

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
рибоцикліб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 20.06.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 20.06.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

КІСКАЛІ - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг, по 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці; по 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці;

РП UA/18205/01/01, термін дії з 20.07.2020 до 20.07.2025.

РП UA/18157/01/01, термін дії з 19.08.2020 по 19.08.2025.

Виробник Новартіс Сінгапур Фармасьютікал Меньюфекчерінг Пте. Лтд. (виробництво), Сінгапур; Новартіс Фарма Продакшн ГмбХ/Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Німеччина/Словенія; Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія; Фарманалітика СА/Лек Фармасьютікалс д.д., Швейцарія/Словенія; Новартіс Фарма ГмбХ/Сандоз С.Р.Л., Німеччина/Румунія.

Заявник Новартіс Фарма Сервісез АГ

2) торговельна назва лікарського засобу:

КІСКАЛІ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Рибоцикліб/Ribociclib

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

діюча речовина: рибоцикліб; 1 таблетка містить рибоциклібу сукцинат, що еквівалентно рибоциклібу 200 мг;

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=8FF5CF88C3303DD6C2258ABE003A3079>

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон (тип А), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), лецитин соєвий, спирт полівініловий частково гідролізований, тальк, титану діоксид (Е 171), ксантанова камедь.

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована доза становить 600 мг (три таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг) рибоциклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл з 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності.

Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг. Лікування жінок в пре- та перименопаузальному періоді схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому препарату Кіскалі. До початку лікування препаратом Кіскалі слід провести загальний аналіз крові (ЗАК), функціональні печінкові проби, електрокардіографію.

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

КІСКАЛІ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг, по 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці; по 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці;

UA/18205/01/01, термін дії з 20.07.2020 до 20.07.2025.

UA/18157/01/01, термін дії з 19.08.2020 до 19.08.2025.

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

Фармакодинаміка

Рибоцикліб є селективним інгібітором циклінзалежних кіназ (CDK) 4 та 6 і призводить до їх 50% інгібіції (IC_{50}) у біохімічних аналізах при концентраціях 0,01 (4,3 нг/мл) і 0,039 мкМ (16,9 нг/мл) відповідно. Ці кінази активуються при зв'язуванні з D-циклінами і відіграють вирішальну роль у сигнальних шляхах, які регулюють клітинний цикл і проліферацію клітин. Комплекс циклін D-CDK4/6 регулює прогресування клітинного циклу шляхом фосфорилування білка ретинобластоми (pRb).

In vitro рибоцикліб зменшував фосфорилування pRb, призводячи до зупинки фази G1 клітинного циклу та зменшуючи проліферацію клітин у клітинних лініях раку молочної залози. *In vivo* монотерапія рибоциклібом призводила до регресії пухлини, що відповідало інгібіції фосфорилування pRb.

У дослідженнях *in vivo* на моделі отриманого від пацієнта ксенотрансплантата раку молочної залози, позитивного за рецепторами естрогену (ER+), застосування комбінацій рибоциклібу та антиестрогенів (наприклад летрозолу) призводило до більш вираженого пригнічення росту пухлини зі стійкою регресією пухлини та відстроченим відновленням росту пухлини після припинення лікування порівняно із застосуванням кожного препарату окремо.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Код АТХ L01X E42.

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

Кіскалі в комбінації з інгібітором ароматази та агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГ-РГ) для лікування жінок в пременопаузі або перименопаузі з місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію.

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

Кіскалі показаний в комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію.

У жінок в пременопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом ЛГ-РГ.

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:

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки”, онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки.

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)

Злоякісні новоутворення молочної залози посідають перше місце у структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення в Україні². У кожної четвертої жінки рак молочної залози (далі - РМЗ) діагностують на стадії III-IV, коли ефективність лікування значно знижується.

В досьє вказано, що РМЗ займає перше місце у структурі захворюваності і смертності жінок в економічно розвинених країнах. Щорічно у світі виявляють не менш як 1,3 млн нових випадків РМЗ. Щорічна захворюваність на РМЗ в Європі становить 50-105, а смертність - 21,5 випадків на 100 тис. жіночого населення. Згідно зі звітом про захворюваність на злоякісні захворювання в Україні за 2022 р. (форма № 7) всього зареєстровано 11 067 осіб віком старше 20 років з РМЗ; переважна кількість хворих - пацієнти віком 25 років і старше³. Загальна кількість хворих на РМЗ, які перебувають на обліку за 2022 р., становить 168 836 осіб, із них жінок - 167 848.

