

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
дабрафеніб, траметиніб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 18.09.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 18.09.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ТАФІНЛАР®, капсули тверді по 75 мг по 120 капсул у флаконах, РП UA/14420/01/02, термін дії необмежений з 27.02.2020.

ТАФІНЛАР®, капсули тверді по 50 мг по 120 капсул у флаконах, РП UA/14420/01/01, термін дії необмежений з 27.02.2020.

Виробник Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед (виробник нерозфасованої продукції), Велика Британія; Глаксо Веллком С.А. (виробник для пакування та випуску серії), Іспанія; Лек Фармасьтикалс д.д. (альтернативна дільниця відповідальна за первинне та вторинне пакування, випуск серії), Словенія; Зігфрід Барбера, С.Л. (альтернативна дільниця відповідальна за виробництво нерозфасованої продукції та контроль якості), Іспанія.

Заявник Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг, по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, РП UA/16836/01/02, термін дії з 13.07.2018 по 13.07.2024.

МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,5 мг, по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, РП UA/16836/01/01, термін дії з 13.07.2018 по 13.07.2024.

МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг, по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, РП UA/16836/01/02, термін дії необмежений з 15.08.2023.

МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,5 мг, по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, РП UA/16836/01/01, термін дії необмежений з 15.08.2023.

Виробник ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А. (виробник нерозфасованої продукції та контроль якості), Італія; Глаксо Веллком С.А. (первинне та вторинне пакування, випуск серії), Іспанія.

Заявник Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ТАФІНЛАР®, МЕКІНІСТ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Dabrafenib, Trametinib

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

діюча речовина: дабрафеніб;

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

1 капсула містить 50 мг або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату);
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка твердої капсули: оксид заліза червоний (E172), титану діоксид (E171), гіпромелоза (464), чорнило S-1-17822 або S-1-17823 (шелак, заліза оксид чорний (E172), пропіленгліколь (E 1520), амонію гідроксид (E527), спирт бутиловий, спирт ізопропіловий).

діюча речовина: траметиніб;

1 таблетка містить:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,5 мг: траметинібу диметилсульфоксид, що відповідає траметинібу, – 0,5 мг;

допоміжні речовини: маніт, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (E171), макрогол, заліза оксид жовтий (E172);

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг: траметинібу диметилсульфоксид, що відповідає траметинібу, – 2 мг;

допоміжні речовини: маніт, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (E 171), макрогол, полісорбат 80 (E433), заліза оксид червоний (E172).

5) форма випуску:

Капсули тверді.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована доза дабрафенібу як для застосування у монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг).

При застосуванні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу.

Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу.

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

ТАФІНЛАР®, капсули тверді по 75 мг по 120 капсул у флаконах, РП UA/14420/01/02, термін дії необмежений з 27.02.2020.

ТАФІНЛАР®, капсули тверді по 50 мг по 120 капсул у флаконах, РП UA/14420/01/01, термін дії необмежений з 27.02.2020.

МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг, по 30 таблеток у флаконі, по



Тафінлар мекініст
висновок_сайт.pdf

1 флакону в картонній коробці, РП UA/16836/01/02, термін дії з 13.07.2018 по 13.07.2024.

МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,5 мг, по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, РП UA/16836/01/01, термін дії з 13.07.2018 по 13.07.2024.

МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг, по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, РП UA/16836/01/02, термін дії необмежений з 15.08.2023.

МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,5 мг, по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, РП UA/16836/01/01, термін дії необмежений з 15.08.2023.

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

Дабрафеніб є інгібітором кіназ родини RAF. Онкогенні мутації в гені BRAF призводять до конститутивної активації метаболічного шляху RAS/RAF/MEK/ERK. Мутації в гені BRAF були виявлені з високою частотою у певних видах пухлин, включаючи приблизно 50% меланом. Найчастішою мутацією гена BRAF є мутація V600E, яка становить приблизно 90% всіх BRAF-мутацій при меланомі.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. B-Raf серин-треонінкінази (BRAF) інгібітори. Код АТХ L01E C02.

Траметиніб – це оборотний, високоселективний, алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. При меланомі та інших видах раку цей шлях часто активують варіанти гена BRAF з мутацією, що в свою чергу активує MEK. Траметиніб пригнічує активацію MEK, викликану геном BRAF, і пригнічує активність MEK-кінази.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інгібітор мітоген-активованої протеїнкінази (MEK). Код АТХ L01E E01.

Таким чином, траметиніб і дабрафеніб інгібують дві кінази, MEK і RAF, отже, їхня комбінація забезпечує супутнє інгібування. Комбінація дабрафенібу з траметинібом показала протипухлинну активність в BRAF V600-мудованих клітинних лініях меланоми *in vitro* і затримала появу резистентності в ксенотрансплантатах меланоми з мутацією BRAF V600 *in vivo*.

Визначення статусу мутації гена BRAF

Перед прийомом траметинібу в комбінації з дабрафенібом пацієнтам необхідно підтвердити наявність мутації гена BRAF V600 у меланомі, який був визначений валідованим тестом.

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

Дабрафеніб призначається в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600.

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

Дабрафеніб

Меланома

Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

Ад'ювантна терапія меланоми

Дабрафеніб в комбінації з траметинібом призначений для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з меланомою шкіри III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції.

Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ)

Дабрафеніб в комбінації з траметинібом призначають для лікування дорослих пацієнтів із розповсюдженим недрібноклітинним раком легень з мутацією BRAF V600.

Траметиніб

Меланома

Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалася прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF.

Ад'ювантне лікування меланоми

Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції.

Недрібноклітинний рак легень

Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів із розповсюдженим недрібноклітинним раком легень з мутацією BRAF V600.

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 досє зазначено, що згідно з наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 «Пріоритетні напрямки розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки» онкологічні захворювання відносяться до пріоритетних напрямків. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюються, є лікування пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою.

Відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”² онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

Також уповноважений орган додатково зазначає, що злоякісна меланома шкіри та інші злоякісні новоутворення шкіри за МКХ-10 C43, C44 включені до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.10.2014 №778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13.11.2014 за № 1439/26216³.

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)

Меланома — злоякісна пухлина, яка розвивається із меланоцитів (пігментні клітини, що продукують меланін). Пухлина локалізується переважно в шкірі, значно рідше — в сітківці ока, на слизових оболонках (порожнина рота і носа, періанальна та вульвовагінальна області) тощо. Меланома поширюється крізь лімфу і кров майже в усі органи. Зазвичай метастази меланоми виникають впродовж першого року від початку захворювання. Метастази спочатку поширюються в лімфатичні вузли, пізніше — у легені, печінку, кістки, головний мозок. Метастатична меланома (далі — ММ) на пізніх стадіях є небезпечним захворюванням, але останнім часом в її лікуванні досягнуто значного прогресу, в тому числі із застосуванням комбінованої таргетної терапії та імунотерапії.

² Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”, <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhalennia-natsionalnoi-strategii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvoren-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

За даними інформаційного повідомлення щодо меланоми шкіри⁴ впродовж 2020–2021 рр. була проведена низка інтерактивних семінарів та опитувань онкологів і дерматоонкологів, спрямованих на визначення профілів пацієнтів з меланомою та оцінку поточної практики лікування ММ, у тому числі серед хворих із мутацією у гені BRAF. Згідно з результатами проведеного опитування та дискусій з онкологами, попередній діагноз «меланома» визначається дерматологами, при цьому у 43,6% пацієнтів під час профоглядів, 56% випадків — проактивне звернення до дерматолога з метою діагностики новоутворень шкіри. При підозрі на злоякісне новоутворення пацієнта направляють до онколога для встановлення чіпкого діагнозу з визначенням стадії меланоми. Виходячи з частотої поширеності BRAF-мутації (45%) і можливості призначення таргетної терапії, пацієнта спрямовують на визначення BRAF-мутаційного статусу.

Цільовою популяцією, визначеною у досьє, для застосування дабрафенібу та траметинібу є дорослі пацієнти із раніше нелікованою неоперабельною або метастатичною меланомою, в клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600, тобто в першій лінії лікування.

Для визначення потреби у заявленій комбінації дабрафенібу та траметинібу у дорослих пацієнтів із неоперабельною або метастатичною меланомою, в клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600, була проаналізована захворюваність на меланому шкіри у 2015–2021 рр. (таблиця 1). Вибір показника захворюваності, за даними заявника, базується на тому, що вперше виявлені хворі отримують лікування до прогресування або непереносимої токсичності.

Таблиця 1. Кількість пацієнтів із неоперабельною та метастатичною меланомою шкіри згідно з даними Національного канцер-реєстру України

Рік	Захворюваність серед дорослого населення, n	Пацієнти з меланомою стадією IV, %	Кількість пацієнтів з меланомою, стадією IV, n	Пацієнти з меланомою стадією III, %	Кількість пацієнтів з меланомою стадією III, n	Пацієнти з меланомою стадії ІІІС- ІІІД, %*	Кількість пацієнтів з меланомою стадії ІІІС- ІІІД, n	Загальна кількість пацієнтів з меланомою стадії ІІІС- IV, n
2015	2786	3,7	103	4,1	114	48,6	55	158
2016	2741	4,4	121	4,8	132	48,6	64	185
2017	2950	3,2	94	4,9	145	48,6	70	164
2018	2831	5	142	4,6	130	48,6	63	205
2019	2995	3,6	108	5,1	153	48,6	74	182
2020	2414	5,1	123	4,9	118	48,6	57	180
2021	2838	5,3	150	6,9	196	48,6	95	245

*Відсоток пацієнтів з ММ стадій ІІІС та ІІІД за AJCCv8 відповідно до даних Central Malignant Melanoma Registry, European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18991, Observation Group та 18071, Placebo Group становив відповідно 41,3% і 2,7%; 44,3% і 1,7% та 52,1% і 3,6%. Середній показник — 48,6 %⁵.

Дані щодо частки виникнення мутації BRAF V600 при злоякісній меланомі були взяті із публікацій в журналі та дисертацій (таблиця 2).

Таблиця 2. Відсоток виникнення мутації BRAF V600 при злоякісній меланомі

Назва публікації	Частка
Журнал «Онкологія» № 1, 2013 р. ⁶	40–60 %

⁴ <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkologiya/68500-nformatcjne-povdomlennya-shodo-melanomi-shkri>

⁵ <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03034>

⁶ <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/134844>

Магістерська дисертація на тему «Діагностичні алгоритми для визначення генетичних мутацій ракових пухлин методами аналізу медичних текстів», 2022 ⁷	40–50 %
Дисертація на тему «Предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень» ⁸	50 % при злоякісній меланомі шкіри
В.Г. Хоперія / Роль виявлення мутації BRAF V600E під час проведення ТАПБ вузлів щитоподібної залози, 2011 ⁹	66–83 % серед злоякісної меланоми шкіри
Середній показник	54,9 %

На основі цих даних за допомогою регресійного аналізу була розрахована кількість дорослих пацієнтів із неоперабельною або метастатичною меланомою у 2024–2029 рр., яким може бути призначена комбінація дабрафенібу та траметинібу. Була також врахована кількість пацієнтів із мутацією BRAF V600 при злоякісній меланомі (таблиця 3).

Таблиця 3. Кількість дорослих пацієнтів із неоперабельною або метастатичною меланомою та мутацією BRAF V600, яким у 2024–2028 рр. може бути призначена комбінація дабрафенібу та траметинібу

Цільова популяція	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Пацієнти з ММ стадії ІІС–ІV, осіб	220	226	233	239	245
Частка пацієнтів з мутацією BRAF V600, %	54,9				
Загальна кількість пацієнтів з ММ стадії ІІС–ІV та мутацією BRAF V600, осіб	121	124	128	131	135

Отже, за розрахунками заявника, кількість дорослих пацієнтів із неоперабельною або метастатичною меланомою та мутацією BRAF V600, яким у 2024–2028 рр. може бути призначена комбінація дабрафенібу та траметинібу, становить 121–135 пацієнтів.

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

При визначенні потреби для системи охорони здоров'я у заявленій комбінації дабрафенібу та траметинібу було проаналізовано показники захворюваності на злоякісну меланому шкіри, а саме дані з Національного канцер-реєстру України (далі - НКРУ). Відповідно до даних НКРУ¹⁰ загальна кількість випадків захворювання - це кількість нових випадків захворювання на злоякісні новоутворення, які відбулися в популяції протягом року, а до показника "З числа вперше виявлених мали стадію згідно TNM" включені хворі з вперше виявленим захворюванням на злоякісні новоутворення, стадію якого обчислено за зареєстрованими індексами TNM (за класифікацією 6-го перегляду). Показники розподілу за стадією обчислені на підставі оперативних даних поточного року по відношенню до кількості хворих, взятих на облік у цьому ж році з уперше в житті встановленим діагнозом. Таким чином, врахування виключно показника захворюваності не відображає реальну кількість пацієнтів, які були вперше виявлені на більш ранніх стадіях меланоми шкіри у попередніх роках та у яких відбулось прогресування захворювання до метастатичної форми захворювання у поточному році.

Заявником було враховано розподіл пацієнтів за стадіями з урахуванням даних Національного канцер-реєстру України, при цьому відсоток пацієнтів з ММ стадії ІІС та ІІІД

⁷ https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/54258/1/Levchyk_magistr.pdf

⁸ https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/91542/1/diss_Smorodska.pdf

⁹ http://false-science.ucoz.ua/Krotevich/Choperia_article_2011_3_24-30.pdf

¹⁰ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF/opys_N_25.pdf

серед усіх пацієнтів з III стадією було взято з публікації Garbe et al., 2020³. Уповноваженим органом не було знайдено інших джерел щодо розподілу пацієнтів у межах III стадії, тому заявлений відсоток пацієнтів з ММ стадій ІІС та ІІІД (48,6%) є прийнятним.

Заявником використаний середній розрахований відсоток виявлення мутації BRAF V600 при злоякісній меланомі, що становить 54,9% (таблиця 2 Висновку). З метою верифікації у реальній клінічній практиці заявленого відсотка уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я України. У листі-відповіді від фахівців ДНП "Національний інститут раку" було зазначено, що мутації BRAF V600 присутні у 50% випадків меланоми шкіри. Фахівці КНП "Київський клінічний онкологічний центр" вказують, що 30-40% пацієнтів мають підтверджений статус мутації BRAF V600. Фахівці КНП "Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр" відмітили, що в умовах реальної практики в Україні визначення мутації BRAF V600 не має суттєвого значення, оскільки таргетна терапія не забезпечується за бюджетні кошти, а оцінка відсотку хворих з меланомою та мутацією BRAF V600 є суб'єктивною.

