрацездатністю (*disability-adjusted life year, DALY*). Відповідно до даного джерела в Україні у 2019 році поширеність на рак трахеї, бронхів і рак легені становила - 30 169 осіб, захворюваність - 20 132 особи, смертність - 17 023 особи, що не є співставним з даними Національного канцер-реєстру, а саме показника захворюваності у 2019 році (12 720 осіб).

Додатково уповноважений орган зауважує, що при розрахунку потреби у досліджуваному лікарському засобі для лікування всіх пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR

<sup>10</sup>Arcila M.E., Oxnard G.R, Naf K. et al. Rebiopsy of Lung Cancer Patients with Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Enhanced Detection of the T790M Mutation Using a Locked Nucleic Acid-Based Assay. *Clin Cancer Res.* 2011 March 1; 17 (5): 1169–1180.

<sup>11</sup>Nagano T., Tachihara M., Nishimura Y. Mechanism of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors and a Potential Treatment Strategy. *Cells* 2018, 7, 212.

<sup>12</sup>Seto T., Nogami N., Yamamoto N. et al. Real-World EGFR T790M Testing in Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer: A Prospective Observational Study in Japan. *Oncol Ther* (2018) 6:203–215.

<sup>13</sup>Seung S.J., Hurry M., Walton R.N., Evans W.K. Real-world treatment patterns and survival in stage IV non-small-cell lung cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2020 August; 27 (4): e361–e367.

T790M-мутації, заявником було використано показник 30%, як такий, що вказує на частоту призначення TKI третього покоління серед пацієнтів з аденокарциномою, посилаючись на публікації Seto T. et al., 2018 та Seung S.J. et al., 2020. У дослідженні Seung S.J. et al., 2020, на яке посилається заявник у досьє, частка застосування TKI третього покоління не наводиться.

Під час аналізу публікації Seto T. et al., 2018<sup>14</sup> уповноваженим органом було встановлено, що з 199 пацієнтів з прогресуючим або метастатичним НДКРЛ (98,3% пацієнтів мали аденокарциному) Японії, які пройшли тестування на наявність T790M, 61 пацієнт (30%) мали позитивний результат, і 56 (91,8%) пацієнтів згодом отримувати осимертиніб. Отже, серед пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ та EGFR T790-мутацією охоплено лікуванням TKI третього покоління 91,8 % пацієнтів, а 30% - це частота виявлення EGFR T790-мутації, а не частота призначення TKI третього покоління, як зазначив заявник.

Таким чином, інтерпретація та подальше врахування заявником при розрахунку потреби у досліджуваному лікарському засобі 30 % пацієнтів, яким мають застосовувати TKI третього покоління, з когорти пацієнтів, з прогресуючим або метастатичним НДКРЛ та EGFR T790-мутацією, не є коректним.

Враховуючи вищезазначене, на думку уповноваженого органу, розрахунок потреби, що представлений у досьє, свідчить про заниження кількості пацієнтів орієнтовно втричі, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу.

З метою аналізу ситуації щодо проведення діагностики для виявлення вторинної резистентності (мутація T790M) до анти-EGFR терапії у пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ стадії III–IV в Україні уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. За інформацією, наданою спеціалістами КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр” Виконавчого органу Київської міської Ради (Київської міської державної адміністрації) та КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради”, діагностика для виявлення T790M резистентної мутації у пацієнтів з НДКРЛ має проводитись у випадку прогресії після терапії TKI та частота її виявлення становить 50-60%, проте молекулярно-генетичні дослідження щодо T790M мутації у перерахованих закладах за кошти державного або місцевого бюджету в Україні не проводяться.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

<sup>14</sup>Seto T., Nogami N., Yamamoto N. et al. Real-World EGFR T790M Testing in Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer: A Prospective Observational Study in Japan. Oncol Ther (2018) 6:203–215.

**Популяція (P, population)** - дорослі пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ стадії III–IV з позитивним статусом EGFR T790M-мутації.

**Втручання (I, intervention)** - осимертиніб, 80 мг, перорально 1 раз на добу постійно (до прогресування хвороби або розвитку неприйнятної токсичності).

**Компаратор (C, comparator)** - хіміотерапія (далі - ХТ) на основі платини (пеметрексед + цисплатин/пеметрексед + карбоплатин).

**Кінцеві точки (O, outcomes)** - загальна виживаність, виживаність без прогресування.

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

Цільовою популяцією для застосування заявленого лікарського засобу є дорослі пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ (далі - мНДКРЛ) з позитивним статусом EGFR T790M-мутації.

У досьє зазначено, що технологією порівняння є ХТ, а саме схеми на основі платини: цисплатин + пеметрексед і карбоплатин + пеметрексед у співвідношенні █████%. Критеріями вибору ХТ у якості компаратора одночасно були:

1) наявність рекомендацій щодо застосування ХТ на основі платини при лікуванні поширеного НДКРЛ в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак легені», 2014 року;

2) рекомендації застосування другої лінії ХТ при поширеному захворюванні з прогресуванням після першої лінії терапії наведені в Настанові на засадах доказової медицини 00131. Рак легень (створені DUODECIM Medical Publications, Ltd), 2017 року;

3) наявність у міжнародних рекомендаціях;

4) наявність цисплатину і карбоплатину в Національному переліку основних лікарських засобів;

5) наявність цисплатину, карбоплатину, пеметрекседу у переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» на 2022 року;

6) результати опитування фахівців в Україні щодо клінічної практики застосування схем терапії та частоти їх призначення в якості другої лінії лікування хворих на НДКРЛ стадії III–IV з EGFR T790M-мутацією після прогресування на фоні лікування ТКІ першого покоління.

*За результатами верифікації вибору компаратора уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова), вибір компаратора є послідовним та методологічно коректним для умов клінічної практики в Україні.*

Заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень застосування осимертинібу порівняно з ХТ на основі платини (пеметрексед + цисплатин/пеметрексед + карбоплатин) у якості другої лінії терапії дорослих пацієнтів з мНДКРЛ стадії III–IV з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у базах даних PubMed та Cochrane library. За результатами пошуку було виявлено 40 публікацій в базі PubMed і 48 публікацій в базі Cochrane, із них кількість клінічних досліджень та РКД становила 10 і 47 відповідно. Після виключення повторів та публікацій, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO, для подальшого аналізу були відібрані 2 публікації Mok T.S. et al., 2017<sup>15</sup> (дата зрізу 15.04.2016) та Papadimitrakopoulou V.A. et al., 2020<sup>16</sup> (дата зрізу 15.03.2019), що містять результати дослідження AURA3.

Дослідження AURA3 було рандомізованим, відкритим дослідженням III фази осимертинібу в порівнянні з ХТ на основі платини за участі пацієнтів з мНДКРЛ, у яких захворювання прогресувало на фоні попередньої терапії ТКІ.

У дослідження були включені пацієнти віком  $\geq 18$  років (пацієнти з Японії віком не менш як 20 років), які проходили скринінг у 126 дослідних центрах із серпня 2014 року по вересень 2015 року, мали гістологічні або цитологічні ознаки мНДКРЛ і прогресування захворювання після першої лінії терапії EGFR-ТКІ. Пацієнти були стратифіковані відповідно до етнічної приналежності (азійської/не азійської) і рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання 80 мг осимертинібу перорально 1 раз на добу або пеметрекседу внутрішньовенно 500 мг/м<sup>2</sup> плюс карбоплатин (цільова площа під кривою 5 - AUC5), або 75 мг/м<sup>2</sup> цисплатину кожні 3 тижні впродовж 6 циклів доти, доки дослідник не надасть оцінки прогресування захворювання за критеріями RECIST версія 1.1. Загалом у дослідження було рандомізовано 419 осіб: 279 - у групу осимертинібу, 140 - у групу ХТ на основі платини. У групі ХТ на основі платини лікування отримали 136 пацієнтів: 42 пацієнта - цисплатин+пеметрексед, 94 - карбоплатин+пеметрексед. Відповідно до поправок до протоколу від 22.12.2014 року, пацієнти, яким було призначене лікування ХТ на основі платини, після об'єктивного прогресування захворювання могли переходити до групи осимертинібу, згідно з оцінкою дослідника та незалежного засліпленого центрального органу (blinded independent central review, BIRC).

Під час скринінгу усі пацієнти повинні були надати зразок крові для тесту на T790M із циркулюючої пухлинної ДНК у плазмі за допомогою Cobas® EGFR Mutation Test v2 (Roche Molecular Systems Inc., Pleasanton, CA). У досьє зазначено, що первинною кінцевою точкою ефективності у дослідженні була тривалість виживаності без прогресування (PFS), що визначається за оцінками дослідників відповідно до RECIST, версія 1.1. Вторинними кінцевими точками були: частота об'єктивної відповіді відповідно до оцінки дослідника, тривалість відповіді, рівень контролю захворювання, зменшення пухлини, загальна

<sup>15</sup>Mok T.S., Wu Y-L., Ahn M-J. et al.; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16; 376 (7): 629–640

<sup>16</sup>Papadimitrakopoulou V.A., Mok T.S., Han J.Y. et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. Annals of oncology: official journal of the european society for medical oncology. 2020; 31 (11): 1536–1544



виживаність (OS), результати, про які повідомляють пацієнти, а також профілі безпеки і побічних реакцій.

За даними досьє на дату зрізу даних (15 квітня 2016 року, *Mok T.S. et al., 2017*) середня тривалість лікування у групі осимертинібу становила 8,6 місяців (медіана 8,1 місяців, діапазон 0,2–18,5 місяців), а у групі ХТ на основі платини - 4,8 місяців (медіана 4,2 місяці, діапазон 0,4–14,5 місяців). Із 140 пацієнтів у групі ХТ на основі платини 136 (97 %) отримували лікування; з цих пацієнтів 100 (74 %) осіб завершили щонайменше 4 цикли ХТ на основі платини, а 73 (54 %) пацієнтів отримували підтримувальну монотерапію пеметрекседом. На момент закінчення відбору даних 166 (59 %) пацієнтів у групі осимертинібу та 16 (12 %) у групі ХТ на основі платини все ще отримували призначене лікування.