За статистикою ВООЗ, РМЗ є найбільш поширеним видом серед усіх онкологічних захворювань у жінок. В Україні РМЗ також лідирує серед жіночих онкологічних хвороб: щорічно ~16,5 тис. жінок дізнаються про свій діагноз, а щогодини від цієї хвороби помирає одна жінка. Головна причина високої смертності через РМЗ в нашій країні - пізня діагностика. У більшості випадків РМЗ - спорадичне захворювання, але у 5-10% випадків може бути спадковим та виявляється внаслідок мутацій в генах. До того ж вік і жіноча стать також підвищують ризик розвитку злоякісного новоутворення. Інші потенційні фактори ризику - аборти, відсутність пологів і вигодовування груддю, підвищений рівень естрогенів. На цей час молоді жінки віком <40 років хворіють у 2 рази частіше, ніж 30 років тому. Віковий фактор також відіграє свою роль. Ризик значно підвищується після 40 років.

Запорукою успішного лікування є рання діагностика. Про це свідчать результати 5-річної виживаності хворих на РМЗ залежно від стадії захворювання: стадія I - 92%, IIa - 82%, IIб - 65%, IIIa - 47%, IIIб - 44%, IV - 14%. Невтішним показником є зростання занедбаності вперше виявлених випадків РМЗ. Отже, РМЗ є проблемою глобальною і її вирішення полягає у спільних зусиллях терапевтів, сімейних лікарів, гінекологів, хірургів та онкологів⁴.

За даними досьє **цільовою популяцією** є жінки в пре- або перименопаузі (віком 18-54 років) з місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-), які попередньо отримували або не отримували ендокринну терапію.

Варто зауважити, що досліджуваною інтервенцією у даному досьє є рибоцикліб у комбінації з летрозолом та гозереліном. Відповідно до Стандарту медичної допомоги “Рак молочної залози”, затвердженого наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195⁵ (далі – Стандарт) рибоцикліб + інгібітор

² Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози. Затверджено Наказом МОЗ України 30.06.2015 №396. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_396_RMZ/2015_396_YKPMZ_RMZ.pdf

³ Звіт про захворювання на злоякісні новоутворення за 2022 р. (форма № 7); <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>.

⁴ Проблематика громадського здоров'я. 2020 http://cgz.vn.ua/problematika-gromadskogo-zdorovya/problematika-gromadskogo-zdorovya_511.html

⁵ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd_195_rak-molochnoyi-zalozy.pdf

ароматази рекомендовано застосовувати в якості 1 лінії терапії для лікування пацієнтів з HR(+)/HER2(-) рецидивуючим нерезектабельним (локальним чи регіонарним) або метастатичним (M1) РМЗ у фазі постменопаузи або пременопаузи із застосуванням абляції або супресії яєчників (категорія 1), тобто для лікування пацієнтів, які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного РМЗ.

Таким чином, при проведенні державної оцінки медичних технологій лікарського засобу рибоцикліб розглядалися жінки в пре- або перименопаузі (віком 18-54 років) з місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-), які попередньо не отримували ендокринну терапію.

Для розрахунку потреби в досьє заявником було проведено регресійний аналіз на основі статистичних даних МОЗ України щодо захворюваності на РМЗ пацієнтів жіночої статі віком 18-54 років (дорослі пацієнтки у пре- та перименопаузі) за 2014-2023 роки⁶. Для розрахунку кількості пацієток у пре- чи перименопаузі було прийнято, що це особи у віковому діапазоні 18-54 роки, оскільки згідно з формою № 7 Центру громадського здоров'я наступним розподілом буде вік 54-59 років.

Далі заявником було розраховано середній відсоток пацієток зі статусом HR(+)/HER2(-) РМЗ за даними, що наведені у публікаціях *Fasching et al., 2024*⁷, *Auguste et al., 2017*⁸, та SEER⁹ (69,7%).

На наступному етапі заявником було враховано розподіл пацієнтів за стадіями РМЗ відповідно до даних Національного канцер-реєстру України на основі показника захворюваності. Для розрахунку кількості пацієнтів з метастатичним РМЗ були використані дані щодо кількості нововиявлених пацієнтів з IV стадією РМЗ. На основі даних публікації “Практичні аспекти застосування ендокринотерапії раку грудної залози в період пре- та постменопаузи”, 2020¹⁰ заявником було враховано всіх нововиявлених пацієнтів з місцево поширеним РМЗ з III стадією.

Для врахування показника поширеності було прийнято розрахувати частку пацієток, у яких відбудеться прогресування захворювання до метастатичного РМЗ. Для цього була врахована швидкість прогресування РМЗ з публікації *Lao et al., 2021*¹¹ для люмінального типу А зі стадій I і II до стадії IV (4,7% і 16,5%) та люмінального типу В зі стадій I і II до стадії IV (11,2% і 30,1%) на основі припущення, що прогресування відбудеться на кінець 10-го року.

⁶ Звіт про захворювання на злоякісні новоутворення за 2022 р. (форма № 7); <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>.