Враховуючи вищевикладене, уповноважений орган зазначає, що використана заявником частота виникнення мутації BRAF V600 (54,9%) у пацієнтів з меланомою для розрахунку потреби системи охорони здоров'я в заявленій інтервенції, є прийнятною. Проте неврахування пацієнтів із раніше встановленим діагнозом, у яких відбулось прогресування захворювання до метастатичної форми у поточному році, призводить до зменшення кількості пацієнтів, яким потенційно може бути показано застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу. Отже, враховуючи вищезазначене, розрахунок попередньої потреби охорони здоров'я у заявленій медичній технології в досьє представлено орієнтовно для мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією, проте потреба може бути більшою.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600.

Втручання (I, intervention) - дабрафеніб, капсули, 150 мг 2 раз на добу в комбінації з траметинібом, таблетки, 2 мг 1 раз на добу перорально до прогресування захворювання або настання неприйнятної токсичності.

Компаратори (C, comparator):

- дакарбазин 1000 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні до прогресування захворювання або до настання неприйнятної токсичності;

- пембролізумаб (додатковий), концентрат для розчину для інфузій, 200 мг 1 раз на 3 тижні

Кінцеві точки (O, outcomes) - виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS), виживаність без рецидивів; роки життя, скориговані за якістю; тривалість відповіді, швидкість об'єктивної відповіді, побічні реакції (ПР), безпека.

Уповноважений орган зауважує, що роки життя, скориговані за якістю (QALY) не є кінцевими точками оцінки клінічної ефективності, а є змодельованими показниками, що розраховуються за результатами проведення фармакоекономічного аналізу.

Тип публікації чи дизайн дослідження (S, study) - прямі порівняльні дослідження фаз ІІІ-ІV.

В досьє надано обґрунтування вибору компаратором дакарбазину:

- рекомендації щодо застосування дакарбазину в якості схеми лікування меланоми шкіри стадії ІV і неоперабельної меланоми стадії ІІІ визначені в Уніфікованому клінічному протоколі первинної та спеціалізованої медичної допомоги "Злоякісна меланома шкіри" 2023 року,

затверджений наказом МОЗ України № 1064 від 09.06.2023 (далі - Уніфікований клінічний протокол)¹¹;

- наявність в переліку лікарських засобів, медичних виробів і допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих»¹²;

- наявність в Національному переліку основних лікарських засобів у розділі «Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби», розділ VIII «Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби» (проте з приміткою «*Для лікування лімфоми Ходжкіна»)¹³;

- фактичні закупівлі дакарбазину ДП «Медичні закупівлі України»;

- відповідне показання в інструкції для медичного застосування: дакарбазин показаний для лікування злоякісної метастазуючої меланоми.¹⁴

Критеріями вибору пембролізумабу у якості медичної технології порівняння були:

- проведення державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) застосування пембролізумабу у пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою в Україні;

- рекомендації Уніфікованого клінічного протоколу;

- міжнародні клінічні рекомендації щодо лікування меланоми шкіри (ESMO 2019¹⁵, ASCO 2019¹⁶, NCCN 2023¹⁷, NICE 2015¹⁸);

- відповідне показання в інструкції для медичного застосування за даними Державного реєстру лікарських засобів України: «пембролізумаб показаний для лікування неоперабельної або метастатичної меланоми».

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору компараторів відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова), та встановлено наступне.

Дакарбазин дійсно рекомендований Уніфікованим клінічним протоколом, наявний у переліках, а саме Національному переліку основних лікарських засобів та переліку лікарських засобів, медичних виробів і допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), має відповідне показання згідно інструкції для медичного застосування та закуповується за державні кошти.

Оскільки відповідно до рекомендацій Настанови з державної ОМТ компаратором має бути лікарський засіб або інша медична технологія порівняння, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, уповноважений орган також звернувся із запитом до клінічних фахівців щодо даних реальної клінічної практики в Україні. У листі-відповіді від фахівців ДНП “Національний інститут раку” зазначено, що в умовах реальної клінічної практики використання дакарбазину або темозоломиду залишається альтернативною паліативною терапією або терапією переходу, тому що таргетна терапія наразі не фінансується за кошти державних чи місцевих бюджетів. Фахівці КНП “Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр” відмітили, що (незалежно від наявності мутації) за бюджетні кошти проводиться хіміотерапія (дакарбазин, ломустин, темозоломід та ін.). Більшість цих препаратів є в достатній кількості в онкологічних закладах України. У листі-відповіді фахівці КНП “Київський клінічний онкологічний центр” вказують,

¹¹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/ykpmid-1064_09062023_m.pdf

¹² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

¹³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text>

¹⁴ <http://www.drlz.com.ua/>

¹⁵ <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2932563-1>

¹⁶ <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01136>

¹⁷ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

¹⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/chapter/Recommendations#managing-stage-iv-and-unresectable-stage-iii-melanoma>

що поточною практикою лікування для неоперабельної або метастатичної меланоми з BRAF мутованою меланою є дакарбазин.

Пембролізумаб наразі не включений до регуляторних переліків, проте рекомендований Уніфікованим клінічним протоколом та міжнародними настановами. Зважаючи на те, що пембролізумаб у 2021 році пройшов державну ОМТ в Україні за показанням «лікування пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою», він був доданий заявником на запит уповноваженого органу у якості додаткового компаратора.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган зазначає, що вибір компаратора дакарбазину здійснено відповідно до рекомендацій Настанови, відповідає поточній практиці лікування та є найбільш призначуваною терапією в умовах системи охорони здоров'я в Україні для визначеної цільової популяції, а додатковий компаратор пембролізумаб є прийнятним та доцільним у даному випадку для визначеної цільової популяції.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу дабрафенібу та траметинібу, що представлена в досьє.

З метою проведення аналізу клінічної ефективності застосування комбінації **дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазин**ом у дорослих пацієнтів з неоперабельною або ММ, в клітинах якої була виявлена мутація BRAF V600 заявником було здійснено декілька пошукових стратегій.

Метою проведення першої пошукової стратегії був пошук прямих порівняльних клінічних досліджень застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином у дорослих пацієнтів з неоперабельною або ММ, в клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600. В результаті заявником не було знайдено прямих порівняльних досліджень, тому були проведені дві окремі пошукові стратегії: для комбінації дабрафенібу та траметинібу та окремо для компаратора дакарбазину.

Метою наступної пошукової стратегії були порівняльні клінічні дослідження застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу у пацієнтів з неоперабельною або ММ, в клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600, порівняно із хіміотерапією або імунотерапією.

Заявником зазначено наступне, що оскільки ефективність застосування імунотерапії принципово відрізняється від застосування хіміотерапії, відбір публікацій за результатом пошукової стратегії здійснено окремо для порівняння інтервенції із хіміотерапією та окремо для порівняння з імунотерапією.

В результаті пошуку клінічних досліджень для заявленої інтервенції комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з хіміотерапією було відібрано публікацію *Robert et al., 2019*¹⁹, а в результаті пошуку клінічних досліджень порівняно з імунотерапією заявником не було знайдено результатів за відповідним запитом.

Уповноважений орган звертає увагу, що дослідження, описане у публікації *Robert et al., 2019*, не відповідає меті пошуку заявника, оскільки метою був пошук клінічних досліджень застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з хіміотерапією, а у публікації *Robert et al., 2019* представлено результати порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з дабрафенібом у комбінації з плацебо (дослідження COMBI-d) та порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з вемурафенібом (дослідження COMBI-v).

Метою подальшої пошукової стратегії був пошук порівняльних клінічних досліджень застосування дакарбазину (компаратора) у пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, в клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600, з будь-яким іншим втручанням. За результатами такого пошуку було відібрано публікацію *Hauschild et al., 2020* (дослідження

¹⁹Robert et al., 2019 "Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma" Published June 4, 2019, N Engl J Med 2019;381:626-636 DOI: 10.1056/NEJMoa1904059 VOL. 381 NO.7; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166680/>

BREAK-3, в якому порівнювали монотерапію дабрафенібом з дакарбазином у пацієнтів з раніше не лікованою неоперабельною або ММ з мутацією BRAF V600)²⁰.

Уповноважений орган зауважує, що в результаті пошуку клінічних досліджень дакарбазину порівняно з будь-яким іншим компаратором заявником окрім дослідження BREAK-3 було знайдене дослідження BRIM-3 (Chapman et al., 2011²¹, McArthur et al., 2014²², Chapman et al., 2017²³), у якому представлено порівняння вемурафенібу з дакарбазином у попередньо нелікованих пацієнтів з нерезектабельною стадією ІІІ або стадією ІV ММ з мутацією BRAF V600. Дослідження BRIM-3 відповідає меті пошукової стратегії заявника, а саме пошуку порівняльних клінічних досліджень застосування дакарбазину у пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, в клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600, з будь-яким іншим втручанням, проте заявником було зазначено, що дане дослідження з подальшого аналізу виключено, оскільки у кінцевий аналіз було включено результати дослідження BREAK-3 з періодом спостереження 5 років (публікація Hauschild et al., 2020). Уповноважений орган зазначає, що у публікації Chapman et al., 2017 наявні 4-річні результати OS дослідження BRIM-3, а також звертає увагу, що вибірка для групи дакарбазину є більшою (n=338) ніж у відібраному дослідженні BREAK-3 (n=63).

У таблиці 4 представлено результати непрямого порівняння, проведеного заявником, застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу з дакарбазином за даними досє.

Таблиця 4. Непряме порівняння застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу з дакарбазином, проведене заявником

Назва дослідження	COMBI-d та COMBI-v (Robert et al., 2019)	BREAK-3 (Hauschild et al., 2020)
Дизайн клінічного дослідження	COMBI-d - подвійне сліпе рандомізоване дослідження фази 3, в якому порівнювали комбінацію дабрафенібу та траметинібу з дабрафенібом у комбінації з плацебо COMBI-v - відкрите (англ. open-label) рандомізоване дослідження фази 3, в якому порівнювали комбінацію дабрафенібу та траметинібу з вемурафенібом.	рандомізоване дослідження фази 3 у якому порівнювали дабрафеніб та дакарбазин у пацієнтів з раніше нелікованою неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600.
Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження	- попередньо неліковані пацієнти віком не менше 18 років; - підтверджена стадія ІІІ (нерезектабельна) або стадії ІV (метастатична) меланоми та підтверджений статус мутації BRAF V600; - статус за шкалою ECOG (англ. Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 та відсутність метастазів у головному мозку, за винятком пролікованих або стабільних принаймні 12 тижнів.	- пацієнти віком старше 18 років; - підтверджену раніше неліковану неоперабельну (стадія ІІІ) або метастатичну (стадія ІV) меланому з наявністю мутації BRAF; - підтверджений статус ECOG 0-1.
Тривалість дослідження	COMBI-d: з 4 травня по 30 листопада 2012 року, припинення збору даних — 15 лютого 2016 року. COMBI-v: з червня 2012 року по жовтень	Дата початку дослідження — 23.10.2010 року, дата закінчення 19.12.2011 року.

²⁰Hauschild et al., 2020 “Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials.” Eur J Cancer. 2020 Jan;125:114-120. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.033; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864178/>

²¹Chapman et al., 2011 “Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation.” N Engl J Med. 2011 Jun 30;364 (26):2507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1103782. Epub 2011 Jun 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639808/>;

²²McArthur et al., 2014 “Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study.” Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323-32. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508103/>;

²³Chapman et al., 2017 “Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study.” Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2581-2587. doi: 10.1093/annonc/mdx339. PMID: 28961848; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961848/>

	2013 року, припинення збору даних 14 липня 2014 р.	
Досліджувані лікарські засоби	COMBI-d: комбінація дабрафенібу (150 мг 2 рази на добу) та траметинібу (2 мг 1 раз на добу) у порівнянні з дабрафенібом (150 мг 2 рази на добу) та плацебо. COMBI-v: комбінація дабрафенібу та траметинібу (150 мг 2 рази на добу та (2 мг 1 раз на добу) у порівнянні з вемурафенібом (960 мг 2 рази на добу)	дабрафеніб у дозуванні 150 мг 2 рази на добу або внутрішньовенне введення дакарбазину 1000 мг/м ² кожні 3 тижні
Кількість пацієнтів у досліджуваних групах	COMBI-d (423 пацієнти): n=211 у групі комбінації дабрафенібу та траметинібу; n=212 у групі комбінації дабрафенібу та плацебо. COMBI-v (704 пацієнти): n=352 у групі комбінації дабрафенібу та траметинібу; n=352 у групі вемурафенібу	Всього 250 пацієнтів: n=187 у групі дабрафенібу n=63 у групі дакарбазину
Тип аналізу	Intention to treat	Intention to treat
Первинна кінцева точка	COMBI-d: PFS COMBI-v: OS	BREAK-3: PFS
Вторинна кінцева точка	COMBI-d: OS, загальна відповідь, тривалість відповіді, безпека. COMBI-v: PFS, загальна частота відповіді, тривалість відповіді, безпека.	BREAK-3: OS, об'єктивна частота відповіді, тривалість відповіді, якість життя, безпека.
Дані статистично об'єднаного клінічного результату, що буде включено до фармакоеконічного аналізу з наданням обґрунтування вибору (оцінка гетерогенності, 95% довірчий інтервал, р-значення)	COMBI-d: На момент припинення збору даних 3-річна PFS становила 22% для групи дабрафенібу та траметинібу і 12% для групи монотерапії: HR 0,71 (95% CI 0,57–0,88), а 3-річна OS становила відповідно 44% і 32 %: HR 0,75 (95% CI 0,58–0,96). COMBI-v: Показник OS впродовж 12 місяців становив 72% (95% CI 67–77) у групі комбінації дабрафенібу та траметинібу та 65% (95% CI 59–70) у групі вемурафенібу. Медіана PFS була довшою у групі комбінованої терапії, ніж у групі вемурафенібу (11,4 проти 7,3 місяці; HR 0,56 (95% CI 0,46–0,69) (p <0,001). <i>Уповноважений орган зауважує, що в результаті пошукової стратегії заявником для проведення непрямого порівняння була відібрана публікація Robert et al., 2019 з об'єднаними результатами для пацієнтів з груп комбінації дабрафенібу та траметинібу досліджень COMBI-v та COMBI-d, проте, в таблиці, наведений заявником у досьє, як клінічний результат, який буде включено до</i>	BREAK-3: Медіана PFS становила 5,1 місяці для дабрафенібу і 2,7 місяці для дакарбазину, HR 0,3 (95% CI 0,18–0,51, p <0,0001). Показник HR за оцінкою OS становив 0,61 (95% CI: 0,25–1,48) на користь дабрафенібу порівняно з дакарбазином. <i>Уповноважений орган зауважує, що в результаті пошукової стратегії заявником для проведення непрямого порівняння була відібрана публікація Hauschild et al., 2020, де представлені 5-річні результати дослідження BREAK-3, проте, в таблиці, наведений заявником у досьє, як клінічний результат, який буде включено до фармакоеконічного аналізу представлено результати з публікації Hauschild et al., 2012²⁶ (перший зріз даних).</i>

²⁶Hauschild et al., 2012 "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial." Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358–65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735384/>

	фармакоекономічного аналізу представлено результати окремо з дослідження COMBI-v (Robert et al., 2015 ²⁴) та окремо з дослідження COMBI-d (Long et al., 2017 ²⁵).	
--	---	--

Уповноважений орган зазначає, що представлене заявником у таблиці 4 непряме порівняння не відповідає методологічним вимогам проведення непрямих порівнянь. В таблиці 4 результати наведені з трьох рандомізованих клінічних досліджень та представлено дані щодо клінічної ефективності окремо для комбінації дабрафенібу та траметиніб порівняно з дабрафенібом у комбінації з плацебо (дослідження COMBI-d), окремо порівняння заявленої інтервенції з вемурафенібом (дослідження COMBI-v) та окремо порівняння дабрафенібу з дакарбазином (дослідження BREAK-3), що не відповідає визначеному клінічному питанню в досьє; результати для порівняння заявленої інтервенції та дакарбазину відсутні.