Медіана тривалості загального лікування в групі осимертинібу (дата зрізу 15.03.2019, публікація *Papadimitrakopoulou V.A. et al., 2020*) становила 13,8 місяці (діапазон 0,2–52,2 місяці), а у групі, яка отримувала ХТ на основі платини - 4,3 місяці (діапазон 0,4–38,8 місяці). Медіана тривалості лікування у пацієнтів, які перейшли на осимертиніб, становила 11 місяців (діапазон 0,1–44 місяці).

На момент остаточного аналізу OS (*Papadimitrakopoulou V.A. et al., 2020*) у групі осимертинібу померли 188 пацієнтів (67%) порівняно із 93 пацієнтами (66 %) у групі ХТ на основі платини, включаючи 66 (67%) із 99 пацієнтів, які перейшли на осимертиніб; відповідно 58 (21%) і 27 (19%) пацієнтів все ще перебували під спостереженням щодо OS. Інші пацієнти припинили дослідження до настання смерті; найпоширенішою причиною було добровільне припинення (група осимертинібу - 23 особи (8%); ХТ на основі платини - 16 осіб (11%); втрата для подальшого спостереження (осимертиніб - 7 осіб (3%), ХТ на основі платини - 1 особа (1%) та з інших причин (осимертиніб - 3 особи (1%); ХТ на основі платини - 3 особи (2%)). Середня тривалість спостереження щодо OS у групі осимертинібу становила 23,5 місяці порівняно з 20,3 місяців у групі ХТ на основі платини.

У досьє заявником представлено результати за наступними клінічними точками:

**Аналіз PFS** (публікація *Mok T.S. et al., 2017*): на дату зрізу даних 15.04.2016 року медіана спостереження для всіх пацієнтів становила 8,3 місяці. Прогресування спостерігали у 140 (50 %) пацієнтів групи осимертинібу та у 110 (79 %) осіб групи ХТ на основі платини. Тривалість PFS була значно довшою в групі осимертинібу порівняно з групою ХТ на основі платини (медіана 10,1 порівняно з 4,4 місяці; коригований HR для пацієнтів азійської/не азійської етнічної приналежності 0,3; 95 % CI: 0,23–0,41;  $p < 0,001$ ).

Частка пацієнтів, які залишались живими і не прогресували через 6 місяців, становила 69 % (95 % CI: 63–74) у групі осимертинібу та 37 % (95 % CI: 29–45) у групі ХТ на основі платини. Через 12 місяців ці показники становили 44 % (95 % CI: 37–51) і 10 % (95 % CI: 5–17), відповідно. Згідно з оцінкою незалежного засліпленого центрального органу (BIRC), тривалість PFS відповідала тривалості, оціненої дослідником, із медіаною 11 місяців порівняно з 4,2 місяці (коригований HR 0,28; 95 % CI: 0,2–0,38;  $p < 0,001$ ). Значення HR для PFS надавало перевагу осимертинібу в усіх попередньо визначених субгрупах:

відповідно до етнічної приналежності (азійської/не азійської), статі, віку на момент скринінгу (<65 років/≥ 65 років), статусу сенсibilізуючої мутації EGFR-ТКІ перед початком дослідження (делецією екзону 19/L858R), тривалістю попередньої терапії ТКІ EGFR (<6 місяців/≥ 6 місяців), наявності метастазів в ЦНС (з/без), історії паління (так/ні), які були проаналізовані (HR <0,5 для кожної субгрупи), включаючи пацієнтів з метастазами в ЦНС (медіана тривалості PFS становила 8,5 місяці порівняно з 4,2 місяці; HR 0,32; 95 % CI: 0,21–0,49).

На основі статусу мутації до початку дослідження серед пацієнтів із делецією екзону 19 EGFR HR для PFS становив 0,34 (95 % CI: 0,24–0,46), а серед пацієнтів з мутацією EGFR L858R - 0,46 (95 % CI: 0,3–0,71). Медіана тривалості PFS у пацієнтів з пухлинним і плазмовим T790M-позитивним статусом становила 8,2 місяці в групі осимертинібу порівняно з 4,2 місяці в групі ХТ на основі платини (HR 0,42; 95 % CI: 0,29–0,61).

Серед пацієнтів групи осимертинібу не було суттєвої різниці в користі між пацієнтами із T790M-позитивним статусом як за результатами аналізу пухлини та плазми крові, так і в ІТТ-популяції.

**Частота об'єктивної відповіді:** рівень об'єктивної відповіді був значно кращим у групі осимертинібу (71 %; 95 % CI: 65–76) порівняно з групою ХТ на основі платини (31 %; 95 % CI: 24–40) (OR 5,39; 95 % CI: 3,47–8,48; p<0,001). Подібний результат спостерігався у субгрупі пацієнтів із T790M-позитивним статусом як при аналізах пухлин, так і плазми (89/116 пацієнтів або 77 % порівняно з 22/56 пацієнтів або 39 %; OR 4,96; 95 % CI: 2,49–10,15; p<0,001). Серед пацієнтів, які мали відповідь на лікування на дату зрізу даних (15 квітня 2016 року), прогресування захворювання або смерть були зареєстровані у 88 із 197 пацієнтів (45 %) у групі осимертинібу та у 36 із 44 пацієнтів (82 %) у групі ХТ на основі платини.

**Тривалість відповіді:** за оцінкою дослідників медіана тривалості відповіді становила 9,7 місяці (95 % CI: 8,3–11,6) у групі осимертинібу та 4,1 місяці (95 % CI: 3–5,6) у групі ХТ на основі платини. На момент зрізу даних 61 (15 %) пацієнт помер: 35 (13 %) - у групі осимертинібу і 26 (19 %) - у групі ХТ на основі платини.

**Аналіз OS** (публікація *Papadimitrakopoulou V.A. et al., 2020*): у групі осимертинібу медіана OS становила 26,8 місяці (95 % CI: 23,5–31,5), а у групі ХТ на основі платини - 22,5 місяці (95 % CI: 20,2–28,8). Значення HR для OS становило 0,87 (95 % CI: 0,67–1,12; 95,564 % CI: 0,67–1,13; p = 0,277).

Чисельно довшу медіану OS для осимертинібу спостерігали у пацієнтів з негативним вихідним статусом T790M плазми порівняно з пацієнтами з позитивним вихідним статусом T790M плазми: 34,9 місяців (95 % CI: 25,4–44,3) і 23,9 місяців (95 % CI: 18,7–29,4). Аналіз субгруп (відповідно до етнічної приналежності (азійської/не азійської), статі, статусу сенсibilізуючої мутації EGFR-ТКІ перед початком дослідження (делецією екзону 19/L858R/невідомий), тривалістю попередньої терапії ТКІ EGFR (<6 місяців/≥ 6 місяців), наявності метастазів в ЦНС (з/без), історії паління (так/ні), вихідного статусу T790M у плазмі (позитивний/негативний/невідомий)) щодо OS показав подібні результати, за винятком субгруп пацієнтів чоловічої статі та хворих із

метастазами в ЦНС на початковому етапі, де спостерігався незначущий вищий ризик смерті в групі осимертинібу (HR>1).

Під час першої наступної терапії у пацієнтів, які були рандомізовані в групу осимертинібу, найбільш частою протираковою терапією була ХТ на основі платини та пеметрексед (108 осіб (65 %) і 109 осіб (66 %) із 165 пацієнтів, які отримували першу наступну терапію, відповідно). Під час першої наступної терапії у пацієнтів, рандомізованим у групу ХТ на основі платини, найбільш частою протираковою терапією була терапія інгібітором EGFR (111 осіб (97 %) із 114 пацієнтів). При цьому, більшість пацієнтів у групі ХТ на основі платини перейшли на осимертиніб (98 осіб (86%) із 114 пацієнтів).

**Час до першої наступної терапії (TFST) або смерті:** медіана TFST становила 16,0 місяців (95% CI 13,8–18,4) і 6,0 місяців (95% CI 5,2–6,9), відповідно (HR 0,21; 95% CI 0,16–0,28; p<0,001). В групі осимертинібу 230 (82%) пацієнтів мали події порівняно з 128 (91%) пацієнтами в групі ХТ на основі платини.

**Час до другої наступної терапії (TSST) або смерті:** медіана TSST становила 20,0 місяців (95% CI 17,2–23,2) і 19,0 місяців (95% CI 16,5–22,0), відповідно. В групі осимертинібу 214 (77%) пацієнтів мали події порівняно з 105 (75%) пацієнтами в групі ХТ на основі платини (HR 0,87; 95% CI 0,69–1,11; p=0,263).

У досьє зазначено, що до фармакоекономічного аналізу було включено результати за кінцевими точками PFS (медіана PFS в групі осимертинібу становила 10,1 місяці (95 % CI: 8,3–12,3) порівняно з 4,4 місяці (95 % CI: 4,2–5,6) у групі ХТ на основі платини; HR для PFS 0,3 (95 % CI: 0,23–0,41) та OS для ІТТ-популяції за даними дослідницького аналізу структурної моделі часу до невдачі зі збереженням категорії пацієнтів (rank preserving structural failure time model, RPSFTM) з урахуванням ефекту кросоверу. Медіана OS в групі осимертинібу становила 26,8 місяці (95 % CI: 23,5–31,5) порівняно з 15,9 місяці (95 % CI: 13,4–19,1) у групі ХТ на основі платини з поправкою на кросовер. Значення HR для OS 0,54 (95 % CI: 0,18–1,6).

*Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, у базах PubMed та Cochrane Library було знайдено 68 публікацій клінічних досліджень, з них у PubMed 9 публікації та у Cochrane - 59 публікацій. Різниця у кількості виявлених публікацій за результатами пошуку заявника та уповноваженого органу може бути пояснена тим, що відтворення було проведено з різницею у 1 рік. Проте станом на дату публікації висновку уповноваженим органом не було виявлено інших чи додаткових доказових даних, що відповідають PICO заявника.*

*Уповноваженим органом проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності застосування осимертинібу порівняно з ХТ на основі платини для лікування мНДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у дорослих пацієнтів та проаналізовано результати клінічного дослідження AURA3. Дане дослідження описане у публікації Mok T.S. et al., 2017 (результати за кінцевими точками тривалість PFS, об'єктивна відповідь, тривалість*

відповіді, рівень контролю захворювання, зменшення пухлини, OS, результати, про які повідомляють пацієнти, та безпека на момент зрізу даних 15 квітня 2016 року) та публікації *Paradimitrakoroulou V.A. et al., 2020* (містить аналіз OS та безпеки в дослідженні AURA3 станом на дату зрізу даних 15 березня 2019).

Первинною кінцевою точкою була тривалість PFS, визначена як час від рандомізації до дати об'єктивного прогресування захворювання або смерті (з будь-якої причини за відсутності прогресування) незалежно від того, чи пацієнт відмовляється від рандомізованої терапії чи отримує іншу протипухлинну терапію до прогресування. Загальна виживаність у дослідженні була визначена як час від дати рандомізації до смерті з будь-якої причини.

Варто звернути увагу, що у групу осимертинібу та ХТ на основі платини було включено 65% та 66% пацієнтів азійської етнічної приналежності, відповідно. Практично всі інші пацієнти (по 32%) - це представники не азійської етнічної приналежності (європеїдної раси). Даний факт має значення з точки зору оцінки результатів, однак на початку дослідження групи були збалансовані за базовими характеристиками.

При плануванні вибірки в дослідженні була закладена потужність дослідження 80%, щоб продемонструвати статистичну значущість PFS (припускаючи HR 0,67 і 5% двосторонній рівень значущості для ІТТ популяції). Оцінка потужності дослідження та достатньої кількості пацієнтів у субгрупах не наведена. Проте за розрахунком уповноваженого органу, з урахуванням досягнутої клінічної ефективності осимертинібу в окремих етнічних субгрупах HR=0,32 (азійська), HR=0,48 (не азійська), наявний розподіл пацієнтів за етнічними субгрупами (274 та 145 пацієнтів відповідно) забезпечує не нижче 80% потужність при ризику похибки 0,05. Отже, розподіл за етнічним критерієм фактично дозволяє проводити оцінку та порівнювати результати у цих субгрупах.

Зважаючи на отримані результати PFS в інших субгрупах, оцінка клінічного ефекту в субгрупах за іншими факторами (стать, наявність метастазів у ЦНС, тощо) не забезпечує достатнього граничного рівня потужності (80%) чи заданого граничного ризику похибки 5% при даному числі спостережень. Тому неможливо підтвердити висновки щодо статистично значущої оцінки впливу інших наведених субгрупових факторів на ефективність осимертинібу.

За кінцевою точкою PFS наявна статистично значуща перевага осимертинібу порівняно з ХТ, HR=0,3 (0,37 за *Cox proportional-hazards model*) з поправкою на етнічну приналежність для всіх включених у дослідження пацієнтів. Без поправки на етнічну приналежність, за окремими стратифікаційними оцінками HR для PFS для етнічних субгруп наведені результати демонструють кращу тенденцію до зниження ризику серед пацієнтів азійської етнічної приналежності з HR=0,32 (95% CI: 0,24–0,44) порівняно з пацієнтами не азійської етнічної приналежності з HR=0,48 (95% CI: 0,32–0,75). Графічно, різниця між етнічними субгрупами статистично не значуща (довірчі інтервали перекриваються). Доцільним для України є

орієнтуватись на показник  $HR=0,48$  (95% CI: 0,32–0,75) для PFS, який отриманий для пацієнтів не азійської етнічної приналежності.

HR 0,87 для OS в ІТТ-популяції не демонструє статистично значущу перевагу осимертинібу порівняно з ХТ на основі платини. Щодо підгруп за етнічною приналежністю, медіана OS серед пацієнтів азійської етнічної приналежності становила 30,2 місяці (95% CI: 24,7–34,8) в групі осимертинібу порівняно з 22,9 місяці (95% CI: 20,8–30,0) в групі ХТ на основі платини (HR для OS 0,84 (95% CI: 0,62–1,16)); медіана OS серед пацієнтів не азійської етнічної приналежності становила 20,3 місяці (95% CI: 18,3–26,8) в групі осимертинібу порівняно з 20,5 місяці (95% CI: 15,9–29,5) в групі ХТ на основі платини (HR для OS 0,94 (95% CI: 0,63–1,43)). Отже, за OS у пацієнтів не азійської етнічної приналежності (європеоїдної раси) осимертиніб не має переваги, але має перевагу за PFS. Проте, тенденція до вищої ефективності продемонстрована для пацієнтів азійської етнічної приналежності (без статистично значущої переваги). Інші кінцеві точки не були проаналізовані за етнічною приналежністю.

Додатково зауважуємо, що у групі ХТ на основі платини 99 пацієнтів перейшли на лікування осимертинібом. За умовами протоколу дослідження AURA3 передбачалося, що вплив лікування на OS потенційно може бути змішаний цими факторами, тому було реалізовано пошуковий аналіз моделі часу до невдачі зі збереженням категорій досліджуваних (*rank preserving structural failure time model, RPSFTM*), щоб забезпечити більш консервативну та надійну оцінку коефіцієнта ризику (HR), враховуючи ефект кросоверу. Уповноважений орган зазначає, що заявником у клінічному та фармакоекономічному розділі був врахований OS для ІТТ-популяції за даними дослідницького аналізу RPSFTM з урахуванням кросоверу, OS для пацієнтів не азійської етнічної приналежності за даними дослідницького аналізу RPSFTM з урахуванням кросоверу у публікації не представлені.

Додатково у досьє представлено аналіз застосування осимертинібу у пацієнтів з НДКРЛ та Т790М-мутацією у реальній клінічній практиці. За даними ретроспективного дослідження переваг осимертинібу у пацієнтів з тканинними або плазмовими Т790М-мутаціями в реальній клінічній практиці (публікація *Su et al., 2019*<sup>17</sup>), яке включало 183 пацієнта з НДКРЛ, у 51,5 % пацієнтів було виявлено Т790М-мутації, включно 64 з 140 осіб (45,7 %), які підлягали біопсії плазми, та 23 із 29 (79,3 %), яким була проведена біопсія тканин. Осимертиніб отримували 46 пацієнтів, серед них 33 пацієнти з позитивними результатами в плазмі та 13 пацієнтів з позитивними тканинними результатами на Т790М-мутації. Медіана PFS становила 11,3 місяці серед усіх Т790М-позитивних пацієнтів і 10,1 місяці серед пацієнтів з Т790М-позитивним результатом плазми. Середній показник щорічної виживаності становив 66,1 % серед усіх пацієнтів і 61,4 % серед пацієнтів з Т790М-позитивним результатом плазми. Згідно цих даних, при наявності Т790М-мутацій в тканинах або плазмі осимертиніб дає позитивну динаміку в процесі лікування.

<sup>17</sup>Po-Lan Su, Szu-Chun Yang, Yi-Lin Chen et al. Real-world outcomes of NSCLC patients receiving tissue or circulating tumor DNA-guided Osimertinib treatment. *Cancer Med.* 2019 Oct; 8 (13): 5939–5947.

Ретроспективний аналіз *Knetki-Wróblewska et al. 2020*<sup>18</sup>, який був проведений у 7 центрах Польщі, оцінював результати лікування осимертинібом 32 пацієнтів з EGFR T790M-мутацією. Осимертиніб був призначений у другій лінії терапії 59 % пацієнтів, а у подальшому лікуванні його отримували 41 % пацієнтів. Позитивна динаміка була досягнута у 16 пацієнтів (50 %), а у 12 пацієнтів (38 %) захворювання не прогресувало. Медіана OS становила 18,3 місяці. Проте загалом 58,4% та 45,6 % пацієнтів й надалі залишались під спостереженням через 12 та 24 місяці, відповідно. Ці дані підкреслюють важливість застосування осимертинібу при лікуванні НДКРЛ з EGFR T790M-мутацією. Клінічна користь виявилась очевидною у пацієнтів з церебральними метастазами.

Метою ретроспективного дослідження *Mu et al., 2019*<sup>19</sup> було оцінити ефективність і безпеку осимертинібу у пацієнтів з попередньо встановленим НДКРЛ в реальних клінічних умовах. Ретроспективно були відібрані та проаналізовані дані 94 пацієнтів з поширеним НДКРЛ, які отримували осимертиніб при прогресуванні захворювання після застосування EGFR ТКІ чи ХТ. Статистичні дані дослідження свідчать, що рівень контролю захворювання становив 90,1 %, а загальна частота об'єктивної відповіді на лікування досягла 47,3 %. Медіана PFS у загальній популяції становила 8,6 місяці. Показник медіани PFS був значно вищим у T790M-позитивних пацієнтів із супутнім екзоном 19, ніж з L858R, і становив 17,9 і 7,3 місяці ( $p < 0,001$ ), відповідно. Серед 45 пацієнтів з метастазами у ЦНС медіана PFS становила 8,8 місяці. Профіль безпеки був допустимим, летальних випадків, пов'язаних з побічними реакціями, зафіксовано не було. Отже, за висновками авторів призначення осимертинібу виявилось високоефективним (з керованими побічними реакціями) у пацієнтів з EGFR T790M-мутаціями та які попередньо проходили лікування поширеного НДКРЛ.

У ретроспективному дослідженні ASTRIS<sup>20</sup> був проаналізований стан 3015 дорослих пацієнтів на НДКРЛ зі специфічною EGFR T790M-мутацією. Пацієнти 1 раз на добу отримували терапію осимертинібом. Впродовж курсу лікування, який у середньому становив 11,1 місяці, з періодичністю кожні 6 тижнів пацієнтів перевіряли на ефективність терапії та наявність можливих побічних реакцій. Терапія осимертинібом призвела до зменшення розміру злоякісних пухлин у більшості пацієнтів (57 %). У середньому пацієнти отримували лікування осимертинібом впродовж 11,1 місяці, перш ніж їх стан погіршився. Ефективність та побічні реакції терапії осимертинібом, які спостерігали в цьому дослідженні, були подібними до попередніх досліджень осимертинібу.