Враховуючи проведені заявником пошукові стратегії та знайдені рандомізовані клінічні дослідження, заявником не було надано обґрунтувань щодо неможливості проведення непрямих порівнянь за допомогою загальної контрольної групи. Уповноважений орган звертає увагу, що відповідно до Настанови проведення простого порівняння досліджень (наївне порівняння) можливе у випадку відсутності загальної контрольної групи, тобто у разі наявності неконтрольованих досліджень або досліджень без порівнянь (англ. *single arm study*).

У досьє зазначено, що оскільки в результаті пошукової стратегії прямих порівняльних клінічних досліджень застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з хіміотерапією або імунотерапією не було виявлено порівняльних досліджень з пембролізумабом, тому з метою проведення порівняльного клінічного аналізу ефективності застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з пембролізумабом заявником було прийнято рішення провести пошук рандомізованих клінічних досліджень застосування пембролізумабу (як інтервенції) при неоперабельній або ММ у дорослих пацієнтів, в клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600 з будь-яким іншим втручанням (компаратором).

Оскільки в результаті пошуку не було знайдено досліджень застосування пембролізумабу у дорослих хворих з неоперабельною або ММ, у клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600, заявником був проведений пошук досліджень застосування пембролізумабу з будь-яким компаратором у пацієнтів з неоперабельною або ММ незалежно від наявності мутації, за результатом якого було відібрано публікацію Robert et al., 2023²⁷.

У таблиці 5 представлено результати непрямих порівнянь застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу з пембролізумабом за даними досьє.

Таблиця 5. Непряме порівняння застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу з пембролізумабом, проведене заявником

Назва дослідження	COMBI-d та COMBI-v (Robert et al., 2019)	KEYNOTE-006* (Robert et al., 2023)
Дизайн клінічного дослідження	COMBI-d - подвійне сліпе рандомізоване дослідження фази 3, в якому порівнювали	KEYNOTE-006 відкрите рандомізоване дослідження фази 3, у якому порівнювали ефективність і безпеку

²⁴ Robert et al., 2015 "Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib." N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/>

²⁵ Long et al., 2017 "Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study." Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1631-1639. doi: 10.1093/annonc/mdx176; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475671/>

²⁷ Robert et al., 2023 "Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma." J Clin Oncol. 2023 Aug 20;41(24):3998-4003. doi: 10.1200/JCO.22.01599. Epub 2023 Jun 22; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37348035/>

	комбінацію дабрафенібу та траметинібу з дабрафенібом у комбінації з плацебо COMBI-v - відкрите (англ. open-label) рандомізоване дослідження фази 3, в якому порівнювали комбінацію дабрафенібу та траметинібу з вемурафенібом.	пембролізумабу та іпіліумабу у хворих на поширену меланому.
Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження	- попередньо не ліковані пацієнти віком не менше 18 років; - підтверджена стадія ІІС (нерезектабельна) або стадії ІV (метастатична) меланоми та підтверджений статус мутації BRAF V600; - статус за шкалою ECOG (англ. Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 та відсутність метастазів у головному мозку, за винятком пролікованих або стабільних принаймні 12 тижнів.	- пацієнти не менше 18 років; - гістологічно підтверджена неоперабельна меланома стадії ІІІ або ІV та отримання не більше одного курсу системної терапії для лікування прогресуючого захворювання; - статус ECOG 0 або 1.
Тривалість дослідження	COMBI-d: з 4 травня по 30 листопада 2012 року, припинення збору даних — 15 лютого 2016 року. COMBI-v: з червня 2012 року по жовтень 2013 року, припинення збору даних 14 липня 2014 р.	Початок дослідження 28.08.2013 року дата закінчення 03.06.2019 року.
Досліджувані лікарські засоби	COMBI-d: комбінація дабрафенібу (150 мг 2 рази на добу) та траметинібу (2 мг 1 раз на добу) у порівнянні з дабрафенібом (150 мг 2 рази на добу) та плацебо. COMBI-v: комбінація дабрафенібу та траметинібу (150 мг 2 рази на добу та (2 мг 1 раз на добу) у порівнянні з вемурафенібом (960 мг 2 рази на добу)	Пембролізумаб у дозуванні 10 мг/кг один раз на 2 або 3 тижні протягом більше 2 років Іпіліумаб у дозуванні 3 мг/кг кожні 3 тижні у формі внутрішньовенних інфузій
Кількість пацієнтів у досліджуваніх групах	COMBI-d (423 пацієнти): n=211 у групі комбінації дабрафенібу та траметинібу; n=212 у групі комбінації дабрафенібу та плацебо. COMBI-v (704 пацієнти): n=352 у групі комбінації дабрафенібу та траметинібу; n=352 у групі вемурафенібу.	Всього 834 пацієнтів: n=556 у групі пембролізумабу n=278 у групі іпіліумабу
Тип аналізу	Intention to treat	Intention to treat
Первинна кінцева точка	COMBI-d: PFS COMBI-v: OS	KEYNOTE-006 PFS, OS
Вторинна кінцева точка	COMBI-d: OS, загальна відповідь, тривалість відповіді, безпека. COMBI-v: PFS, загальна частота відповіді, тривалість відповіді, безпека.	Об'єктивна частота відповіді, тривалість відповіді, безпека.
Дані статистично об'єднаного клінічного результату, що буде включено до фармакоеконічного аналізу з наданням	COMBI-d: На момент припинення збору даних 3-річна PFS становила 22% для групи дабрафенібу та траметинібу і 12% для групи монотерапії: HR 0,71 (95% CI 0,57–0,88), а 3-річна OS становила відповідно 44% і 32%, HR 0,75 (95% CI 0,58–0,96). COMBI-v: Показник OS впродовж 12 місяців становив 72% (95% CI 67–77) у групі комбінованої терапії та 65% (95% CI 59–70) у групі	KEYNOTE-006 Медіана OS була кращою у групі пембролізумабу у пацієнтів з раніше нелікованим захворюванням (HR 0,67; 95% CI: 0,53–0,84)); 7-річна OS становила 41,2% проти 27,6% для пембролізумабу та іпіліумабу відповідно. Медіана PFS була кращою при застосуванні пембролізумабу у пацієнтів з раніше нелікованим захворюванням (HR 0,62; 95 % CI: 0,50–0,76); 7-річна PFS становила 26,8%

обґрунтування вибору (оцінка гетерогенності, 95% довірчий інтервал, р-значення)	вемурафенібу. Медіана PFS була довшою у групі комбінованої терапії, ніж у групі вемурафенібу (11,4 проти 7,3 місяці; HR 0,56 (95% CI 0,46–0,69) (p <0,001). Уповноважений орган зауважує, що в результаті пошукової стратегії заявником для проведення непрямого порівняння була відібрана публікація Robert et al., 2019 з об'єднаними результатами для пацієнтів з груп комбінації дабрафенібу та траметинібу досліджень COMBI-v та COMBI-d, проте, в таблиці, наведений заявником у досьє, як клінічний результат, який буде включено до фармакоекономічного аналізу представлено результати окремо з дослідження COMBI-v (Robert et al., 2015²⁸) та окремо з дослідження COMBI-d (Long et al., 2017²⁹).	проти 15,9% для пембролізумабу та іміліумабу відповідно).
--	--	--

*У публікації Robert et al., 2023, дані з якої представлено заявником, описано результати 7-річного спостереження за пацієнтами, що брали участь у дослідженні KEYNOTE-006, у тому числі пацієнтів, які перейшли до розширеного дослідження KEYNOTE-587 (NCT03486873). Згідно з ресурсом ClinicalTrials.gov до розширеного дослідження KEYNOTE-587 можуть бути включені пацієнти, які попередньо отримували пембролізумаб і в інших клінічних дослідженнях, проте у публікації Robert et al., 2023 результати клінічної ефективності пембролізумабу порівняно з іміліумабом представлені саме для тих пацієнтів, які початково були включені до дослідження KEYNOTE-006. Дослідження KEYNOTE-587 триває досі.

Уповноважений орган зазначає, що представлене заявником у таблиці 5 непряме порівняння не відповідає методологічним вимогам проведення непрямих порівнянь. Результати наведені з окремих досліджень та представлено результати клінічної ефективності комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з дабрафенібом у комбінації з плацебо (дослідження COMBI-d), окремо порівняння заявленої інтервенції з вемурафенібом (дослідження COMBI-v) та окремо порівняння пембролізумабу з іміліумабом (Robert et al., 2023).

У дослідження KEYNOTE-006 (Robert et al., 2015³⁰) могли бути включені пацієнти, які не отримували системної терапії або отримали одну попередню лінію системного лікування. Пацієнти повинні були пройти тестування на наявність мутації BRAF до вступу в дослідження. Допускалось, що пацієнти з BRAF-мutowаною меланомою могли попередньо отримувати терапію BRAF- та MEK-інгібіторами. Варто зазначити, що дослідження включало пацієнтів з меланомою як за наявності BRAF мутації, так в разі її відсутності. Загалом у дослідження було включено 834 пацієнти. Серед пацієнтів, що отримували пембролізумаб у різних режимах (кожні 2 тижні або кожні 3 тижні; n=556), 195 пацієнтів мали BRAF-мutowану меланому, з яких близько 50% отримувати терапію BRAF- та MEK-інгібіторами.

²⁸ Robert et al., 2015 "Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib." N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/>

²⁹ Long et al., 2017 "Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study." Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1631-1639. doi: 10.1093/annonc/mdx176; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475671/>

³⁰ Robert et al., 2015 "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma". N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/>

Заявником було представлено результати ефективності пембролізумабу за оцінкою OS та PFS для пацієнтів з неоперабельною меланомою стадії III або IV, які попередньо не отримували лікування, а не для пацієнтів з BRAF-мutowаною меланомою, які попередньо не отримували терапію BRAF- та MEK-інгібіторами. Однак уповноважений орган зауважує, що в публікації Robert et al., 2023 наявні результати за оцінкою OS для підгрупи пацієнтів з BRAF-мutowаною меланомою, які попередньо не отримували BRAF- та MEK-інгібітори.

Додатково заявником було здійснено пошук метааналізів і систематичних оглядів з метою проведення клінічного аналізу ефективності застосування **комбінації дабрафенібу та траметинібу, дакарбазину та пембролізумабу** у дорослих пацієнтів з неоперабельною або ММ у першій лінії терапії. Метою пошукової стратегії були метааналізи та систематичні огляди застосування комбінації **дабрафенібу та траметинібу**. Заявником зазначено, що для того, щоб пошукова стратегія була найбільш чутливою, запити не включали компаратор. Метааналізи та систематичні огляди, в яких було відсутнє порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з дакарбазином, заявником виключались.

В результаті були відібрані 2 метааналізи, які містили інформацію щодо порівняльної ефективності комбінації дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з іншими технологіями, які використовують у пацієнтів з метастатичною або місцевопоширеною меланомою після 2020 року (рік виходу довготривалих даних дослідження дакарбазину) — Wu et al., 2021³¹ (використовувались об'єднані дані щодо 2 доз застосування пембролізумабу) і Corrie et al., 2022³².

Уповноважений орган зауважує, що за результатами пошукової стратегії заявником знайдено систематичні огляди з метааналізами (Zoratti et al., 2019³³ та Garzón-Orjuela et al., 2019³⁴), що також відповідають клінічному питанню, однак виключені у зв'язку з тим що, метааналізи проведені до 2020 року та не включають довгострокових результатів досліджень пов'язаних з дакарбазином, а також щодо метааналізу Garzón-Orjuela et al., 2019 заявником додатково зазначено, що аналіз має обмеження у вигляді змішаної неоднорідної популяції (в деяких публікаціях досліджень не описаний мутаційний статус BRAF V600). Проте уповноважений орган звертає увагу, що згідно абстрактів Garzón-Orjuela et al., 2019 авторами було здійснено два окремі мережеві метааналізи, перший включав пацієнтів виключно з BRAF-мutowаною меланомою, а інший зі змішаною популяцією (з наявністю мутації BRAF V600 або без).

Заявником проведено оцінку методологічної якості систематичного огляду з метааналізом Wu et al., 2021 з використанням шкали AMSTAR у формі інтерактивного інструменту та встановлено критично низьку якість. Проте заявник зазначив, що оскільки в метааналізі проводилось порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з пембролізумабом, а публікація була видана у 2021 році, ці дані у подальшому були представлені заявником у дос'є при оцінці ефективності обох технологій при лікуванні пацієнтів із метастатичною або місцевопоширеною меланомою, незважаючи на критично низьку якість метааналізу за шкалою AMSTAR.

За результатами систематичного огляду з метааналізом Wu et al., 2021, при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з пембролізумабом за оцінкою PFS показник HR становив 0,54 (95% CI 0,34 – 0,88), а за оцінкою OS – HR 1,33 (95% CI 0,78 – 2,28).

³¹ Wu et al., 2021 “Comparative efficacy of dabrafenib + trametinib versus treatment options for metastatic melanoma in first-line settings.” J Comp Eff Res. 2021 Mar;10(4):267-280. doi: 10.2217/ce-2020-0249. Epub 2021 Jan 15; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448878/>

³² Corrie et al., 2022 “Comparative efficacy and safety of targeted therapies for BRAF-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from a systematic literature review and a network meta-analysis.” Cancer Treat Rev. 2022 Nov;110:102463. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102463. Epub 2022 Sep 6. Erratum in: Cancer Treat Rev. 2023 Jan;112:102495. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102495; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36099854/>

³³ Zoratti et al., 2019 “Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma.” Cancer Treat Rev. 2019 Mar;74:43-48. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.02.001; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798169/>

³⁴ Garzón-Orjuela et al., 2019 “Efficacy and safety of dabrafenib-trametinib in the treatment of unresectable advanced/metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation: A systematic review and network meta-analysis.” Dermatol Ther. 2020 Mar;33(2):e13145. doi: 10.1111/dth.13145. Epub 2019 Nov 14; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664762/>

Заявником проведено оцінку методологічної якості систематичного огляду з метааналізом *Corrie et al., 2022* з використанням шкали AMSTAR у формі інтерактивного інструменту, встановлено низьку якість та відібрано до подальшого аналізу для заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином.

Згідно з отриманими результатами систематичного огляду з метааналізом *Corrie et al., 2022*, за оцінкою OS при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу з дакарбазином показник HR становив 0,58 (95% CI 0,46 – 0,72), а за оцінкою PFS — HR 0,24 (95% CI 0,19 – 0,30).

Уповноважений орган звертає увагу, що систематичний огляд з метааналізом *Corrie et al., 2022* був обраний заявником, як такий що містить довготривалі результати досліджень дакарбазину після 2020 року. При цьому у мережу для дакарбазину було включено результати дослідження BREAK-3 з раннім зрізом даних (*Hauschild et al., 2013*) та останні доступні результати дослідження BRIM-3 (*Chapman et al., 2017*). Таким чином довготривалі результати дослідження BREAK-3 щодо клінічної ефективності дакарбазину відсутні у систематичному огляді з метааналізом *Corrie et al., 2022*.

Отже, за результатами проведених пошукових стратегій, відібраних рандомізованих клінічних досліджень та метааналізів заявником було зроблено наступні висновки щодо клінічної ефективності комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином та порівняно з пембролізумабом.

У публікації *Robert et al., 2019* проаналізовані дані досліджень COMBI-d та COMBI-v. Через 5 років PFS в групі дабрафенібу та траметинібу становила 19% (95% CI від 15 до 22), OS – 34% (95% CI від 30 до 38). Повна відповідь була виявлена у 109 пацієнтів (19%) та асоціювалась з покращенням довготривалих результатів з OS – 71% (95% CI від 62 до 79) через 5 років.

За результатами оцінки клінічної ефективності дакарбазину заявником зазначено, що події PFS (прогресування/смерть) виникли у 86% пацієнтів в дослідженні BREAK-3, через 5 років всі пацієнти в групі дакарбазину спрогресували/померли або дані про них були втрачені. Загальна смертність становила 68%, OS через 5 років становила 22%.

За результатами систематичного огляду з метааналізом *Corrie et al., 2022* показник HR за оцінкою OS при застосуванні дабрафенібу та траметинібу порівняно із дакарбазином склав 0,58 (95% CI 0,46 – 0,72), а PFS – 0,24 (95% CI 0,19 – 0,30), що свідчить про статистично достовірну різницю в ефективності застосування дабрафенібу та траметинібу порівняно із дакарбазином. Таким чином, заявником зазначено, що застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу має переваги порівняно із застосуванням дакарбазину у пацієнтів з ММ та мутацією BRAF V600.

За результатами щодо клінічної ефективності для заявленої інтервенції та додаткового компаратора пембролізумабу зроблені наступні висновки. За даними дослідження KEYNOTE-006 встановлено, що OS поліпшилась у групі пембролізумабу порівняно з іпіліумабом у пацієнтів з раніше нелікованим захворюванням, HR 0,67 (95% CI 0,53 – 0,84); 7-річна OS становила 41,2% при застосуванні пембролізумабу проти 27,6% при застосуванні іпіліумабу. Пембролізумаб також продемонстрував поліпшення PFS порівняно з іпіліумабом з медіаною PFS на дату останнього спостереження 9,4 місяці (95% CI 6,7 – 11,6) проти 3,8 місяці (95% CI 2,9 – 4,3) відповідно. На дату останнього спостереження 7-річна PFS становила 23,8 і 13,3% відповідно для пембролізумабу та іпіліумабу. Медіана PFS також поліпшилась при застосуванні пембролізумабу серед пацієнтів з раніше нелікованим захворюванням HR 0,62 (95% CI 0,5 – 0,76); 7-річна PFS 26,8 проти 15,9%.

За результатами систематичного огляду з метааналізом *Wu et al., 2021* встановлено, що при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з пембролізумабом показник HR за оцінкою PFS склав 0,54 (95% CI 0,34 – 0,88) на користь дабрафенібу та траметинібу, показник HR за оцінкою OS склав 1,33 (95% CI 0,78 – 2,28) на користь пембролізумабу.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів клінічної ефективності заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином та порівняно з додатковим компаратором пембролізумабом та зазначає наступне.

Уповноважений орган підтверджує відсутність прямих досліджень для комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином, а також порівняно з додатковим компаратором пембролізумабом.

Заявником у досьє було представлено результати як окремих досліджень, що не відповідали визначеному клінічному питанню, так і результати двох систематичних оглядів та метааналізів (Corrie et al., 2022 та Wu et al., 2021), в яких наявні результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленої інтервенції та компараторів. Враховуючи рекомендації Настанови та наявність релевантних доказових даних для проведення порівняльної клінічної ефективності у даному випадку доцільним є представлення результатів порівняльної ефективності та безпеки заявленої інтервенції та компаратора(ів) саме за даними вже опублікованих систематичних оглядів та метааналізів.

Уповноваженим органом було проаналізовано два систематичні огляди та метааналізи (Corrie et al., 2022 та Wu et al., 2021). Систематичні огляди Zoratti et al., 2019 та Garzón-Orjuela et al., 2019 не були проаналізовані та оцінені уповноваженим органом, оскільки заявником не були надані повнотекстові публікації.

Мета систематичного огляду та метааналізу, що описаний у публікації Corrie et al., 2022, полягала у вивченні ефективності та безпеки лікарських засобів, які були доступними на момент публікації для лікування пацієнтів з метастатичною BRAF V600-мutowаною меланомою, а також проведення непрямого порівняння відносної ефективності та безпеки таргетної терапії та імунотерапії за допомогою байєсівського метааналізу. Публікації, що були включені до систематичного огляду літератури містили опис як таргетної терапії, так і імунотерапії, однак в подальшому автори публікації Corrie et al., 2022 не включають до мережі метааналізу дослідження імунотерапії, пояснюючи це тим, що популяція у цих дослідженнях є гетерогенною щодо наявності мутації BRAF V600. До метааналізу були включені наступні дослідження для заявленої інтервенції – COMBI-d (NCT01584648, Long et al., 2017³⁵) та COMBI-v (NCT01597908, Robert et al., 2015³⁶) та для компаратора дакарбазину – BREAK-3 (Hauschild et al., 2013³⁷) та BRIM-3 (Chapman et al., 2017³⁸). Як було зазначено уповноваженим органом у висновку вище, до даного метааналізу було включено ранній зріз даних дослідження BREAK-3 (Hauschild et al., 2013), а не довготривалі результати, як вказує заявник.

У публікації Wu et al., 2021 метою був систематичний огляд літератури та оцінка відносної ефективності лікарських засобів, схвалених для лікування першої лінії терапії ММ, за допомогою мережевого метааналізу. Критеріями включення були дослідження II та III фази, які включали пацієнтів з неоперабельними метастазами (стадія ІІІС) та віддаленими метастазами (стадія ІV) меланоми. Не дивлячись на те, що популяцією, що цікавила дослідників, були пацієнти з BRAF-мutowаною меланомою, за таким критерієм включення як наявність/відсутність мутації BRAF жодних обмежень при відборі досліджень не було застосовано, оскільки клінічну ефективність імунотерапії в основному оцінювали або в змішаній популяції, або в популяції дикого типу BRAF. При проведенні метааналізу для комбінації дабрафенібу та траметинібу були використані дані трьох досліджень, а саме COMBI-v (Robert et al., 2019³⁹), COMBI-d (Robert et al., 2019⁴⁰) та BRF113220 (Sullivan et al.,

³⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475671/>

³⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/>

³⁷ https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9013

³⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961848/>

³⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166680/>

⁴⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166680/>

2019⁴¹); для дакарбазину – двох досліджень BREAK-3 (Hauschild et al., 2020⁴²) та BRIM-3 (Charman et al., 2017⁴³). Для оцінки пембролізумабу до метааналізу було включено одне дослідження – KEYNOTE-006. Варто зауважити, що до метааналізу Wu et al., 2021 включено останні доступні 5-річні результати дослідження BREAK-3 щодо клінічної ефективності дакарбазину (Hauschild et al. 2020), проте заявником не було проаналізовано результати порівняння заявленої інтвенції та дакарбазину згідно з даним метааналізом.

Уповноважений орган додатково зазначає, що у публікації також представлені результати порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу не лише з додатковим компаратором пембролізумабом, а і з основним – дакарбазином, відповідно до яких застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу має клінічну перевагу за обома показниками зі статистично значущою різницею: PFS (HR 0,24, 95% CI 0,24 - 0,3) та OS (HR 0,59, 95% CI 0,47 - 0,74).

Уповноваженим органом при проведенні верифікаційного аналізу було оцінено методологічну якість публікацій Corrie et al., 2022 та Wu et al., 2021 за допомогою інструменту AMSTAR та встановлено низьку та критично низьку методологічну якість публікацій, що відповідає оцінці заявника.

Таким чином, за результатами систематичного огляду та метааналізу, що описаний у публікації Corrie et al., 2022, заявлена комбінація дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином демонструє клінічні переваги за оцінкою OS (HR 0,58 95% CI 0,46 - 0,72) та PFS (HR 95% CI 0,19 - 0,30) зі статистично значущою різницею. Варто зауважити, що результати щодо порівняльної клінічної ефективності комбінації дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином за оцінкою PFS та OS є послідовними за даними двох метааналізів (Corrie et al., 2022 та Wu et al., 2021).

За результатами відібраного систематичного огляду та метааналізу, що описаний у публікації Wu et al., 2021, заявлена комбінація дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з додатковим компаратором пембролізумабом демонструє клінічну перевагу лише за оцінкою PFS (HR 0,54 95% CI 0,34 - 0,88) зі статистично значущою різницею, а за оцінкою OS результати свідчать про відсутність клінічних переваг (HR 1,33 95% CI 0,78 - 2,28), без статистично значущої різниці. Додатково варто зауважити, що дані результати порівняння клінічної ефективності заявленої інтвенції з пембролізумабом базуються на систематичному огляді з метааналізом критично низької якості та мають високий ступінь невизначеності, адже відібрані до систематичного огляду та метаналізу дослідження для пембролізумабу включали пацієнтів незалежно від наявності мутації BRAF V600.

Однак уповноважений орган зауважує, що результати систематичних оглядів з метааналізами, які були знайдені та проаналізовані заявником, не були використані при проведенні фармакоекономічного аналізу, натомість використано криві Каплана-Мейєра з окремих досліджень: для комбінації дабрафенібу та траметинібу – COMBI-d та COMBI-v (Robert et al., 2019); для дакарбазину – BREAK-3 (Hauschild et al., 2020) та пембролізумабу – KEYNOTE-006, у тому числі розширене дослідження KEYNOTE-587 (Robert et al., 2023), що є методологічно некоректним та не відповідає підпункту 3 пункту 10 вимог до змісту досьє на проведення державної оцінки медичних технологій (додаток 2 до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами), та рекомендаціям пункту 4.3.1 і 4.3.6 Настанови.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу дабрафенібу та траметинібу, що представлена в досьє.

⁴¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669376/>

⁴² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864178/>

⁴³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961848/>

Аналіз безпеки застосування **комбінації дабрафенібу та траметинібу** був проведений на основі об'єднаних даних досліджень COMBI-d та COMBI-v (Robert et al., 2019).

Згідно з даними публікації, середній період спостереження за пацієнтами, що отримували комбінацію дабрафенібу та траметинібу склав 22 місяці, що було використано у подальших розрахунках для фармакоекономічного аналізу. У дослідженні COMBI-v до групи комбінації дабрафенібу та траметинібу було включено 211 пацієнтів; у COMBI-d – 352 пацієнти. Побічні реакції (далі - ПР), незалежно від причини, виникали у 548 із 559 пацієнтів (98%). Найпоширенішими ПР, що призвели до припинення терапії були: пірексія (23 пацієнти або 4%), зниження фракції викиду (21 пацієнт або 4%), підвищення рівня аланінамінотрансферази (7 пацієнтів або 1%). На думку дослідників, летальних випадків, які були пов'язані з досліджуваною схемою терапії комбінації дабрафенібу та траметинібу не спостерігалось.

Аналіз безпеки застосування **дакарбазину** був проведений на основі дослідження BREAK-3 (Hauschild et al., 2012 та Hauschild et al., 2020). За даними 5-річних результатів, що представлені у публікації Hauschild et al., 2020, медіана спостереження у групі дакарбазину становила 12 місяців. Цей показник був використаний у подальших розрахунках для фармакоекономічного аналізу. До дослідження BREAK-3 (Hauschild et al., 2020) було включено та рандомізовано 250 пацієнтів: 187 у групі дабрафенібу та 63 у групі дакарбазину. Загалом ПР виникли у 55 (93%) пацієнтів, серйозні ПР спостерігались у 25 (42%) пацієнтів.

У таблиці 6 наведено ПР ступеня важкості ≥ 3 із частотою виникнення ≥ 1 %, що розвивались при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу об'єднаних даних досліджень COMBI-d та COMBI-v (Robert et al., 2019), порівняно з ПР ступеня важкості ≥ 3 при застосуванні дакарбазину BREAK-3 (Hauschild et al., 2020), у пацієнтів з неоперабельною або ММ, в клітинах яких була виявлена мутація BRAF V600.