*У досьє було представлено аналіз застосування осимертинібу у пацієнтів з НДКРЛ та T790M-мутацією у реальній клінічній практиці за даними 4 ретроспективних досліджень, проведених у Тайвані, Польщі, Китаї та у*

<sup>18</sup>Knetki-Wróblewska M., Kowalski D.M., Czyżewicz G. and oth. Effectiveness of osimertinib in patients with lung adenocarcinoma in clinical practice – the Expanded Drug Access Program in Poland. *Adv Respir Med.* 2020; 88 (3): 189–196.

<sup>19</sup>Yuxin Mu, Puyuan Xing, Xuezhao Hao, Yan Wang, Junling Li. Real-World Data Of Osimertinib In Patients With Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Cancer Management and Research.* 2019; 11: 9243–9251.

<sup>20</sup>Filippo de Marinis, Yi-Long Wu, Gilberto de Castro Gee-Chen Chang, Yuh-Min Chen. ASTRIS: a global real-world study of osimertinib in >3000 patients with EGFR T790M positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncology.* – Vol.15, No 26.

багатоцентровому дослідженні, проведеному у країнах Європи, Азії, Північної Америки, Південної Америки та Австралії. Уповноважений орган зазначає, що у вказаних публікаціях були відсутні групи порівняння. Результати застосування осимертинібу у пацієнтів з НДКРЛ та T790M-мутацією у реальній клінічній практиці за кінцевими точками PFS, OS, частота об'єктивної відповіді, рівень контролю захворювання є послідовними з результатами, отриманими у пацієнтів групи осимертинібу в клінічному дослідженні AURA3.

У досьє зазначено, що дані для аналізу порівняльної безпеки були взяті з пошукової стратегії, яка проводилась для виявлення порівняльних клінічних досліджень застосування осимертинібу та ХТ на основі платини. Заявником були проаналізовані інструкція для медичного застосування, інструкції інших країн, зокрема Drug Product Monograph Database Канади.

Для аналізу безпеки заявленого лікарського засобу у досьє за основу взято результати клінічного дослідження AURA3 (публікація *Papadimitrakopoulou V.A. et al., 2020*). Побічні реакції виникли у 273 із 279 пацієнтів (98 %) групи осимертинібу та у 135 із 136 (99 %) у групі ХТ на основі платини. У групі осимертинібу найбільш поширеними побічними реакціями були діарея (113 пацієнтів (41 %)), висип (94 (34 %)), сухість шкіри (65 (23 %)) і пароніхія (61 (22 %)). Найчастішими побічними реакціями, які відзначали у групі ХТ на основі платини, були нудота (67 пацієнтів (49 %)), зниження апетиту (49 (36 %)), закреп (47 або 35 %) та анемія (41 (30 %)).

Осимертиніб асоціювався з нижчою частотою побічних реакцій, що призводили до остаточної відміни терапії, ніж ХТ на основі платини - відповідно 19 (7 %) і 14 (10 %) пацієнтів. Побічні явища з летальним наслідком були зареєстровані у 4 пацієнтів групи осимертинібу (2 особи — дихальна недостатність, 1 — пневмоніт та 1 випадок ішемічного інсульту). Повідомляли про 1 смертельну побічну реакцію у формі гіповолемічного шоку в групі ХТ на основі платини

Побічні реакції, що виникали з частотою  $\geq 10\%$ , наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Побічні реакції, які виникали при застосуванні осимертинібу та ХТ на основі платини у дослідженні AURA3

Побічні реакції	Осимертиніб, n = 279 (%)		ХТ на основі платини + пеметрексед, n = 136 (%)	
	ПР ступеня важкості 1–2	ПР ступеня важкості $\geq 3$	ПР ступеня важкості 1–2	ПР ступеня важкості $\geq 3$
Діарея	119 (43)	4 (1)	13 (10)	2 (1)
Висип	103 (37)	2 (1)	9 (7)	0
Пароніхія	72 (26)	0	2 (1)	0

Сухість шкіри	69 (25)	0	7 (5)	0
Зниження апетиту	62 (22)	5 (2)	46 (33)	4 (3)
Нудота	62 (22)	3 (1)	62 (45)	5 (4)
Кашель	60 (22)	0	20 (15)	0
Слабкість	50 (18)	4 (1)	39 (28)	1 (1)
Закреп	50 (18)	0	48 (35)	0
Стоматит	48 (17)	0	21 (15)	1 (1)
Блювання	41 (15)	3 (1)	25 (19)	3 (2)
Біль у спині	43 (15)	1 (<1)	14 (10)	1 (1)
Свербіж шкіри	42 (15)	0	7 (5)	0
Тромбоцитопенія	35 (13)	3 (1)	18 (14)	10 (7)
Задишка	34 (12)	3 (1)	18 (13)	0
Інфекції верхніх дихальних шляхів	37 (13)	0	9 (8)	1 (1)
Анемія	32 (12)	4 (1)	25 (18)	16 (12)
Лейкопенія	33 (12)	2 (1)	15 (11)	5 (4)
Назофарингіт	34 (12)	0	7 (5)	0
Головний біль	31 (11)	2 (1)	16 (12)	0
Пірексія	31 (11)	0	15 (11)	0
Нейтропенія	22 (7)	7 (3)	15 (11)	16 (12)
Безсоння	26 (9)	0	14 (10)	0



Підвищення рівня АЛАТ	18 (6)	5 (2)	16 (12)	1 (1)
Астенія	21 (7)	2 (1)	14 (11)	6 (4)
Підвищення рівня АсАТ	17 (7)	4 (1)	15 (11)	1 (1)
Периферичні набряки	16 (6)	0	16 (12)	0
Занепокоєння	12 (4)	0	14 (10)	0

Для подальшого аналізу були відібрані серйозні побічні реакції, які виникали з частотою >1 % і були ступеня важкості  $\geq 3$  та загальні побічні реакції ступеня 1–2, які виникали з частотою >1 %: діарея, висип, пароніхія, сухість шкіри, зниження апетиту, нудота, кашель, слабкість, закріп, стоматит, блювання, біль у спині, свербіж шкіри, тромбоцитопенія, інфекції верхніх дихальних шляхів, анемія, лейкопенія, назофарингіт, головний біль, пірексія, нейтропенія, безсоння, підвищення рівнів АсАТ та АЛАТ, периферичні набряки, занепокоєння.

Серед побічних реакцій ступеня важкості  $\geq 3$ , які виникали із частотою >1 %, були зниження апетиту, нудота, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівнів АЛАТ та АсАТ.

Заявником була проведена оцінка якості дослідження AURA3 за шкалою Джадад. За результатами проведеної оцінки за 5-бальною шкалою Джадад встановлена висока якість дослідження AURA3 (4 бала із 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

Уповноважений орган додатково зауважує, що про побічні реакції  $\geq 3$  ступеня у групі осимертинібу повідомляли 104 (37%) пацієнтів порівняно з 65 (48%) пацієнтів у групі ХТ на основі платини. Серйозні побічні реакції спостерігали у 84 (30%) пацієнтів у групі осимертинібу порівняно з 36 (26%) пацієнтами у групі ХТ на основі платини. У 5 із 99 (5%) пацієнтів, які перейшли з групи ХТ на основі платини на осимертиніб, згодом було повідомлено про побічні реакції, що призвели до смерті. У групі осимертинібу відбулося 2 смерті (1%, обидві – пневмоніт), які вважали ймовірно пов'язаними з лікуванням. Крім того, 1 зі смертей пацієнтів, які перейшли на осимертиніб (1%, дихальна недостатність), вважали ймовірно пов'язаною з лікуванням. Обидві побічні реакції, що призвели до смерті в групі ХТ на основі платини (1%) до кросоверу, вважали ймовірно пов'язаними з лікуванням.

Оцінка похибок не наведена в публікації *Paradimitrakoroulou V.A. et al., 2020* і проведена уповноваженим органом самостійно. Наступні побічні реакції виникали частіше у групі осимертинібу, ніж у групі ХТ на основі платини із статистично значущою різницею: діарея у 44% vs 11% ( $p < 0,01$ ), висип у 38% vs 7% ( $p < 0,01$ ), пароніхія у 26% пацієнтів vs 1% ( $p < 0,01$ ), сухість шкіри у 25%

пацієнтів vs 5% ( $p < 0,01$ ), інфекції верхніх дихальних шляхів у 13% пацієнтів vs 7% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

У групі ХТ на основі платини в порівнянні з осимертинібом частіше спостерігалися наступні побічні реакції будь-якого ступеня із статистично значущою різницею: зниження апетиту у 36% пацієнтів vs 24% ( $p < 0,05$ ), нудота 49% vs 23% ( $p < 0,01$ ), слабкість 29% пацієнтів vs 19% ( $p < 0,05$ ), закрел у 35% пацієнтів vs 18% ( $p < 0,01$ ), анемія 30% vs 13% ( $p < 0,01$ ), нейтропенія у 23% пацієнтів vs 10% ( $p < 0,01$ ), відповідно.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікацій Mok T.S. et al., 2017 та Paradimitrakoroulou V.A. et al., 2020, що містять результати дослідження AURA3, за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів<sup>21</sup>. За результатами оцінки уповноваженим органом встановлено, що методологічна якість дослідження AURA3 (публікації Mok T.S. et al., 2017 та Paradimitrakoroulou V.A. et al., 2020) є високою. Клінічне дослідження AURA3 вивчало чітко визначене клінічне питання. У публікаціях Mok T.S. et al., 2017 та Paradimitrakoroulou V.A. et al., 2020 визначені цільова популяція, досліджуваній ЛЗ, ЛЗ порівняння та результати. Розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим. Пацієнти були стратифіковані відповідно до азійської або не азійської етнічної приналежності та рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групи лікування. У дослідженні AURA3 «сліпий метод» не застосовувався. Дослідження має відкритий дизайн, однак при цьому результати щодо PFS додатково були оцінені незалежним засліпленим центральним органом. Пацієнти групи осимертинібу та групи ХТ на основі платини на початку дослідження були схожими. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початковому етапі були збалансованими в групах лікування. Результати представлено за всіма визначеними кінцевими точками. У публікації Mok et al., 2017 представлено аналіз за попередньо визначеними субгрупами тривалості виживаності без прогресування. У публікації Paradimitrakoroulou et al., 2020 представлено субгруповий аналіз загальної виживаності.

За даними сайту [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>22</sup> орієнтовна дата завершення дослідження 29.12.2023 року.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України заявлений лікарський засіб осимертиніб не включено до **чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів**, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011<sup>23</sup>.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>24</sup> наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “РАК

<sup>21</sup><https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-oczinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-oczinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

<sup>22</sup><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981?cond=NCT02151981&draw=2&rank=114>

<sup>23</sup>[https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/d\\_n\\_1011\\_13.06.2022\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/d_n_1011_13.06.2022_dod.pdf)

<sup>24</sup>[https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

ЛЕГЕНІ”, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 387 від 04 червня 2014 року<sup>25</sup>.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “РАК ЛЕГЕНІ” вибір методу лікування раку легені визначається стадією захворювання, клінічною формою пухлини, віком та загальним станом хворого, а також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму хворого. Планування лікування відбувається за участю хірургів-онкологів, радіологів, хіміотерапевтів, рентгенологів та патологів.

Перед призначенням лікування обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу і максимально точне визначення стадії захворювання. Лікування пацієнтів із раком легені здійснюється в спеціалізованих онкологічних закладах. Тактика і стратегія лікування визначається після комісійного огляду спеціалістів мультидисциплінарної команди – хірурга-онколога (торакального), променевого терапевта, хіміотерапевта в онкологічному закладі. У лікуванні раку легені залежно від стадії захворювання, наявності супутньої патології, віку і тяжкості стану пацієнта застосовують усі відомі в онкології методи: хірургічний, променевий, системна хіміотерапія та їх різні комбінації у поєднанні з іншими лікувальними засобами.

Обов'язкові методи лікування при НДКРЛ включають:

1. Хірургічне лікування.
2. Хіміотерапія.
3. Променева терапія.
4. Комбіноване лікування.

Хіміотерапія проводиться хворим з III або IV стадією НДКРЛ і задовільним загальним станом здоров'я (за шкалою ECOG 0, 1 або за Карновським 80-100 балів).

Хіміотерапія занедбаного НДКРЛ включає комбінацію доцетакселу, гемцитабіну, паклітакселу або вінорельбіну та препарату платини (карбоплатин або цисплатин застосовують з урахуванням їх токсичності, ефективності та зручності). Пацієнтам, які не можуть витримати комбінації з платиною, можна запропонувати хіміотерапію з одним лікарським засобом третьої лінії.

Монотерапію з доцетакселом слід розглядати, якщо лікування другої лінії підходить для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ, у яких стався рецидив після попередньої хіміотерапії.

Ерлотиніб або гефітиніб застосовується в терапії першої лінії у пацієнтів з активуючими мутаціями гену EGFR.

Лікарський засіб осимертиніб не включено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “РАК ЛЕГЕНІ”.

У досє представлено міжнародні клінічні настанови щодо лікування НДКРЛ.

<sup>25</sup>[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_387-ykpmr\\_raklegeni.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_387-ykpmr_raklegeni.pdf)

**Настанови на засадах доказової медицини, створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Настанова 00131. Рак легень<sup>26</sup>.**

Як зазначено у досьє, терапію першої лінії ТКІ слід застосовувати у пацієнтів з пухлинами, які мають активуючі (сенсibiliзуючі) мутації EGFR, враховуючи суттєво кращі показники частоти відповіді, безрецидивної виживаності і якості життя порівняно з хіміотерапією першої лінії.

Пацієнтам з показником загального стану 3–4 також можна пропонувати лікування EGFR ТКІ. Доцільність продовження лікування після прогресування хвороби нез'ясована. Усі пацієнти з активуючими (сенсibiliзуючими) мутаціями EGFR мають отримувати EGFR ТКІ в ролі підтримуючої терапії, якщо їх не застосовували в схемах першої лінії. Всі пацієнти з активуючими (сенсibiliзуючими) мутаціями EGFR повинні отримувати EGFR ТКІ у другій лінії терапії, якщо вони не отримували цей лікарський засіб раніше.

*Під час верифікації інформації із зазначеного джерела уповноваженим органом не було виявлено вказаної вище інформації. Інформація щодо лікування з вказаного третинного джерела наведена нижче.*

Вибір терапії ґрунтується на даних, з якого типу клітин виникла карцинома (недрібноклітинні з різними підгрупами і можливими виявленими мутаціями та дрібноклітинні) та на поширенні захворювання (TNM стадія).

Загальний стан пацієнта (WHO 0–4) та супутні захворювання також впливають на лікування та потенційно досягнуті переваги.

Першим кроком у лікуванні непоширеного недрібноклітинного раку легені є хірургічне лікування: резекція частки або цілої легені. Радикальне хірургічне втручання можливе у 20–25% таких пацієнтів. Деякі пацієнти після радикальної операції матимуть хороший результат від застосування післяопераційної цитотоксичної хіміотерапії.

У випадку локально-регіонального ураження (близько 15–20%) пацієнт проходить комбіновану терапію: оперативне втручання, хіміотерапія та променева терапія. Наприклад, хіміотерапія може проводитись перед операцією або одночасно з променевою терапією.

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

У деяких пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легені хвороба не відповідає на жодні відомі методи лікування. Важливо про це пам'ятати, щоб уникнути обтяжливих, але марних спроб лікування.

<sup>26</sup><https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3032>

**Метастатичний недрібноклітинний рак легені: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2020 (Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)<sup>27</sup>.**

За даними досьє, осимертиніб — це EGFR ТКІ третього покоління, який націлений як на сенсibiliзуючу мутацію EGFR, так і на резистентну мутацію екзона 20 T790M. Майже всі пацієнти, які отримують користь від ТКІ EGFR, з часом розвивають клінічну резистентність. Приблизно половина резистентності пояснюється набутими мутаціями T790M екзону 20 EGFR. Осимертиніб і кілька інших EGFR ТКІ третього покоління були розроблені для мутації T790M. На сьогоднішній день єдиним дозволеним лікарським засобом для пацієнтів з мутацією T790M є осимертиніб.

Рекомендації щодо другої лінії терапії НДКРЛ пацієнтів з мутаціями EGFR передбачають наступне:

Інгібітори тирозинкінази EGFR слід припинити, коли пацієнт починає ХТ для лікування резистентності до ТКІ (I, A).

Усі пухлини з клінічними ознаками резистентності до ТКІ EGFR, які раніше не лікували осимертинібом, повинні бути перевірені на наявність мутації T790M екзону 20 EGFR (I, A).

Рідинна біопсія може бути використана як початковий тест для виявлення мутації T790M, і якщо тест негативний, слід спробувати повторну біопсію, якщо це можливо (II, A).

Осимертиніб є стандартною терапією для пацієнтів, чиї пухлини виявилися позитивними на T790M під час рідинної біопсії або повторної біопсії, якщо вони не отримувалися раніше (I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4).

При НДКРЛ із мутацією EGFR із захворюванням ЦНС осимертиніб є високоактивним.

Дублет на основі платини є стандартною терапією для пацієнтів, чия пухлина показала негативний результат тесту T790M або при повторній біопсії, або при рідкій біопсії (тільки якщо повторна біопсія неможлива) (I, A).

Комбінацію атезоліумабу та бевацизумабу з карбоплатином і паклітакселом слід розглядати як терапевтичний варіант у пацієнтів з пухлиною з мутацією EGFR, PS 0–1, за відсутності протипоказань до використання імунотерапії після використання таргетної терапії (III, A; не схвалено ЕМА).

**Терапія IV стадії недрібноклітинного раку легенів із драйверними змінами: оновлення спільних рекомендацій ASCO та ОН (CCO), 2021 (Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and ОН (CCO) Joint Guideline Update)<sup>28</sup>.**

Метою даного керівництва є надання заснованих на доказах рекомендацій щодо оновлення рекомендацій ASCO щодо системної терапії 2017 року для пацієнтів із IV стадією недрібноклітинного раку легень із драйверними змінами.

<sup>27</sup><https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>

<sup>28</sup><https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03570>

Окремо було опубліковано оновлення рекомендацій щодо системної терапії для пацієнтів із НДКРЛ IV стадії без драйверних змін.

Рекомендація 1.1. Для пацієнтів із НДКРЛ стадії IV та драйверними EGFR-мутаціями: у першій лінії терапії пацієнтам з делеційними мутаціями T790M, L858R або екзону 19 слід рекомендувати осимертиніб (Якість доказів: висока. Сила рекомендацій: сильна).

Рекомендація 2.1. У пацієнтів з IV стадією НДКРЛ та драйверними мутаціями EGFR у другій лінії лікування пацієнтів, які не отримували осимертиніб і мають T790M-мутацію на момент прогресування захворювання, слід рекомендувати осимертиніб (Якість доказів – висока. Сила рекомендацій – сильна)

Рекомендація 2.2. В умовах другої лінії для пацієнтів з будь-якою мутацією EGFR, які прогресували на фоні застосування ТКІ без мутації T790M або чие захворювання прогресувало при застосуванні осимертинібу, може бути запропоновано лікування, засноване на рекомендаціях ASCO/ОН без драйверних мутацій (Тип: неофіційний консенсус; Якість доказів: низька; Сила рекомендації: помірна).

**Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології (Spanish Society of Medical Oncology, SEOM) щодо лікування недрібноклітинного раку легені, 2018 (Majem M., Juan O., Insa A., Reguart N. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21: 3–17)<sup>29</sup>.**

Пацієнтам зі стадією IV з драйверними мутаціями при прогресування після ТКІ EGFR може бути корисним продовження ТКІ EGFR, особливо якщо клінічна користь зберігається завдяки тривалій онкогенній блокаді EGFR або якщо є олігопрогресуюче захворювання, яке можна вилікувати за допомогою місцевих стратегій (САРТ або хірургічне втручання) (II, A).

Мутація в екзоні 20, T790M є головним механізмом набутої резистентності після EGFR ТКІ першого або другого покоління. Осимертиніб продемонстрував кращу ефективність перед застосуванням ХТ на основі платини (I, A).