Таблиця 6. ПР ступеня важкості ≥ 3 із частотою виникнення ≥ 1 %, що розвивались при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином

Побічні реакції	Дабрафеніб та траметиніб n = 559	Дакарбазин n = 63
Діарея	8 (1%)	-
Блювання	7 (1%)	-
Втома	9(2%)	-
Зниження апетиту	-	2 (3%)
Анемія	-	2 (3%)
Астенія	-	2 (3%)
Біль у животі	-	2 (3%)
Тривожність	-	1 (2%)
Депресія	-	1 (2%)
Гіперглікемія	-	1 (2%)
Лейкопенія	1(1%)	3(5%)
Біль	-	1(2%)
Тромбоцитопенія	-	3(5%)
Біль у печінці	-	1 (2%)
Мелена	-	1 (2%)
Легенева емболія	-	1 (2%)
Сепсис	-	1 (2%)
Гематурія	-	1 (2%)
Холецистит	-	1 (2%)
Шлунково-кишкова інфекція	-	1 (2%)
Біль у спині	-	1 (2%)

Фебрильна нейтропенія	-	1 (2%)
Стенокардія	-	1 (2%)
Біль у кістках	-	1 (2%)
Гіперкаліємія	-	1 (2%)
Розрив селезінки	-	1 (2%)
Часткова кишкова непрохідність	-	1(2%)
Гарячка	34(6%)	-
Артралгія	5(1%)	-
Висип	5(1%)	-
Нудота	3(1%)	-
Головний біль	6(1%)	-
Застуда	5(1%)	-
Артеріальна гіпертензія	67(12%)	1 (2%)
Периферичні набряки	4(1%)	-
Нейтропенія	-	7 (12%)

У таблиці 7 представлено узагальнення аналізу безпеки, щодо заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу та компаратора дакарбазину.

Таблиця 7. Результати опису та узагальнені дані аналізу безпеки комбінації дабрафенібу та траметинібу з дакарбазином.

Опис	Дабрафеніб та траметиніб n (%) (n = 559)	Дакарбазин n (%) (n = 63)	Відносний ризик Relative Risk (95% CI)	Відмінність ризиків Risk difference (95% CI)
Загальна кількість ПР	548 (98%)	55 (87,3%**)	1,123 1,021–1,235	0,107 0,024–0,19
Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)	331 (59%)	25 (39,7%**)	1,492 1,092–2,039	0,195 0,068–0,323
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР	0	0	-	-
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	11(2%)	13 (20,6%**)	0,095 0,045–0,204	–0,187 від –0,287 до – 0,086
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	НП*	0	-	-

* НП- не повідомлялось, дані відсутні.

**відсотки були розраховані заявником не вірно, у таблиці наведено коректні значення.

Аналіз безпеки застосування додаткового **компаратора пембролізумабу** проводився за результатами дослідження KEYNOTE-006 (Robert et al., 2015), яке мало подовжене спостереження за пацієнтами впродовж 5 і 7 років.

Заявником у досє зазначено, що додатково була проаналізована інструкція для медичного застосування пембролізумабу, в якій більш широко представлені ПР при застосуванні пембролізумабу, на відміну від дослідження KEYNOTE-006 з подовженим спостереженням впродовж 5 і 7 років. Тому для подальшого аналізу безпеки застосування пембролізумабу у пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою заявником були взяті ПР з інструкції для медичного застосування, в якій представлено детальний аналіз ПР з дослідження KEYNOTE-006.

Згідно з інструкцією для медичного застосування пембролізумабу зазначено, що середня тривалість експозиції препарату становила 5,6 місяців. Цей показник був використаний у подальших розрахунках для фармакоекономічного аналізу. У дослідженні KEYNOTE-006 профіль побічних реакцій був подібним при застосуванні кожні 2 тижні і кожні 3 тижні, тому висновки щодо безпеки подано в об'єднаному аналізі (n = 555) обох груп. Побічні реакції, що призводили до остаточної відміни пембролізумабу, виникали у 9% пацієнтів. Побічними реакціями, що призводили до остаточної відміни препарату у більше ніж 1 пацієнта, були: коліт (1,4%), аутоімунний гепатит (0,7%), алергічна реакція (0,4%), полінейропатія (0,4%) і серцева недостатність (0,4%). Побічні реакції, що призводили до перерви у застосуванні препарату, спостерігалися у 21% пацієнтів; найчастішою реакцією ($\geq 1\%$) була діарея (2,5%).

Для подальшого аналізу були відібрані всі серйозні ПР ступеня важкості 3–4 із таблиць 4 та 5 з інструкції для медичного застосування.

Таблиця 8. Об'єднані дані щодо ПР ступеня 3–4 відповідно до інструкції з медичного застосування пембролізумабу у хворих на меланому

Побічні реакції	Пембролізумаб n = 555	
	n*	%
Втома	5	0,9
Висип	1	0,2
Артралгія	2	0,4
Біль у спині	5	0,9
Диспное	5	0,9
Зниження апетиту	3	0,5
Головний біль	1	0,2
Гіперглікемія	23	4,2
Гіпертригліцеридемія	14	2,6
Гіпонатріємія	26	4,6
Підвищення АсАТ	14	2,6
Гіперхолестеринемія	7	1,2
Анемія	21	3,8
Лімфопенія	39	7

*Оскільки у таблицях з інструкції не була зазначена кількість пацієнтів, вона була розрахована заявником шляхом множення загальної кількості пацієнтів на відсоток ПР.

Уповноважений зауважує, що результати розрахунків заявника щодо кількості пацієнтів з вказаними у таблиці 7 побічними реакціями, необхідно інтерпретувати з обережністю,

оскільки одна ПР могла виникнути кілька разів у одного пацієнта, проте таких даних недостатньо.

Додатково заявником було проаналізовано періодичні оновлювані звіти з безпеки (PSUR) застосування траметинібу (період звітності 06.12.2021 р. по 12.08.2022 р.) та дабрафенібу (період звітності з 27.08.2019 р. по 26.08.2022 р.). Відповідно до висновків заявника загальний профіль користі та ризику ЛЗ траметинібу та дабрафенібу залишається сприятливим.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів безпеки комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином та додатковим компаратором пембролізумабом та зазначає наступне.

За результатами порівняльної оцінки профілю безпеки для заявленої інтервенції та компаратора дакарбазину встановлено, що під час застосування дабрафенібу та траметинібу у пацієнтів частіше виникали такі ПР як гарячка (6% проти 0%), артеріальна гіпертензія (12% проти 2%), нейтропенія виникала лише у групі дакарбазину (12%). Варто зауважити що для заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу вибірка пацієнтів для аналізу безпеки була значно більшою порівняно з компаратором дакарбазином. Уповноваженим органом додатково знайдено оновлення інформації щодо безпеки лікарських засобів, що містять дабрафеніб, траметиніб, а саме щодо порушень з боку шкіри та підшкірної клітковини під час застосування⁴⁴.

Заявником не було представлено узагальнення аналізу безпеки заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з додатковим компаратором пембролізумабом. Щодо оцінки профілю безпеки пембролізумабу відповідно до інструкції для медичного застосування частими ПР 3-4 ступеня були гіперглікемія, гіпонатріємія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, анемія та лімфопенія.

За даними систематичного огляду з метааналізом, що представлений у публікації Corrie et al., 2022 шанси виникнення серйозних побічних реакцій були вищими при застосуванні заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином; різниця шансів (odds ratio, OR) становила 5,48 (95% CI 3,68-8,26).

Дабрафеніб, траметиніб не включені до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines).⁴⁵

Під час додаткового аналізу уповноваженим органом знайдена наступна інформація. Згідно з Оглядом звіт 23 наради експертного комітету ВООЗ з відбору та використання основних лікарських засобів за 2021 рік (Executive summary. The Selection and Use of essential medicines 2021 report of the 23rd WHO Expert Committee on the selection and Use of essential medicines⁴⁶) зазначено, що експертний комітет не рекомендує комбінації інгібіторів BRAF та MEK (комбінація дабрафенібу та траметинібу, енкарафенібу та біниметинібу, вемурафенібу та кобіметинібу) для лікування нерезектабельної або метастатичної меланоми з мутацією BRAF V600. Комітетом відмічено, що комбінації інгібіторів BRAF та MEK призводять до покращення загальної виживаності, однак рівень переваг застосування комбінації інгібіторів BRAF та MEK не настільки суттєвий у порівнянні з імунотерапією такою, як ніволумаб та пембролізумаб, які на даний час включені до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ і залишаються основними методами лікування метастатичної меланоми.

Комітет додатково зазначив про обмежену доступність геномного тестування для виявлення пацієнтів з мутацією BRAF V600, отже це може бути потенційним обмеженням для доступу та застосування.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги згідно з **Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги**

⁴⁴<https://www.dec.gov.ua/materials/ono-vlennya-informaciyi-z-bezpeky-likarskyh-zasobiv-shho-mistyat-dabrafenib-dabrafenib-trametynib-trametynib-yaki-buly-prjnyati-komitetom-prac-pry-oglyadi-sygnaliv-obgovorenyh-na-zasidannayah-1/?role=doctors>

⁴⁵<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

⁴⁶<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345554/WHO-MHP-HPS-EML-2021.01-eng.pdf?sequence=1>

“Злоякісна меланома шкіри” 2023 року, затверджений наказом МОЗ України № 1064 від 09.06.2023, зазначено наступне, комбінація дабрафенібу та траметинібу застосовується при наявності позитивної BRAF V600 мутації⁴⁷.

У досьє представлені наступні міжнародні клінічні рекомендації, настанови щодо ведення пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою при наявності позитивної BRAF V600.

1. Рекомендації консенсусної конференції Європейського товариства медичної онкології, щодо лікування метастатичної меланоми під егідою Комітету з настанов ESMO, 2020 (ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee)⁴⁸.

Для меланоми з мутацією BRAF комбіноване лікування інгібіторами BRAF та MEK забезпечує швидкий контроль симптомів і найвищі шанси на відповідь (~70%). Пацієнти з хорошими прогностичними характеристиками можуть досягти тривалого контролю захворювання за допомогою інгібіторів BRAF та MEK у першій лінії терапії, у той час як пацієнти з поганими прогностичними характеристиками можуть прогресувати та потребувати подальшого лікування після інгібіторів BRAF та MEK або іпіліумабу плюс ніволумаб.

Рекомендація 1.1

Поточні рішення щодо лікування повинні прийматися індивідуально для пацієнта та базуватися на цілях лікування, а також клінічних характеристиках, супутніх захворюваннях та перевагах для пацієнтів. Пацієнти, для яких імунотерапія може бути проведена в перші кілька місяців, має бути розглянута спочатку, адже вона може забезпечити тривалий контроль захворювання навіть після припинення лікування.

2. Меланома шкіри: Рекомендації клінічної практики Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2019 (Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)⁴⁹.

Застосування першої лінії терапії

Поточним стандартом лікування першої лінії терапії при неоперабельній стадії III/IV є імунотерапія PD-1-блокатор (ніволумаб, пембролізумаб), при наявності мутації BRAF V600 рекомендовано застосування інгібітора BRAF (вемурафеніб, дабрафеніб, енкарафеніб) у поєднанні з інгібуванням MEK (кобіметиніб, траметиніб, бініметиніб).

Вибір другої лінії терапії залежить безпосередньо від стратегії лікування першої лінії терапії, яка попередньо була застосована для пацієнта та мутаційного статусу захворювання. Важливо завжди розглядати та обговорювати з пацієнтом можливість включення до клінічних випробувань та/або персоналізований підхід. Якщо лікуванням першої лінії були лише PD-1-блокатор, варіантом застосування може бути іпіліумаб, ніволумаб. У деяких випадках може бути застосована хіміотерапія дакарбазином або темозоломідом у якості допоміжної терапії.

3. Міждисциплінарні настанови щодо меланоми на основі європейського консенсусу. Частина 2: Оновлення лікування, Німеччина 2022 (European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update)⁵⁰.

5.2 Таргетна терапія

Комбінації інгібіторів BRAF та MEK, таких як вемурафеніб/кобіметиніб, дабрафеніб/траметиніб, та енкарафеніб/бініметиніб, продемонстрували значне покращення за оцінкою частоти об'єктивної відповіді, PFS та OS.

5.3 Послідовність терапії меланоми з мутацією BRAF

⁴⁷https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/ykpmd-1064_09062023_m.pdf

⁴⁸ <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2939939-7>

⁴⁹ <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2932563-1>

⁵⁰ [https://www.ejcaancer.com/article/S0959-8049\(22\)00228-3/fulltext](https://www.ejcaancer.com/article/S0959-8049(22)00228-3/fulltext)

Пацієнтам з мутацією BRAF може бути запропоновано лікування імунотерапією на основі PD-1 або інгібіторами BRAF/MEK.

4. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Меланома шкіри (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2023. Melanoma: Cutaneous)⁵¹.

Під час верифікаційного аналізу уповноваженим органом знайдена оновлена версія Version 2.2024, дані з якої представлені нижче.

Системна терапія метастатичного або нерезектабельного захворювання першої лінії
Метастатичне або неоперабельне захворювання

Пріоритетні схеми:

- Комбінована терапія блокаторами контрольних точок (ніволумаб, іпіліумаб)
- Монотерапія імунотерапією PD-1-блокатор (пембролізумаб, іпіліумаб)
- Комбінована таргетна терапія за наявності мутації, що активує BRAF V600 у комбінації (дабрафеніб/траметиніб; вемурафеніб/кобіметиніб; енкарафеніб/бініметиніб)

Цитотоксична терапія метастатичного захворювання

Для пацієнтів, які не відповідають критеріям для застосування будь якого з рекомендованих варіантів імунотерапії або таргетної терапії (через прогресування захворювання на фоні попередньої терапії, неприйнятну токсичність або супутні захворювання) можна розглянути можливість проведення цитотоксичної терапії. Цитотоксичні препарати, які застосовують окремо або в комбінації з іншими: дакарбазин, темозоломід, паклітаксел, паклітаксел зв'язаний з альбуміном, карбоплатин/паклітаксел, а також цисплатин/вінбластин/дакарбазин.

5. Системна терапія меланоми: оновленні рекомендації Американського товариства клінічної онкології, 2023 (Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update)⁵².

Рекомендація 3.2.1

Пацієнтам з неоперабельною та/або метастатичною меланомою шкіри з мутацією BRAF V600, варто запропонувати наступні варіанти лікування для терапії першої лінії: ніволумаб плюс іпіліумаб, а потім ніволумаб або плюс релатлімаб, ніволумаб, пембролізумаб, дабрафеніб та траметиніб, енкарафеніб та бініметиніб, вемурафеніб та кобіметиніб.

6. Меланома шкіри. Національна клінічна настанова, Шотландська мережа міжвузівських рекомендацій, 2017 (Cutaneous melanoma. A national clinical guideline, SIGN)⁵³.