Для пацієнтів із системним симптоматичним прогресуванням, у яких не можна виявити T790M або у яких спостерігається прогресування на осимертинібі, хіміотерапія на основі платини залишається стандартом лікування (II, A). Комбінація атезолізумабу плюс бевацизумаб плюс хіміотерапія продемонструвала значну перевагу виживаності без прогресування у підгрупі пацієнтів з мутацією EGFR (III, A).

Продовження EGFR ТКІ з хіміотерапією на основі платини не впливає ні на виживаність без прогресування, ні на загальну виживаність (I, A).

**Рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) з лікування НДКРЛ. Версія 3, 2022 (Ettinger D.S., Wood D.E. et al. NCCN Non-smal cell lung cancer. Version 3. 2022. JNCCN.v 20, ISS 5)<sup>30</sup>.**

<sup>29</sup><https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-018-1978-1>

<sup>30</sup><https://jncn.org/view/journals/jnccn/20/5/article-p497.xml>

Під час проведення альтернативного пошуку уповноваженим органом була знайдена оновлена версія рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, дані з якої представлено нижче.

**Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) Недрібноклітинний рак легень (Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2022 - September 26, 2022)<sup>31</sup>.**

Таргетна терапія або імунотерапія поширеного або метастатичного захворювання. Делеція екзону 19 EGFR або L858R.

Терапія першої лінії:

- афатиніб;
- ерлотиніб;
- дакомітиніб;
- гефітиніб;
- осимертиніб;
- ерлотиніб + рамуцирумаб;
- ерлотиніб + бевацизумаб.

Наступні лінії терапії:

- осимертиніб.

Додатково під час верифікації даних уповноваженим органом було знайдено:

**Рак легень: діагностика та лікування, керівництво Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги, 2022 (Lung cancer: diagnosis and management NICE guideline)<sup>32</sup>.**

Початкові рекомендовані варіанти лікування пацієнтів з мутаціями EGFR включають:

- афатиніб;
- дакомітиніб;
- ерлотиніб;
- гефітиніб;
- осимертиніб;
- хіміотерапія платиновим дублетом.

Для пацієнтів, у яких спостерігається прогресування захворювання після початкового лікування афатинібом, дакомітинібом, ерлотинібом або гефітинібом, єдиним рекомендованим варіантом лікування є осимертиніб (якщо вони мають позитивний статус T790M).

Для пацієнтів, у яких спостерігається прогресування захворювання після початкового лікування хіміотерапією платиновим дублетом, єдиним рекомендованим варіантом лікування є ерлотиніб.

Для пацієнтів, у яких спостерігається прогресування захворювання після початкового лікування афатинібом, дакомітинібом, ерлотинібом, гефітинібом чи осимертинібом, або після подальшого лікування осимертинібом (із позитивним T790M), рекомендовані варіанти лікування:

- хіміотерапія платиновим дублетом;

<sup>31</sup>[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

<sup>32</sup>[www.nice.org.uk/guidance/ng122](http://www.nice.org.uk/guidance/ng122)

- пеметрексед і цисплатин;
- пеметрексед і карбоплатин;
- атезолізумаб та бевацизумаб, карбоплатин та паклітаксел.

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

Для оцінки ефективності витрат було використано метод “витрати-ефективність” (cost-effectiveness analysis), в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод “витрати-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY). Вибір методів фармакоеконічного аналізу було обґрунтовано заявником наявністю доведеної різниці у клінічній ефективності між заявленою медичною технологією (осимертиніб) та медичною технологією порівняння (карбоплатин+пеметрексед та цисплатин+пеметрексед, або хіміотерапія на основі платини) щодо показника виживаності без прогресування. За результатами опитування клінічних фахівців щодо схем терапії та частоти їх призначення, частка пацієнтів, що застосовує комбінацію цисплатину та пеметрекседу становить ██████%, а комбінацію карбоплатину та пеметрекседу – ██████%.

Фармакоеконічні розрахунки було проведено за допомогою моделі Маркова, що передбачає три стани: “без прогресування”, “прогресування” та “смерть”. В стані “прогресування” пацієнти переходили на наступну лінію терапії. Відповідно до представленої заявником структури розподілу пацієнтів за наступними лініями терапії, ██████% пацієнтів, що були включені в модель та застосовували осимертиніб в стані “без прогресування”, в стані “прогресування” отримували паліативну терапію, ██████% – доцетаксел, ██████% – карбоплатин+пеметрексед та ██████% – цисплатин+пеметрексед. В той же час, ██████% пацієнтів, що застосовували ХТ на основі платини в стані “без прогресування”, в стані “прогресування” отримували паліативну терапію, а решта ██████% – доцетаксел. Розрахунки базуються на марківських ланцюгах з тривалістю циклу у 3 тижні та горизонтом моделювання у 15 років. У фармакоеконічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати фармакоеконічного аналізу осимертинібу за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: осимертиніб Компаратор: карбоплатин+пеметрексед та цисплатин+пеметрексед Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.



2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у разі прогресії після терапії ТКІ першого покоління.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання - 15 роки (пожиттєвий).</p> <p>Початковий середній вік пацієнта становить █████ років відповідно до результатів опитування клінічних фахівців.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: Для моделювання виживаності без прогресування – Mok et al., 2017<sup>33</sup>, загальної виживаності – Papadimitrakopoulou et al., 2020<sup>34</sup>.</p> <p>Дані щодо безпеки: Частоти виникнення побічних реакцій, що виникали з частотою ≥10%, з дослідження Papadimitrakopoulou et al., 2020.</p> <p>Дані щодо корисності: Значення показників корисності для станів “виживаність без прогресування” (████) та “прогресування” (████), а також значення показників зниження корисності, отримані зі звіту NICE<sup>35</sup> щодо оцінки осимертинібу за даними дослідження AURA3.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 15-річного часового горизонту було отримано результат: – █████ LYG для осимертинібу та █████ LYG для ХТ на основі платини; – █████ QALY для осимертинібу та █████ QALY для ХТ на основі платини.</p> <p>Застосування осимертинібу забезпечує додаткові █████ LYG та █████ QALY порівняно з ХТ на основі платини, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– витрати на лікарські засоби (осимертиніб, пеметрексед, цисплатин, карбоплатин);</li> <li>– витрати на медичні вироби та витратні матеріали;</li> <li>– витрати на премедикацію та гідратацію при проведенні ХТ;</li> <li>– витрати на діагностичні процедури, моніторинг;</li> <li>– витрати на медичні послуги;</li> <li>– витрати на лікування побічних реакцій.</li> </ul>

<sup>33</sup>Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27959700; PMCID: PMC6762027.

<sup>34</sup>Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, Kim SW, Shepherd FA, Laskin J, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Su WC, John T, Sebastian M, Mann H, Miranda M, Laus G, Rukazenzov Y, Wu YL. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1536-1544. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2100. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861806.

<sup>35</sup><https://www.nice.org.uk/guidance/ta653/documents/committee-papers>

		<p>Ціна на осимертиніб представлена на основі конфіденційної цінової пропозиції із врахуванням постачальницько-збутової надбавки (10%) та становить █████ грн за упаковку. Оптово-відпускна ціна на осимертиніб (ТН ТАГРІССО) становить 161 250,00 грн відповідно до наказу МОЗ від 04.08.2022 № 1403. Витрати на одне застосування осимертинібу для одного пацієнта становлять █████ грн за таблетку, вкриту плівковою оболонкою. Витрати на один цикл (21 день) відповідно становлять █████ грн, а річні витрати на одного пацієнта – █████ грн.</p> <p>Ціни на карбоплатин, цисплатин та пеметрексед отримані за даними електронної системи публічних закупівель “Prozorro” та становлять (за одиницю лікарської форми):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– карбоплатин - 210,40 грн (150 мг), 469,95 грн (450 мг)<sup>36</sup>;</li> <li>– цисплатин - 125,26 грн (50 мг)<sup>37</sup>;</li> <li>– пеметрексед - 611,00 грн (500 мг)<sup>38</sup>.</li> </ul> <p>Витрати на застосування хіміотерапії на основі платини на одного пацієнта на один цикл, враховуючи частоту призначення схем терапії, становлять █████ грн, а річні витрати на одного пацієнта – █████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: █████ грн</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: █████ грн</p> <p>Різниця витрат: █████ грн</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– █████ грн/LYG;</li> <li>– █████ грн/QALY.</li> </ul> <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграм-торнадо. Також заявником проведено багатофакторний (сценарний) аналіз чутливості з можливістю зміни меж варіабельності обраних параметрів. Однофакторний аналіз здійснено зі зміною вхідних параметрів на +/-20% та +/-10% для ціни на осимертиніб. Параметрами, що найбільше впливають на інкрементальний показник ефективності витрат є горизонт моделювання, показники корисності, ціна на осимертиніб та частки застосування схем терапії в стані “прогресування”. За висновком заявника, проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоеконімічних розрахунків до змін ключових параметрів моделі, тобто заявлена медична технологія залишається витратно-</p>

<sup>36</sup> ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Карбоплатин 150 мг, Карбоплатин 450 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 12.07.2021 №09/42-07/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-04-29-005563-a>

<sup>37</sup> ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Цисплатин 50 мг, Цисплатин 100 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 09.08.2021 №09/122-08/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-05-26-012234-b>

<sup>38</sup> ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Пеметрексед 100 мг, Пеметрексед 500 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 01.07.2021 №09/29-07/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-04-30-000019-a>

		корисною порівняно з хіміотерапією на основі платини, але значення ICER перевищує межі рекомендованих граничних значень ICER в Україні.
5	Припущення та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>1. Середній вік пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у моделі становить ■■■ років, який був визначений за результатами опитування клінічних фахівців. В той же час, середній вік пацієнтів в дослідженні AURA3 становить 62 роки.</p> <p>2. Тривалість застосування хіміотерапії на основі платини в дослідженні AURA3 могла становити 6 циклів, якщо у пацієнтів не спостерігалось прогресування захворювання. Проте в моделі визначено тривалість на рівні 4 циклів відповідно до протоколів лікування та клінічної практики.</p> <p>3. Обмеженням дослідження є відсутність статистично значущої різниці показників загальної виживаності між пацієнтами, що застосовували осимертиніб та хіміотерапію на основі платини.</p> <p>4. Ймовірності переходу пацієнта між станами змінюються впродовж горизонту моделювання, що відповідає кривим Каплана-Мейера, результатам математичного моделювання та віковим коефіцієнтам смертності в Україні в кожному з циклів.</p>

Отже, за розрахунками заявника лікування осимертинібом забезпечує додаткові ■■■ LYG та ■■■ QALY порівняно з ХТ на основі платини. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (■■■ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (■■■ грн) у ■■ рази для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні осимертинібу для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у дорослих пацієнтів становить ■■■ грн на рік доданого життя (LYG) та ■■■ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Заявником зазначається, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER (ICUR) в Україні застосування осимертинібу при мНДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації з прогресуванням захворювання після першої лінії терапії порівняно зі схемами хіміотерапії на основі платини у ■■ разів перевищує поріг ефективних витрат та становлять ■■■ ВВП на душу населення, однак забезпечує більше якісних років життя при значно вищих витратах.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>39</sup>.

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

<sup>39</sup> <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування осимертинібу порівняно з хіміотерапією на основі платини на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації.

Заявником було представлено два сценарії переходу цільової когорти пацієнтів до застосування осимертинібу. Перший сценарій передбачає повний перехід до заявленої медичної технології з першого року аналізу (*Новий сценарій № 1*). Другий сценарій передбачає поступовий перехід пацієнтів застосування осимертинібу протягом п'яти років зі збільшенням частки нових пацієнтів на 20% щороку (*Новий сценарій № 2*).

Розрахунок кількості пацієнтів для аналізу впливу на показники бюджету було здійснено заявником на основі даних Національного канцер-реєстру за 2015-2020 рр щодо загальної кількості вперше виявлених пацієнтів з раком легені, враховуючи пацієнтів із III-IV стадією захворювання, що були охоплені спеціальним лікуванням, а також даних опублікованих досліджень щодо частки НДКРЛ серед пацієнтів з раком легені (85%), частки випадків аденокарциноми (55%) та плоскоклітинного раку (34%) серед пацієнтів з НДКРЛ, мутацій EGFR серед пацієнтів з аденокарциномою (19,1%) та плоскоклітинним раком (5%), можливості проведення повторних біопсій (70%), EGFR T790-мутацій (57%) та частку пацієнтів, яким мають застосовувати ТКІ третього покоління, з когорти пацієнтів, з прогресуючим або метастатичним НДКРЛ та EGFR T790-мутацією (30%).

Для визначення розміру цільової когорти пацієнтів заявником було проведено регресійний аналіз із подальшим прогнозуванням кількості пацієнтів на наступні періоди за формулою лінійної залежності. Відповідно до розрахунків заявника, кількість пацієнтів з EGFR T790M-мутацією серед пацієнтів III-IV стадії НДКРЛ становитиме ■ осіб у 2023 році, а загальна кількість пацієнтів у 2027 році без врахування смертності становитиме ■ осіб. Показники смертності та прогресування пацієнтів враховані в аналізі впливу на бюджет шляхом використання змодельованих прямих медичних витрат.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування осимертинібу порівняно з хіміотерапією на основі платини

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	■	■	■	■	■

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	████████	████████	████████	████████	████████
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій № 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій № 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (повний перехід)	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій № 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій № 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (поступовий перехід)	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Новий сценарій № 1 – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн (повний перехід)	████████	████████	████████	████████	████████
з них витрати на осимертиніб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій № 2 – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн (поступовий перехід)	████████	████████	████████	████████	████████
з них витрати на осимертиніб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн (повний перехід)	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід)	████████	████████	████████	████████	████████

Заявником було порівняно витрати за один рік з рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році та зазначено, що при застосуванні осимертинібу вплив на бюджет в перший рік буде середнім (від 38 до 100 млн грн) в сценарії повного переходу, а в сценарії поступового переходу – незначним (менше 20 млн грн). Сукупні витрати протягом всього часового горизонту аналізу у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становлять ██████████ грн, при сценарії повного переходу на заявлений лікарський засіб – ██████████ грн, а при сценарії поступового переходу – ██████████ грн. Відповідно сукупні додаткові витрати, що виникають при сценарії повного переходу становлять ██████████ грн, а при сценарії поступового переходу – ██████████ грн.

**Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:**

*Підхід заявника до розрахунку кількості пацієнтів в сценарії поступового переходу знижує кількість пацієнтів, для яких планується застосування осимертинібу, що впливає на динаміку витрат впродовж часового горизонту аналізу та знижує прями витрати лише на осимертиніб.*

Повторно зазначаємо, що врахування заявником при розрахунку потреби у досліджуваному лікарському засобі 30 % пацієнтів, яким мають застосовувати ТКІ третього покоління, з когорти пацієнтів, з прогресуючим або метастатичним НДКРЛ та EGFR T790-мутацією, не є коректним.

Також, представлена у таблиці 4 кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, не враховує показників прогресування та смертності, тобто кількість пацієнтів, які будуть отримувати лікування на початку року буде нижчою.

Беручи до уваги вищезазначені фактори, уповноваженим органом було визначено, що орієнтовна кількість пацієнтів, які станом на початок року потребуватимуть лікування осимертинібом, враховуючи показники прогресування та смертності, становитиме [REDACTED] пацієнти у першому році, [REDACTED] – у другому, [REDACTED] – у третьому, [REDACTED] – в четвертому, [REDACTED] – у п'ятому.

Порівнюючи прямі витрати лише на осимертиніб з рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, уповноваженим органом були проведені додаткові розрахунки, за результатами яких вплив на бюджет в сценарії поступового переходу буде помірним у перший рік (від 20 до 38 млн грн), середнім у другому році (від 38 до 100 млн грн), великим у наступних роках (перевищує 100 млн грн) та будуть перевищувати значення рекомендованого порогу фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у п'ятому році у [REDACTED] рази; в сценарії повного переходу вплив на бюджет буде великим (перевищує 100 млн грн) та перевищуватиме значення порогу фінансової доступності в кожному році аналізу у [REDACTED]-[REDACTED] разів. Отже, враховуючи вищезазначені фактори, надана кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, та вплив на бюджет є заниженими.

**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**

При розрахунку кількості дорослих хворих на НДКРЛ з неефективністю першої лінії терапії ТКІ, у яких виявлено EGFR T790-мутація заявником було використано показник у 30 %, як відсоток пацієнтів з аденокарциномою НДКРЛ, яким призначають ТКІ третього покоління за даними Seto T. et al., 2018 та Seung S.J. et al., 2020. Проте за даними публікації Seto T. et al., 2018 уповноваженим органом було встановлено, що 30% - це частота виявлення EGFR T790-мутації, а не частота призначення ТКІ третього покоління, як зазначив заявник. На думку уповноваженого органу, розрахунок потреби, що представлений у досьє є не коректний та свідчить про заниження кількості пацієнтів орієнтовно втричі, які можуть потребувати застосування заявленого лікарського засобу.

Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та методологічно коректним.

Інформація щодо клінічних переваг осимертинібу порівняно з ХТ на основі платини при лікуванні дорослих пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у досьє

щодо показників виживаності без прогресування та загальної виживаності надана коректно за результатами дослідження AURA3. Станом на дату публікації висновку уповноваженим органом дослідження AURA3 – це єдине дослідження, що опубліковане та відповідає PICO заявника. Варто зауважити, що у групах осимертинібу та ХТ на основі платини було включено 65% та 66% пацієнтів азійської етнічної приналежності, відповідно, проте у дослідженні AURA3 була проведена стратифікація відповідно до етнічної приналежності (азійської/не азійської). Медіана тривалості PFS в ІТТ-популяції, оцінена дослідником, становила 10,1 місяців в групі осимертинібу (95 % CI: 8,3–12,3) і 4,4 місяці в групі хіміотерапії (95 % CI: 4,2–5,6) на користь осимертинібу: HR=0,30, 95 % CI: 0,23–0,41,  $p < 0,001$  (HR скоригований для пацієнтів азійської чи не азійської етнічної приналежності). Статистично значуща перевага застосування осимертинібу над ХТ на основі платини також продемонстрована серед пацієнтів не азійської етнічної приналежності (HR=0,48; 95% CI: 0,32–0,75).

73 % пацієнтів (99 із 136 пацієнтів) групи ХТ на основі платини згідно протоколу дослідження перейшли до групи осимертинібу після об'єктивного прогресування захворювання, відповідно до оцінки дослідника та підтвердження незалежним засліпленим центральним оглядом і це вплинуло на оцінку OS, тому в дослідженні було реалізовано пошуковий аналіз моделі часу до невдачі зі збереженням категорій досліджуваних (rank preserving structural failure time model, RPSFTM), щоб забезпечити більш консервативну та надійну оцінку коефіцієнта ризику (HR), враховуючи ефект кросоверу. Медіана OS з поправкою на кросовер в групі осимертинібу становила 26,8 місяці (95 % CI: 23,5–31,5) порівняно з 15,9 місяці (95 % CI: 13,4–19,1) у групі ХТ на основі платини (HR=0,54; 95 % CI: 0,18–1,6). Окремо аналіз OS для пацієнтів не азійської етнічної приналежності за даними дослідницького аналізу RPSFTM з урахуванням кросоверу у дослідженні AURA3 (Papadimitrakopoulou V.A. et al., 2020) не представлений.

У фармакоекономічний аналіз було включено результати тривалості PFS для ІТТ-популяції з HR 0,30, скоригованим для пацієнтів азійської чи не азійської етнічної приналежності та результати медіани OS для з HR 0,54 в ІТТ-популяції за даними дослідницького аналізу RPSFTM з урахуванням кросоверу, що на думку уповноваженого органу є прийнятним.