Усі пацієнти з прогресуючою формою меланоми повинні пройти тестування на наявність мутації BRAF та в подальшому обговорити лікування з спеціалістом, щоб визначити оптимальну стратегію з лікування з урахуванням стану пацієнта, супутніх захворювань, тягаря захворювання та загальної мети лікування. Усім пацієнтам з пізньою стадією меланоми слід надати можливість участі у клінічних випробуваннях.

Траметиніб у комбінації з дабрафенібом рекомендовано пацієнтам із неоперабельною меланомою ІІІ або ІV стадії з мутацією BRAF V600.

7. Клінічна настанова Іспанського товариства медичної онкології, щодо лікування меланоми шкіри, 2020 (SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma)⁵⁴.

Лікування імунотерапією анти-PD-1 (ніволумаб або пембролізумаб) або застосування іпіліумабу і ніволумабу є стандартом лікування для всіх пацієнтів із прогресуючою меланомою.

⁵¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

⁵² <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01136>

⁵³ <https://www.sign.ac.uk/media/1082/sign146.pdf>

⁵⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8057998/>

При меланомі BRAF V600 інгібітори BRAF та MEK (дабрафеніб та траметиніб, вемурафеніб та кобіметиніб, енкарафеніб та біниметиніб) є додатковими варіантами першої лінії лікування.

При меланомі BRAF V600 інгібітори BRAF та MEK є кращим варіантом після лікування анти-PD-1. Для меланоми BRAFV600, яка лікується інгібіторами BRAF та MEK у першій лінії, лікування анти-PD-1 (ніволумаб або пембролізумаб) або іпіліумаб та ніволумаб є варіантами для лікування. Хіміотерапія може бути розглянута для пацієнтів які попередньо використали всі інші варіанти.

8. Меланома: оцінка та лікування. Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги, Велика Британія, 2022 (Melanoma: assessment and management NICE guideline)⁵⁵.

Терапія меланоми з позитивною мутацією BRAF V600

1.8.10 При мутації BRAF V600 слід запропонувати енкарафеніб плюс біниметиніб або дабрафеніб плюс траметиніб пацієнтам з нелікованою BRAF мутацією IV стадією або неоперабельною меланомою III стадії якщо:

ніволумаб плюс іпіліумаб, пембролізумаб і ніволумаб протипоказані або передбачається що недостатньо часу для імунної відповіді (наприклад через високий тягар захворювання або швидке прогресування).

1.8.11 Якщо таргетне лікування протипоказане потрібно розглянути лікування хіміотерапією (дакарбазин) або найкраще підтримуюче лікування.

Таким чином встановлено, що комбінація дабрафенібу та траметинібу рекомендована для застосування у дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600 за даними галузевих стандартів України (Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Злоякісна меланома шкіри” 2023 року, затверджений наказом МОЗ України № 1064 від 09.06.2023) та за даними міжнародних клінічних рекомендацій та настанов (Європейського товариства медичної онкології 2020; Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі 2024; рекомендації Американського товариства клінічної онкології 2023; Національна клінічна настанова, Шотландської мережі 2017; Клінічна настанова Іспанського товариства медичної онкології 2020; Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги, Велика Британія, 2022).

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 застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно із дакарбазином та пембролізумабом у дорослих (віком ≥ 18 років), хворих на неоперабельну або метастатичну меланому, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, було використано метод «витрати-ефективність», в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод «витрати-користь», в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу «витрати-ефективність» був зумовлений визначеною на етапі клінічного аналізу різницею в показниках виживаності без прогресування і загальної виживаності у хворих з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, що досягається застосуванням комбінованої терапії дабрафенібом та траметинібом, порівняно з дакарбазином і пембролізумабом. Метод фармакоекономічного аналізу «витрати-користь» у якості окремого виду аналізу «витрати-ефективність» обґрунтований визначеними показниками корисності в станах здоров'я «без

⁵⁵<https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>

прогресування» та «прогресування» і, відповідно, різницею в показниках виживаності без прогресування і загальної виживаності при застосуванні оцінюваних медичних технологій.

Заявником було проведено фармакоекономічний аналіз, в т.ч. моделювання за двома сценаріями (з двома компараторами). З огляду на те, що пембролізумаб у 2021 році пройшов державну ОМТ в Україні за показанням «лікування пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою», він був доданий заявником на запит уповноваженого органу у якості додаткового компаратора для комбінованої терапії дабрафенібом та траметинібом. Головний сценарій розрахунків базувався на порівнянні з дакарбазином, додатковий сценарій фармакоекономічного аналізу був проведений з компаратором пембролізумаб.

Всі пацієнти в межах моделі починають рух зі стану «без прогресування», переходять у стан «прогресування» і далі - у стан «смерть», який є абсорбуючим. Стани моделі є взаємовиключними. Впродовж кожного із циклів пацієнти з когорти перерозподіляються між трьома станами здоров'я відповідно до результатів математичного моделювання впродовж визначеного позитивного горизонту. Перебування пацієнта в стані «прогресування» передбачало надання паліативної медичної допомоги.

У фармакоекономічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включені лише прямі медичні витрати.

Результати фармакоекономічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 9.

Таблиця 9. Результати фармакоекономічного аналізу застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно із дакарбазином і пембролізумабом за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> комбінація дабрафенібу та траметинібу <i>Компаратори:</i> 1) дакарбазин; 2) пембролізумаб. Модель розділеної виживаності було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі (віком ≥ 18 років) хворі на неоперабельну або метастатичну меланому, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Часовий горизонт моделювання становить 30 років. Початковий середній вік пацієнта становить 60 років відповідно до вікового розподілу пацієнтів із меланою шкіри за даними форми № 7 «Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення» Центру громадського здоров'я МОЗ України у 2022 р. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності та безпеки: Комбінація дабрафенібу та траметинібу - дослідження COMBI-d NCT01584648 та COMBI-v NCT01597908 (Robert, 2019⁵⁶), дакарбазин - дослідження BREAK-2 NCT01153763 та BREAK-3 NCT01227889 (Hauschild, 2020⁵⁷), пембролізумаб - дослідження

⁵⁶Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al, Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2019; 381: 626–636.

⁵⁷Hauschild A., Ascierto P.A., Schadendorf D. et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. Eur J Cancer. 2020 Jan; 125: 114–120.

		KEYNOTE-006 (NCT01866319), у тому числі розширене дослідження KEYNOTE-587 (NCT03486873) (Robert, 2023⁵⁸). Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на публікації Pike, 2017⁵⁹. Першоджерелами показників корисності були публікації Grob JJ, 2015⁶⁰ та Köping-Höggård MSL, 2015⁶¹. 1) Результати лікування у порівнянні з дакарбазином: • 4,26 LYG для комбінації дабрафенібу та траметинібу та 2,16 LYG для дакарбазину; • 3,20 QALY для комбінації дабрафенібу та траметинібу та 1,46 QALY для дакарбазину. 2) Результати лікування у порівнянні з пембролізумабом: • 4,26 LYG для комбінації дабрафенібу та траметинібу та 5,25 LYG для пембролізумабу; • 3,20 QALY для комбінації дабрафенібу та траметинібу та 4,01 QALY для пембролізумабу. Отже, за результатами економічної оцінки, у межах 30-річного часового горизонту було отримано результат у 3,20 QALY для комбінації дабрафенібу та траметинібу і 1,46 QALY для дакарбазину, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,73 QALY. При використанні альтернативного сценарію порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з пембролізумабом у межах 30-річного часового горизонту було отримано результат у 3,20 QALY для комбінації дабрафенібу та траметинібу і 4,01 QALY для пембролізумабу, що свідчить про те, що пембролізумаб є більш ефективним та забезпечує додаткові 0,81 QALY порівняно із комбінацією дабрафенібу та траметинібу.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: • витрати на курси терапії лікарськими засобами при застосуванні медичних технологій; • витрати на медичні вироби і супутні лікарські засоби; • витрати на медичні послуги; • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; • витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; • витрати на диспансеризацію (в межах змодельованого аналізу); • витрати на паліативну терапію (в межах змодельованого аналізу). Непрямі витрати в аналіз включені не були. Ціни на дабрафеніб та траметиніб, що використовуються у

⁵⁸Robert C., Carlino M.S., McNeil C. et al. Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. Long, Journal of Clinical Oncology 2023 41: 24, 3998–4003.

⁵⁹Pike E., Hamidi V., Saeterdal I. et al. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian settingBMJ Open 2017; 7: e014880

⁶⁰Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutationpositive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol 2015;16:1389–98.

⁶¹Köping-Höggård MSL, Lindgren O, Kalin Y, et al. Underlag for beslut i landstingen. Keytruda (pembrolizumab). TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET2015:1–33. single technology assessment of pembrolizumab compared with ipilimumab.

		фармакоекономічному аналізі - конфіденційна цінова пропозиція заявника, що становить [REDACTED] доларів США або за курсом НБУ станом на 01.10.2023 р. [REDACTED] грн (дабрафеніб, капсули тверді, 75 мг, 120 капсул у флаконі) та [REDACTED] доларів США або за курсом НБУ станом на 01.10.2023 р. [REDACTED] грн (траметиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг, 30 таблеток у флаконі). Оптово-відпускна ціна дабрафенібу відповідно до наказу МОЗ України від 06.08.2021 №1673 становить 117 075,82 грн за упаковку капсул по 75 мг №120, а оптово-відпускна ціна траметинібу - 82 144,10 грн за упаковку капсул по 2 мг №30 відповідно до наказу МОЗ України від 06.08.2021 № 1673. Згідно з інструкцією для медичного застосування, рекомендована доза дабрафенібу становить 150 мг (2 капсули по 75 мг) 2 рази на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). Терапію рекомендовано продовжувати до наявної користі від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. Згідно з інструкцією для медичного застосування, рекомендована доза траметинібу як у формі монотерапії, так і у комбінації із дабрафенібом становить 2 мг 1 раз/добу. Лікування траметинібом рекомендовано продовжувати до прогресування захворювання або до розвитку ознак неприйнятної токсичності. Витрати на дабрафеніб для одного пацієнта на один цикл (21 день) - [REDACTED] грн, а на рік лікування дабрафенібом - [REDACTED] грн. Витрати на траметиніб для одного пацієнта на один цикл (21 день) - [REDACTED] грн, а на рік лікування траметинібом - [REDACTED] грн. Таким чином, витрати на цикл лікування (21 день) комбінацією дабрафеніб та траметиніб становлять [REDACTED] грн, а на рік лікування - [REDACTED] грн. Для проведення фармакоекономічних розрахунків базова ціна дакарбазину була визначена на основі останнього (на дату проведення аналізу заявником) договору про закупівлю відповідно до електронної системи публічних закупівель Prozorro, укладеного ДП «Медичні закупівлі України», що становить 270,99 грн за флакон⁶². Ціна пембролізумабу була визначена на основі останнього (на дату проведення аналізу) найбільшого за об'ємом договору про закупівлю відповідно до електронної системи публічних закупівель Prozorro, укладеного Департаментом охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), що становить 68 016,00 грн за флакон⁶³. Загальні витрати на застосування дакарбазину на цикл (21 день) становлять 2 709,9 грн, а на курс лікування (6 циклів) - 16 259,40 грн. Загальні витрати на застосування пембролізумабу на цикл (21 день) становлять 136 032,00 грн, а на рік лікування - 2 365 985,14 грн. Витрати за результатами моделювання 1) Результати лікування у порівнянні з дакарбазином:
--	--	--

⁶² <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-03-24-010437-a>

⁶³ https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-05-18-009143-a?lot_id=aff226305aa2592813d7b02735aa262c#lots

		Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (комбінацію дабрафенібу та траметинібу) на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (дакарбазин) на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат: ██████ грн. 2) Результати лікування у порівнянні з пембролізумабом: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (комбінацію дабрафенібу та траметинібу) на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (пембролізумаб) на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат: ██████ грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER): 1) Результати у порівнянні з дакарбазином: • ██████ грн/LYG; • ██████ грн/QALY. 2) Результати у порівнянні з пембролізумабом: комбінація дабрафенібу та траметинібу є менш ефективною та дешевшою технологією. Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. При порівнянні з дакарбазином показник ICER був найбільш чутливим до зміни таких параметрів: показники корисності, ціна дабрафенібу, ціна траметинібу. ICER/QALY коливався від ██████ грн до ██████ грн. При порівнянні з пембролізумабом ICER був найбільш чутливим до зміни таких параметрів: тривалість застосування пембролізумабу, ціна пембролізумабу, показники корисності. ICER/QALY коливався від ██████ грн (пембролізумаб - менш витратна та більш ефективна (домінуюча) технологія) до ██████ грн (пембролізумаб - більш витратна та більш ефективна технологія). За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі, а також виявив стійкість результатів економічного дослідження та витратно-неефективний статус технології застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно із дакарбазином при лікуванні дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. Порівняно із пембролізумабом тривалість курсу лікування із застосуванням пембролізумабу є найбільш впливовим ключовим параметром аналізу та істотно впливає на результат, виражений ICER/QALY. <i>Варто зазначити, що заявником не було зроблено висновків за результатами проведеного аналізу чутливості порівняно із пембролізумабом, а також те, що у аналізі чутливості не були</i>

		<i>враховані жодні параметри порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології, що свідчить про обмеженість висновків за результатами проведеного аналізу порівняння із дакарбазином.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	При побудові моделі було зроблено кілька припущень: – кількість пацієнтів в стані «прогресування» в кожному із циклів моделі визначається шляхом віднімання кількості пацієнтів в стані «без прогресування» (виживаність без прогресування) від кількості живих пацієнтів (загальна виживаність); – передбачається, що показники корисності залишаються незмінними незалежно від часу, що минув від початку терапії; – при прогресуванні захворювання пацієнт отримує паліативну медичну допомогу до переходу в абсорбуючий стан; – у якості референтних показників загальної смертності із результатів клінічних досліджень були використані вікові коефіцієнти смертності для певної вікової когорти в Україні; – оскільки у фармакоекономічному аналізі були оцінені побічні реакції ступеня важкості >3, було зроблене припущення, що такі побічні реакції потребують стаціонарного лікування; – для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж 1 циклу та курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта. Обмеження дослідження: Офіційних даних щодо вікового розподілу та кількості хворих із неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, в Україні немає. Середній вік пацієнтів для моделювання був визначений на основі даних вікового розподілу пацієнтів з меланомою шкіри. Прямих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень застосування комбінованої терапії дабрафенібом+траметинібом порівняно із дакарбазином і пембrolізумабом у дорослих хворих із неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, заявником знайдено не було, тому аналіз клінічної ефективності оцінюваних медичних технологій для показників загальної виживаності і виживаності без прогресування на основі кривих Каплана-Мейєра був здійснений за методом наївного порівняння.