Результати аналізу безпеки осимертинібу порівняно порівняно з ХТ на основі платини були представлені заявником також за даними дослідження AURA3. Для аналізу були відібрані серйозні побічні реакції, які виникали з частотою  $>1$  % і були ступеня важкості  $\geq 3$  та загальні побічні реакції ступеня 1–2, які виникали з частотою  $>1$  %. Всі побічні реакції у дослідженні AURA3 виникали з частотою  $>1$  %. Тому аналіз безпеки у досьє представлено коректно.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування осимертинібу має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з хіміотерапією на основі платини. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі



витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним.

На основі розрахунків заявника та враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом було встановлено, що розраховані результати впливу на бюджет є некоректними та потенційно є вищими. Варто зауважити, що епідеміологічні дані мають ознаку невизначеності, а орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, потенційно є вищою.

**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 (пролонгації) 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 ОМТ для лікарського засобу осимертиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 80 мг, за показанням лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у дорослих пацієнтів щодо можливості включення до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

Результати порівняльної клінічної ефективності осимертинібу порівняно з ХТ на основі платини у досє представлено за даними дослідження AURA3. Результати дослідження свідчать про покращення виживаності без прогресування у пацієнтів при застосуванні осимертинібу порівняно з хіміотерапією на основі платини. В ІТТ-популяції медіана тривалості виживаності без прогресування була значно довшою в групі осимертинібу і становила 10,1 місяці порівняно з 4,4 місяці у групі ХТ на основі платини (скоригований HR для пацієнтів азійської чи не азійської етнічної приналежності 0,30; 95% CI: 0,23-0,41;  $p < 0,001$ ). Тривалість виживаності без прогресування за даними засліпленого незалежного центрального органу відповідала тривалості, оціненій дослідником, з медіаною 11,0 місяців порівняно з 4,2 місяці (скоригований HR 0,28; 95% CI: 0,20-0,38;  $p < 0,001$ ). Результати щодо

виживаності без прогресування є статистично значущими. Статистично значуща перевага застосування осимертинібу над ХТ на основі платини щодо тривалості виживаності без прогресування також продемонстрована серед пацієнтів не азійської етнічної приналежності (HR=0,48; 95% CI: 0,32–0,75).

Медіана загальної виживаності в ІТТ-популяції становила 26,8 місяців (95% CI: 23,5–31,5) порівняно з 22,5 місяців (95% CI: 20,2–28,8) для груп осимертинібу та хіміотерапії на основі платини (HR для загальної виживаності становив 0,87 (95% CI: 0,67–1,12; p=0,277).

Після прогресування захворювання пацієнтам групи ХТ на основі платини було дозволено перейти на лікування осимертинібом, що могло вплинути на результат та вплинути на коректність інтерпретації загальної виживаності. Тому у дослідженні AURA3 був проведений аналіз загальної виживаності в ІТТ-популяції з поправкою на кросовер: медіана загальної виживаності з поправкою на кросовер стала 15,9 місяців (95 % CI: 13,4-19,1) в групі ХТ на основі платини та 26,8 місяці (95 % CI: 23,5–31,5) у групі осимертинібу з HR для загальної виживаності 0,54 (95% CI: 0,18-1,60), що демонструє тенденцію до вищої ефективності осимертинібу для загальної виживаності, проте результат залишається статистично не значущий.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу представлені аналізом побічних реакцій з дослідження AURA3. Наступні побічні реакції виникали частіше у групі осимертинібу, ніж у групі ХТ на основі платини із статистично значущою різницею: діарея (p<0,01), висип (p<0,01), пароніхія (p<0,01), сухість шкіри (p<0,01), інфекції верхніх дихальних шляхів (p<0,05). У групі ХТ на основі платини в порівнянні з осимертинібом частіше спостерігалися наступні побічні реакції будь-якого ступеня із статистично значущою різницею: зниження апетиту (p<0,05), нудота (p<0,01), слабкість (p<0,05), закреп (p<0,01), анемія (p<0,01), нейтропенія (p<0,01).

За результатами розрахунків заявника лікування осимертинібом забезпечує додаткові █████ LYG та █████ QALY порівняно з ХТ на основі платини. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (█████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (█████ грн) у █████ рази для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації. При застосуванні осимертинібу додаткові витрати на одного пацієнта становлять █████ грн/LYG та █████ грн/QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом було встановлено, що вплив на бюджет порівняно з рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 у сценарії поступового переходу буде помірним у перший рік (від 20 до 38 млн грн), середнім у другому році (від 38 до 100 млн грн), великим у наступних роках (перевищує 100 млн грн) та будуть перевищувати значення порогу фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у п'ятому році у █████ рази; в сценарії повного переходу вплив на бюджет

буде великим (перевищує 100 млн грн) та перевищуватиме значення порогу фінансової доступності в кожному році аналізу у ■■■-■■■ разів.

У досьє заявник вказує, що молекулярно-генетичні дослідження наразі вже включені до обсягу медичних послуг, який надавач зобов'язується надавати за договором відповідно до медичних потреб пацієнта за Програмою медичних гарантій у 2022 році в межах пакету медичних послуг “Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах”. До вищезгаданої специфікації включені молекулярно-генетичні лабораторні дослідження, проте крім методів секвенування наступного покоління. Проте за інформацією від КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради” та КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр” Виконавчого органу Київської міської Ради (Київської міської державної адміністрації) молекулярно-генетичні дослідження щодо T790M мутації за кошти державного або місцевого бюджету не проводяться.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу осимертиніб до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих” для лікування пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у разі прогресії після терапії ТКІ першого покоління 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 застосування осимертинібу для лікування пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у разі прогресії після першої лінії терапії (2018-2022);
- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності тривалість виживаності без прогресування в ІТТ-популяції була значно довшою з різницею в 5,7 місяці в групі осимертинібу, ніж у групі ХТ на основі платини (медіана 10,1 місяці порівняно з 4,4 місяці; HR скоригований для азійської та не азійської етнічної приналежності 0,30; 95% CI: 0,23-0,41;  $p < 0,001$ ); перевага застосування осимертинібу над ХТ на основі платини щодо тривалості виживаності без прогресування також продемонстрована серед пацієнтів не азійської етнічної приналежності (HR 0,48; 95% CI: 0,32–0,75); результати щодо виживаності без прогресування є статистично значущими; медіана загальної виживаності з поправкою на кросовер становила 15,9 місяців (95% CI: 13,4-19,1) у групі ХТ на основі платини порівняно з 26,8 місяців (95% CI: 23,5-31,5) у групі осимертинібу (HR 0,54; 95% CI: 0,18-1,60); результати загальної виживаності не є статистично значущими (орієнтовна дата завершення дослідження 29.12.2023 року);
- за результатами аналізу порівняльної безпеки осимертинібу та ХТ на основі платини встановлено: у групі осимертинібу найпоширенішими побічними

- реакціями, які виникали частіше, ніж у групі ХТ на основі платини були діарея ( $p < 0,01$ ), висип ( $p < 0,01$ ), пароніхія ( $p < 0,01$ ), сухість шкіри ( $p < 0,01$ ), інфекції верхніх дихальних шляхів ( $p < 0,05$ ); у групі ХТ на основі платини найпоширенішими побічними реакціями, які виникали частіше, ніж у групі осимертинібу були нудота ( $p < 0,01$ ), зниження апетиту ( $p < 0,05$ ), закреп ( $p < 0,01$ ), анемія ( $p < 0,01$ ), втома ( $p < 0,05$ ), нейтропенія ( $p < 0,01$ );
- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні осимертинібу порівняно зі схемами хіміотерапії на основі платини свідчать, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показників ефективності витрат ICER (■■■■■ грн/QALY) перевищують показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн);
  - аналіз впливу на показники бюджету на кожен рік прогнозування показав, що порівняно з рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році вплив на бюджет в сценарії поступового переходу буде помірним у перший рік (від 20 до 38 млн грн), середнім у другому році (від 38 до 100 млн грн), великим у наступних роках (перевищує 100 млн грн) та будуть перевищувати значення порогу фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у п'ятому році у ■■■■ рази; в сценарії повного переходу вплив на бюджет буде великим (перевищує 100 млн грн) та перевищуватиме значення порогу фінансової доступності в кожному році аналізу у ■■■■-■■■■ разів;
  - 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);
  - епідемологічні показники щодо захворювання (за результатами розрахунків уповноваженого органу із врахуванням даних ІНМЕ поширеність на місцевопоширений або метастатичний НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у разі прогресії після першої лінії терапії в Україні у 2019 році становила - 412 осіб, захворюваність - 275 осіб, смертність - 232 осіб; за даними Національного канцер-реєстру за аналогічний період захворюваність становила 174 пацієнти);
  - орієнтовна потреба в лікарському засобі осимертиніб відповідно до інформації з досьє на 2023 рік становитиме для у ■■■■ нових пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у разі прогресії після першої лінії терапії, проте за результатами верифікаційних розрахунків уповноваженого органу орієнтовна потреба може бути вищою та становитиме у ■■■■ пацієнтів на 2023 рік;
  - генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу осимертиніб відсутні.

Зауважуємо, що епідеміологічні дані мають ознаку невизначеності, а орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, потенційно є вищою, ніж заявлена у досьє. Наголошуємо на тому, що важливим фактором доступу пацієнтів до лікування осимертинібом є проведення діагностики для визначення вторинної резистентності (мутація T790M) до анти-EGFR терапії у пацієнтів.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу осимертиніб для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом EGFR T790M-мутації у разі прогресії після терапії інгібіторами тирозинкінази першого покоління.

З метою досягнення економічної доцільності застосування осимертинібу на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України рекомендованим є зниження ціни на заявлений лікарський засіб не менш ніж на у ■■■% та у ■■■% від оптово-відпускної ціни (відповідно до аналізу “витрати-корисність”) до рівня ■■■ грн та ■■■ грн відповідно до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні (3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн та 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн).

Враховуючи відсутність статистично значущої різниці між показниками загальної виживаності для пацієнтів, які отримували лікування осимертинібом порівняно з пацієнтами, які отримували хіміотерапію на основі платини, за даними клінічного дослідження AURA3, доцільно здійснювати збір та аналіз інформації стосовно загальної виживаності пацієнтів, які отримуватимуть осимертиніб в умовах реальної клінічної практики України.

## **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.