Отже, за розрахунками заявника застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, забезпечує додаткові 2,10 LYG та 1,73 QALY порівняно із дакарбазином враховуючи дисконтування та є менш ефективним порівняно із пембrolізумабом. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (██████████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (дакарбазин) (██████████ грн) у ██████████ разів, та у ██████████ рази меншими порівняно із пембrolізумабом - витрати на застосування заявленої медичної технології у даному сценарії становлять ██████████ грн, а на медичну технологію порівняння (пембrolізумаб) - ██████████ грн.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600,

порівняно із застосуванням дакарбазину становить [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYG) та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Порівняно із пембролізумабом застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу є менш ефективним та менш витратним. Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу є неефективними порівняно з дакарбазином, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) і становить [REDACTED] ВВП на душу населення. За висновком заявника, застосування комбінованої терапії дабрафенібу та траметинібу порівняно з пембролізумабом є менш ефективною, але дешевішою технологією лікування хворих з неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁶⁴.

Уповноважений орган звертає увагу, що для забезпечення доступу пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, до таргетної терапії необхідним є проведення діагностики для визначення BRAF V600 мутації у таких пацієнтів. Відповідно до частини першої статті 3 Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» держава гарантує повну оплату згідно з тарифом за рахунок коштів Державного бюджету України надання громадянам необхідних їм медичних послуг та лікарських засобів, що передбачені програмою медичних гарантій. Згідно зі специфікаціями та умовами закупівлі медичних послуг, погодженими МОЗ України, у 2023 році до пакету медичних послуг «Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах» входило проведення необхідних лабораторних досліджень пацієнтам з клінічно та морфологічно підтвердженим онкологічним діагнозом в амбулаторних та стаціонарних умовах, зокрема, молекулярно-генетичні дослідження, крім методів секвенування наступного покоління. У 2022 році до пакету входили: молекулярно-генетичні дослідження (BRCA 1, BRCA 2, KRAS, NRAS, EGFR, BRAF, ALK, HER2, тест на MMRMSI, експресія PD-L1, c-kit, PDGFRA), крім методів секвенування наступного покоління. У фармакоекономічній моделі було враховано вартість проведення діагностики на BRAF-мутацію відповідно до пакету «Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах» із застосуванням коригувального коефіцієнту «Забезпечення та/або організація проведення необхідних лабораторних досліджень (інші лабораторні дослідження відповідно до потреб пацієнта)». Проте, за даними клінічних фахівців, наразі діагностика BRAF V600 мутації не забезпечується за кошти державного бюджету в Україні.

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

1. Серед обмежень фармакоекономічного аналізу заявником було зазначено, що прямих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень застосування комбінованої терапії дабрафенібом та траметинібом порівняно із дакарбазином і пембролізумабом у дорослих хворих із неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, заявником знайдено не було, тому аналіз клінічної ефективності оцінюваних медичних технологій для показників загальної виживаності і виживаності без прогресування на основі кривих Каплана-Мейєра був здійснений за методом найвісного порівняння. Крім того, заявник зазначає, що на етапі математичного моделювання для екстраполяції загальної виживаності та виживаності без прогресування (як показників часу до події (time-to-event)) для визначення ймовірностей переходів був використаний параметричний підхід на основі кривих

⁶⁴ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Каплана-Майєра з різних досліджень, а також вказує, що такий підхід в посібнику NICE для проведення ОМТ “NICE health technology evaluations: the manual”⁶⁵ визнається прийнятним.

Звертаємо увагу, що у посібнику “NICE health technology evaluations: the manual” зазначено, що порівнювати результати окремих груп лікування з різних рандомізованих клінічних досліджень є неприйнятним; якщо представлено цей тип порівняння, дані мають розглядатися як обсерваційні за своєю природою та пов’язані з підвищеною невизначеністю. Крім того, у посібнику вказано, що аналіз може бути обмежений наративним оглядом, який критично оцінює окремі дослідження тільки у разі якщо недостатньо релевантних даних для включення їх в попарний або мережевий метааналіз; за цих обставин слід бути особливо обережними, переглядаючи результати та роблячи висновки щодо порівняльної клінічної ефективності медичних технологій.

Також про неприйнятність методу наївного порівняння зазначено і в посібниках ОМТ агенцій інших країн (IQWiG “General Methods” Version 6.1 of 24 January 2022; PBAC “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)”, Version 5.0, September 2016, Section 2, 2.6 Trial results: additional analyses; HAS “Indirect comparisons. Methods and validity”, July 2009).

Основним недоліком методу наївного порівняння (англ. naïve comparison) є упередженість через відмінності між дослідженнями. Упередженість непрямих порівнянь потенційно може виникнути через відмінність в дизайнах досліджень, розташування центрів, в роках проведення досліджень, демографічних характеристиках пацієнтів, у визначених дослідниками критеріях включення та виключення пацієнтів, в оцінці кінцевих результатів та інших аспектах. Також додатково зауважуємо що відповідно до пункту 4.2.1 Настанови просте порівняння досліджень без втручання можливо розглянути лише у разі неможливості здійснити непряме порівняння за допомогою загальної контрольної групи (неконтрольовані дослідження або дослідження без порівняння (англ. single arm study)).

Таким чином, враховуючи вищезазначене, та з огляду на наявність даних проведених та опублікованих метааналізів Wu, 2021⁶⁶ та Corrie, 2022⁶⁷, що були відібрані заявником за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності, включення результатів простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) до фармакоекономічного аналізу є методологічно некоректним та повинно інтерпретуватись з обережністю, оскільки такі результати мають великий ступінь невизначеності.

2. Під час проведення фармакоекономічного аналізу використано показники корисності, що є однаковими для станів “прогресування” та “без прогресування” під час використання комбінації дабрафенібу та траметинібу. Показники корисності станів здоров’я, використані у фармакоекономічній моделі, ґрунтувались на публікації Pike, 2017⁶⁸, періоджерелом яких вказано публікацію Grob, 2015⁶⁹, у якій оцінювалась якість життя, пов’язана зі здоров’ям, у пацієнтів із неоперабельною або метастатичною меланомою з позитивною мутацією BRAF Val600 за результатами відкритого рандомізованого дослідження фази 3 COMBI-v.

Варто зазначити, що відповідно до результатів воркшопу Робочої групи з онкології щодо якості життя, пов’язаної зі здоров’ям (HRQoL) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA/487527/2012)⁷⁰ відкриті дослідження можуть бути не найкращим джерелом для оцінки суб’єктивних кінцевих точок, таких як HRQoL; однак, якщо засліплений дизайн неможливий,

⁶⁵ www.nice.org.uk/process/pmg36

⁶⁶ Wu J., Das J., Kalra M., et al. Comparative efficacy of dabrafenib + trametinib versus treatment options for metastatic melanoma in first-line settings. J Comp Eff Res. 2021 Mar; 10(4): 267–280

⁶⁷ Corrie P., Meyer N., Berardi R., et al. Comparative efficacy and safety of targeted therapies for BRAF-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from a systematic literature review and a network meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2022 Nov; 110: 102463

⁶⁸ Pike E., Hamidi V., Saeterdal I. et al. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting BMJ Open 2017; 7: e014880

⁶⁹ Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1389–98. <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/8/e014880.full.pdf>

⁷⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/events/workshop-health-related-quality-life-oncology>

тоді може бути корисним оцінювання якості життя з використанням даних з відкритого дослідження. Проте за результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу встановлено наявність даних щодо якості життя у дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, що застосовують комбінацію дабрафенібу та траметинібу, із рандомізованого, подвійно-засліпленого дослідження фази 3 COMBI-d⁷¹. Дані з дослідження COMBI-d є більш релевантними з огляду на дизайн дослідження (зокрема, подвійне засліплення) та демонструють зниження якості життя від початкового рівня після прогресування захворювання у пацієнтів, що отримували комбінацію дабрафенібу та траметинібу.

Враховуючи вищезазначене, використання даних щодо якості життя за оцінкою пацієнтів із відкритого дослідження COMBI-v створює ризик упередженості (risk of bias) та завищеної суб'єктивної оцінки пацієнтів щодо власного стану з огляду на відсутність засліплення. Крім того, варто зазначити, що у наданій фармакоекономічній моделі не враховано зниження показників корисності з віком. Показники корисності для комбінації дабрафенібу та траметинібу є сталими протягом 30 років аналізу, оскільки не змінюються ні після прогресування захворювання, ні зі збільшенням віку пацієнтів, що є некоректним. Вищезазначені фактори створюють додаткову невизначеність щодо результату показника ICER з огляду на те, що за результатами проведеного заявником аналізу чутливості показники корисності є одними із найбільш впливових факторів незалежно від компаратора, що розглядається.

3. При проведенні фармакоекономічного аналізу для порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу із додатковим компаратором пембролізумабом заявником було використано криві Каплана-Майєра щодо загальної виживаності та виживаності без прогресування для пембролізумабу із публікації Robert, 2023⁷² (дослідження KEYNOTE-006, у тому числі розширене дослідження KEYNOTE-587). Варто зазначити, що у дослідженні розглядалась популяція пацієнтів, незалежно від лінії лікування, проте додатково було проведено субгруповий аналіз залежно від попередньої терапії BRAF/MEK-інгібіторами. Незважаючи на наявність окремих кривих Каплана-Майєра для пацієнтів, які раніше не отримували BRAF/MEK-інгібітори, заявником для проведення моделювання було обрано криві для загальної популяції дослідження (незалежно від попередньої терапії BRAF/MEK-інгібіторами). Відповідно до даних публікації, клінічна ефективність пембролізумабу є вищою для пацієнтів, які раніше не отримували BRAF/MEK-інгібітори, тому вибір кривої для загальної популяції дослідження, незалежно від лінії терапії, не відповідає досліджуваному клінічному питанню, занижує ефективність пембролізумабу для визначеного показання та спотворює результати аналізу.

Крім того, варто зазначити, що лише у 36,2% пацієнтів у дослідженні KEYNOTE-006 була неоперабельна або метастатична меланома з BRAF-мутацією, що створює додаткову невизначеність щодо результатів розрахунків у рамках додаткового сценарію фармакоекономічного аналізу порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу із пембролізумабом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

4. Для проведення фармакоекономічного моделювання застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно із пембролізумабом заявником було використано ціну на пембролізумаб із останнього (на дату проведення аналізу) найбільшого за об'ємом договору про закупівлю відповідно до електронної системи публічних закупівель Prozorro, укладеного Департаментом охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської

⁷¹ Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, Grob JJ, Bon darenko I, Garbe C, Lebbe C, Larkin J, Chiarion-Sileni V, Millward M, Arance A, Mandalà M, Flaherty KT, Nathan P, Ribas A, Robert C, Casey M, DeMarini DJ, Irani JG, Aktan G, Long GV. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2015 May;51(7):833-40. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.004. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25794603.

⁷² Robert C., Carlino M.S., McNeil C. et al. Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. Long. Journal of Clinical Oncology 2023 41: 24, 3998–4003.

державної адміністрації). Варто зазначити, що лікарський засіб пембролізумаб у 2021 році пройшов державну ОМТ в Україні за показанням «лікування пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою» із рекомендацією проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу, а також те, що наказом МОЗ України від 12.11.2021 р. № 2521 «Про утворення переговорної групи з питань договорів керованого доступу та початок проведення переговорів» затверджено перелік лікарських засобів, стосовно яких проводяться переговори з укладання договорів керованого доступу, зокрема і щодо лікарського засобу пембролізумаб.

Отже, з огляду на те, що під час проведення державної ОМТ лікарського засобу пембролізумаб заявником було надано заявлену конфіденційну цінову пропозицію, а також те, що ведуться переговори щодо укладання договору керованого доступу для закупівлі лікарського засобу пембролізумаб, ціна на лікарський засіб і, відповідно, додаткові витрати на пембролізумаб можуть бути меншими.

Таким чином, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори та використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. *naïve comparison*) мають значний вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та створюють високий ступінь невизначеності щодо результатів проведеного заявником фармакоекономічного аналізу, тому наразі неможливо підтвердити чи спростувати надійність показника ICER і висновки заявника за результатами проведеного аналізу ефективності витрат комбінації дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином та пембролізумабом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно із застосуванням дакарбазину та пембролізумабу на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, за двома новими сценаріями - за умови переходу з дакарбазину як на пембролізумаб, так і на комбінацію дабрафенібу та траметинібу (тобто з урахуванням майбутньої закупівлі пембролізумабу за державний кошт у новому сценарії 1) та за умови переходу з дакарбазину виключно на комбінацію дабрафенібу та траметинібу (новий сценарій 2).

Заявником було побудовано сценарій поступового переходу цільової когорти пацієнтів до застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу (новий сценарій 1 та 2). Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до проведеного регресійного аналізу прогнозу кількості дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, в Україні орієнтовна кількість нових пацієнтів, яким може бути показане застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу, за розрахунками заявника буде коливатися від 121 пацієнта у перший рік до 135 пацієнтів у п'ятий рік аналізу.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу. Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічне число живих і померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції не враховувались показники смертності.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 10.

Таблиця 10. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу і пембролізумабу порівняно із застосуванням дакарбазину

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	121	124	128	131	135
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують дакарбазин	121	124	128	131	135
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати дабрафеніб+траметиніб та пембролізумаб	0	0	0	0	0
Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор - дакарбазин	85	62	38	26	0
Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати дабрафеніб+траметиніб (поступовий перехід)*	18	31	45	52	68
Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пембролізумаб (поступовий перехід)*	18	31	45	53	67
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без					

дабрафенібу+траметинібу та пембролізумабу, грн					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом (дабрафенібом+траметинібом) та пембролізумабом, грн (поступовий перехід)					
- з них витрати на дабрафеніб+траметиніб, грн					
- з них витрати на дабрафеніб, грн					
- з них витрати на траметиніб, грн					
- з них витрати на пембролізумаб, грн					
Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід на комбінацію дабрафенібу та траметинібу або пембролізумабу)					

*зазначена кількість пацієнтів включає лише тих пацієнтів, що розпочинають отримувати комбінацію дабрафенібу та траметинібу у поточний рік, проте з огляду на те, що застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу продовжується до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування, відповідно до інструкції для медичного застосування, витрати рахуються як нововиявлених пацієнтів, так і на тих живих пацієнтів, які продовжують отримувати лікування комбінацією дабрафенібу та траметинібу з попередніх років

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм переходу на комбінацію дабрафенібу та траметинібу і пембролізумаб встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при використанні сценарію поступового переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу або пембролізумабу ("новий сценарій 1"). Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних

витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу і пембролізумаб ("новий сценарій 1") вплив на бюджет дабрафенібу у перші два роки буде незначним (не перевищує 20 млн грн), на третій та четвертий роки - помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), а у п'ятий рік - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн); вплив на бюджет траметинібу у перші три роки буде незначним (не перевищує 20 млн грн), а у наступні роки - помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн).

Таблиця 11. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно із застосуванням дакарбазину

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	121	124	128	131	135
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують дакарбазин	121	124	128	131	135
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати дабрафеніб+траметиніб	0	0	0	0	0
Новий сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор - дакарбазин	85	62	38	26	0
Новий сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати дабрафеніб+траметиніб (поступовий перехід)*	36	62	90	105	135
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без дабрафенібу+тра					

метинібу, грн					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом (дабрафенібом+траметинібом), грн (поступовий перехід)					
- з них витрати на дабрафеніб+траметиніб, грн					
- з них витрати на дабрафеніб, грн					
- з них витрати на траметиніб, грн					
Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід)					

*зазначена кількість пацієнтів включає лише тих пацієнтів, що розпочинають отримувати комбінацію дабрафенібу та траметинібу у поточний рік, проте з огляду на те, що застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу продовжується до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування, відповідно до інструкції для медичного застосування, витрати рахуються як нововиявлених пацієнтів, так і на тих живих пацієнтів, які продовжують отримувати лікування комбінацією дабрафенібу та траметинібу з попередніх років

За сценарієм переходу виключно на комбінацію дабрафенібу та траметинібу, що не був представлений у досьє, проте був розрахований у моделі, додатковий вплив на бюджет при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу коливається від [] грн до [] грн при використанні сценарію поступового переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на застосування заявленої медичної технології ("новий сценарій 2"). Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу ("новий сценарій 2") вплив на бюджет дабрафенібу у перші два роки буде помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), у третій та четвертий рік - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а на п'ятий рік - великим (понад 100 млн грн). Вплив на бюджет траметинібу у перший рік буде незначним (не перевищує 20 млн грн), наступні два роки буде помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), а на четвертий та п'ятий роки - середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

Додатково, уповноваженим органом було встановлено, що за умови повного переходу на застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу вплив на бюджет закупівлі дабрафенібу

з першого по третій рік буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а у наступні роки - великим (понад 100 млн грн); вплив на бюджет траметинібу буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн) протягом п'ять років аналізу.

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

1. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, та метод простого порівняння досліджень без коригування (найвне порівняння) також впливають на результати аналізу впливу на бюджет. Таким чином, наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу впливу на бюджет щодо ступеня додаткових витрат на комбінацію дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином для дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє представлено для орієнтовно мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією; реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою з огляду на те, що пацієнти з вперше встановленим діагнозом у попередні роки можуть прогресувати до метастатичної форми захворювання у поточний рік.

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

У досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності комбінації дабрафенібу та траметинібу для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, компаратором було визначено дакарбазин, що є коректним та відповідає рекомендаціям Настанови, поточній практиці лікування та є найбільш призначуваною терапією в умовах системи охорони здоров'я в Україні для визначеної цільової популяції. На запит уповноваженого органу у якості додаткового компаратора заявником було додано пембролізумаб, що є прийнятним та доцільним у даному випадку для визначеної цільової популяції, зважаючи на те, що пембролізумаб у 2021 році пройшов державну ОМТ в Україні за показанням «лікування пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою».

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. В той же час враховуючи те, що заявником не було враховано пацієнтів, яким був встановлений діагноз меланоми шкіри у попередні роки та у яких відбулось прогресування до метастатичної форми захворювання, розрахована заявником кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу, що представлена у досьє, є орієнтовно мінімальною та може бути більшою.

У клінічному розділі досьє представлено результати окремих досліджень, що не відповідають визначеному клінічному питанню. Заявник зазначає, що було проведено непрямі порівняння з використанням даних наступних досліджень: для комбінації дабрафенібу та траметинібу з публікації об'єднані дані досліджень COMBI-d та COMBI-v (Robert et al., 2019), для компаратора дакарбазину дослідження BREAK-3 (Hauschild et al., 2020), для додаткового компаратора пембролізумабу дослідження KEYNOTE-006 у тому числі розширене дослідження KEYNOTE-587 (Robert et al., 2023). Однак представлені заявником у досьє непрямі порівняння є методологічно некоректними.

Проте за результатами пошуку вторинних джерел заявником було знайдено два систематичних огляди з метааналізами (*Corrie et al., 2022* та *Wu et al., 2021*), в яких наявні результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленої інтервенції та компараторів.

За результатами аналізу як окремих досліджень так і вторинних джерел заявником зроблено висновки, що застосування дабрафенібу та траметинібу має переваги порівняно з дакарбазином для пацієнтів з BRAF-мutowаною ММ. Для пембролізумабу було встановлено що, за оцінкою PFS дабрафеніб та траметиніб мав клінічні переваги порівняно з пембролізумабом, однак за оцінкою OS клінічна перевага встановлена на користь пембролізумабу. Зважаючи на результати систематичних оглядів та метааналізів, уповноважений орган підтверджує наявність клінічних переваг для дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином за оцінкою OS (HR 0,58 95% CI 0,46 -0,72) та PFS (HR 95% CI 0,19 -0,30) за даними, що представлені у публікації *Corrie et al., 2022* та зауважує, що результати порівняння клінічної ефективності заявленої інтервенції з пембролізумабом базуються на систематичному огляді з метааналізом критично низької якості (*Wu et al., 2021*), та мають високий ступінь невизначеності, адже відібрані до систематичного огляду та метаналізу дослідження для пембролізумабу включали пацієнтів незалежно від наявності мутації BRAF V600.

В той же час, враховуючи рекомендації Настанови та наявність релевантних доказових даних для проведення порівняльної клінічної ефективності у даному випадку доцільним є представлення результатів порівняльної ефективності та безпеки заявленої інтервенції та компаратора(ів) саме за даними вже опублікованих готових систематичних оглядів та метааналізів. Результати систематичних оглядів з метааналізами, які були знайдені та проаналізовані заявником, не були використані при проведенні фармакоекономічного аналізу, натомість використано криві Каплана-Мейєра з окремих досліджень: для комбінації дабрафенібу та траметинібу – COMBI-d та COMBI-v (*Robert et al., 2019*); для дакарбазину – BREAK-3 (*Hauschild et al., 2020*) та пембролізумабу – KEYNOTE-006, у тому числі розширене дослідження KEYNOTE-587 (*Robert et al., 2023*), що не є коректним відповідно до підпункту 3 пункту 10 вимог до змісту досьє на проведення державної оцінки медичних технологій (додаток 2 до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами), та рекомендаціям пункту 4.3.1 і 4.3.6 Настанови.

Дані щодо порівняльного профілю безпеки комбінації дабрафенібу та траметинібу та дакарбазину представлено заявником відповідно до об'єднаних даних досліджень COMBI-d та COMBI-v (*Robert et al., 2019*) та дослідження BREAK-3 (*Hauschild et al., 2020*) відповідно. Заявником було узагальнено результати даних аналізу безпеки комбінації дабрафенібу та траметинібу з дакарбазином та розраховано відносний ризик та відмінність ризиків. Варто зауважити, що для заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу вибірка пацієнтів в аналізі безпеки була значно більшою порівняно з компаратором дакарбазином. Висновки щодо порівняльного профілю безпеки заявленої інтервенції та дакарбазину у досьє заявником не представлено.

Результати порівняльного аналізу профілю безпеки комбінації дабрафенібу та траметинібу з пембролізумабом у досьє не представлено, натомість наведений аналіз безпеки пембролізумабу відповідно до інструкції для застосування лікарського засобу пембролізумабу за даними дослідження KEYNOTE-006. Кількість пацієнтів з ПР була розрахована заявником шляхом множення загальної кількості пацієнтів на відсоток ПР; результати даних розрахунків заявника необхідно інтерпретувати з обережністю, оскільки одна ПР могла виникнути кілька разів у одного пацієнта, проте таких даних недостатньо.

Використання заявником у фармакоекономічному аналізі методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) за наявності більш релевантних даних відповідно до пункту 4.2.1 Настанови не дають можливості підтвердити чи спростувати

висновки заявника щодо наявності економічних переваг та значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та його інтерпретації відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за результатами проведеного аналізу ефективності витрат, а також з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі розділеної виживаності – щодо ступеня додаткових витрат на комбінацію дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином чи пембролізумабом за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичних технологій для комбінації дабрафенібу, капсули по 75 мг, та траметинібу, таблетки по 2 мг, для дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, щодо можливості включення заявленої комбінації до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я 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.

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності комбінації дабрафенібу та траметинібу для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600 Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності):

Комбінація дабрафенібу та траметинібу рекомендована для застосування у дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, за даними галузевих стандартів України (Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Злоякісна меланома шкіри” 2023 року, затверджений наказом МОЗ України № 1064 від 09.06.2023) та за даними міжнародних клінічних рекомендацій та настанов (Європейського товариства медичної онкології 2020; Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі 2024; рекомендації Американського товариства клінічної онкології 2023; Національна клінічна настанова, Шотландської мережі 2017; Клінічна настанова Іспанського товариства медичної онкології 2020; Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги, Велика Британія, 2022).

За результатами систематичного огляду та метааналізу, що описаний у публікації *Corrie et al., 2022*, заявлена комбінація дабрафенібу та траметинібу порівняно з дакарбазином демонструє клінічні переваги за оцінкою OS (HR 0,58 95% CI 0,46 - 0,72) та PFS (HR 0,24 95% CI 0,19 - 0,30) зі статистично значущою різницею. При цьому результати щодо порівняльної клінічної ефективності комбінації дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином за оцінкою PFS та OS є послідовними за даними двох метааналізів (*Corrie et al., 2022* та *Wu et al., 2021*). За результатами відібраного систематичного огляду та метааналізу, що описаний у публікації *Wu et al., 2021*, заявлена комбінація дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з додатковим компаратором пембролізумабом демонструє клінічну перевагу лише за оцінкою PFS (HR 0,54 95% CI 0,34 - 0,88) зі статистично значущою різницею, а за оцінкою OS результати свідчать про відсутність клінічних переваг (HR 1,33 95% CI 0,78 - 2,28), без статистично значущої різниці. Додатково варто зауважити, що дані результати порівняння клінічної ефективності заявленої інтервенції з пембролізумабом базуються на систематичному огляді з метааналізом критично низької якості та мають високий ступінь невизначеності, адже відібрані до систематичного огляду та метааналізу дослідження для пембролізумабу включали пацієнтів незалежно від наявності мутації BRAF V600.

Однак зауважуємо, що результати систематичних оглядів з метааналізами, які були знайдені та проаналізовані заявником, не були використані при проведенні фармакоекономічного аналізу, натомість використано криві Каплана-Мейєра з окремих досліджень: для комбінації дабрафенібу та траметинібу – COMBI-d та COMBI-v (*Robert et al., 2019*); для дакарбазину – BREAK-3 (*Hauschild et al., 2020*) та пембролізумабу – KEYNOTE-006, у тому числі розширене дослідження KEYNOTE-587 (*Robert et al., 2023*), що є методологічно некоректним та не відповідає підпункту 3 пункту 10 вимог до змісту досьє на проведення державної оцінки медичних технологій (додаток 2 до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами), та рекомендаціям пункту 4.3.1 і 4.3.6 Настанови.

Безпечність:

За результатами порівняльної оцінки профілю безпеки для заявленої інтервенції та компаратора дакарбазину встановлено, що під час застосування дабрафенібу та траметинібу у пацієнтів частіше виникали такі ПР як гарячка (6% проти 0%), артеріальна гіпертензія (12% проти 2%), нейтропенія виникала лише у групі дакарбазину (12%). Варто зауважити, що для заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу вибірка пацієнтів для аналізу безпеки була значно більшою порівняно з компаратором дакарбазином. Уповноваженим органом додатково знайдено оновлення інформації щодо безпеки лікарських засобів, що містять дабрафеніб, траметиніб, а саме щодо порушень з боку шкіри та підшкірної клітковини під час застосування. Заявником не було представлено узагальнення аналізу безпеки заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з додатковим компаратором пембролізумабом. Щодо оцінки профілю безпеки пембролізумабу відповідно до інструкції для медичного застосування частими ПР 3-4 ступеня були гіперглікемія, гіпонатріємія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, анемія та лімфопенія. За даними систематичного огляду з метааналізом, що представлений у публікації *Corrie et al., 2022*, шанси виникнення серйозних побічних реакцій були вищими при застосуванні заявленої комбінації дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином; різниця шансів (odds ratio, OR) становила 5,48 (95% CI 3,68 - 8,26).

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

За результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведені фактори у підпункті 3 пункту 3 висновку та використання заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison)

мають значний вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та створюють високий ступінь невизначеності щодо результатів проведеного заявником фармакоекономічного аналізу, тому наразі неможливо підтвердити чи спростувати надійність показника ICER і висновки заявника за результатами проведеного аналізу ефективності витрат комбінації дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином та пембролізумабом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

Враховуючи те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, та метод простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) також впливають на результати аналізу впливу на бюджет. Таким чином, наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу впливу на бюджет щодо ступеня додаткових витрат на комбінацію дабрафенібу та траметинібу у порівнянні з дакарбазином для дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

Якість доказових даних:

якість доказових даних низька щодо порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з дакарбазином (*Corrie et al., 2022*) та критично низька у випадку порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з додатковим компаратором пембролізумабом (*Wu et al., 2021*);

Організаційні критерії:

Пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 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). На ринку України генеричні лікарські засоби відсутні.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні:

За розрахунками заявника кількість дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, які потребуватимуть лікування комбінацією дабрафенібу та траметинібу, становитиме 121–135 пацієнтів. Проте розрахунок попередньої потреби охорони здоров'я у заявленій медичній технології в досє представлено орієнтовно для мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією, тому потреба може бути більшою.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Удосконалення медичної допомоги пацієнтам з онкологічними захворюваннями належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 18.09.2024, було надано наступні рекомендації.

Комбінація дабрафенібу та траметинібу не рекомендується для включення до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, 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» для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, враховуючи вищезазначені результати та методологічно некоректне проведення заявником непрямого порівняння і відповідно фармакоекономічного аналізу заявленої інтервенції з компараторами, що пов'язане з обмеженнями використання методу наївного порівняння та призводить до високого ступеня невизначеності результатів економічної доцільності.

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.