⁷ Fasching P. A., Kreipe H., Del Mastro L. et al. Identification of Patients with Early HR+ HER2- Breast Cancer at High Risk of Recurrence. *Geburtsh Frauenheilk* 2024; 84: 164–184 DOI 10.1055/a-2238-3199.

⁸ Auguste A., Cortet M., Dabakuyo-Yonli T.S., et al. Breast cancer subtype of French women is not influenced by socioeconomic status: A population-based study. *PLoS One*. 2017 Feb 15; 12 (2): e0170069. doi: 10.1371/journal.pone.0170069.

⁹ <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

¹⁰ Зотов О.С. «Практичні аспекти застосування ендокринотерапії раку грудної залози в період пре- та постменопаузи. КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ. 2020, Т. 10, № 3 (39): 1-5).

¹¹ Lao C, Kuper-Hommel M, Elwood M, Campbell I, Lawrenson R. Metastatic relapse of stage I-III breast cancer in New Zealand. *Cancer Causes Control*. 2021 Jul;32(7):753-761. doi: 10.1007/s10552-021-01426-0.

На наступному етапі заявником було застосовано відсоток пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням (орієнтовно 80%) відповідно до даних Національного канцер-реєстру України.

Оскільки при вісцеральному кризі гормональна терапія не показана, заявником було розраховано відсоток пацієток з місцево поширеним або метастатичним РМЗ без вісцерального кризу, який становив 87,5% (Benvenuti et al., 2023)¹². Таким чином, на основі вищезазначених даних та проведеного регресійного аналізу заявником була розрахована кількість пацієток з РМЗ в пре- та перименопаузі, яким можливе застосування комбінованої терапії рибоцикліб + летрозол + гозерелін (таблиця 1).

Таблиця 1. Спрогнозована кількість пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) у фазі пременопаузи (віком 18-54 років), яка потребуватиме застосування комбінації рибоцикліб + летрозол + гозерелін при застосуванні 10-річного кумулятивного показника прогресування захворювання за даними публікації Lao et al., 2021

Роки	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів	522	542	530	522	510

Отже, за даними заявника загальна кількість пацієток у пре- або перименопаузальному періоді із місцево поширеним або метастатичним HR(+)/HER2(-) РМЗ, яким можливе призначення рибоциклібу, може становити від 522 у 2024 до 510 осіб у 2028 р.

За результатами проведення верифікації даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі уповноваженим органом було встановлено наступне.

Для розрахунку кількості пацієнтів з місцево поширеним та метастатичним РМЗ було використано показник захворюваності пацієнтів на РМЗ з III та IV стадією за даними Національного канцер-реєстру України.

Враховуючи рекомендації Стандарту щодо застосування рибоциклібу у пацієнтів з HR(+)/HER2(-) рецидивуючим нерезектабельним (локальним чи регіонарним) РМЗ у фазі пременопаузи, врахування всіх нововиявлених пацієнтів з III стадією є сумнівною, оскільки виникнення рецидиву не є первинним захворюванням. Доцільним було врахувати показник прогресування захворювання у нововиявлених пацієнтів з III стадією РМЗ до метастатичної форми РМЗ.

Проте, варто наголосити, що формальна недостатність статистичних даних щодо кількості пацієнтів, у яких може виникнути локальний чи регіонарний нерезектабельний рецидив, ускладнює розрахунок потреби.

За показник поширеності заявником в досьє представлено відсоток прогресування раніше діагностованого РМЗ зі стадій I та II до метастатичного

¹² Benvenuti C., Gaudio M., Jacobs F., Saltalamacchia G., De Sanctis R., Torrisi R., Santoro A., Zambelli A. Clinical Review on the Management of Breast Cancer Visceral Crisis. Biomedicines. 2023 Apr 3;11(4):1083. doi: 10.3390/biomedicines11041083

РМЗ (дані публікації Lao et al., 2021). Неможливість використання показника загальної кількості пацієнтів за нозологічною рубрикою “Рак молочної залози”, які перебувають на обліку, відповідно до даних Національного канцер-реєстру України, для розрахунку потреби пояснюється заявником відсутністю розподілу по стадіях РМЗ, а також відсутністю дати встановлення діагнозу для прогнозування прогресування РМЗ. Як вже було зазначено вище, що заявником не було враховано показник прогресування пацієнтів з III стадією до метастатичної форми РМЗ від загальної кількості пацієнтів з III стадією (IIIA, IIIB, IIIC) РМЗ в досьє та моделі MS-Excel.

Застосування заявником показника “охоплено спеціальним лікуванням” за даними Національного канцер-реєстру України може потенційно зменшувати реальну кількість потреби.

За результатами звернення уповноваженим органом до клінічних фахівців з метою з'ясування особливостей щодо ведення пацієнтів з досліджуваною нозологією було встановлено, що середній вік встановлення діагнозу РМЗ у пацієнток у фазі перименопаузи варіюється в межах 35-50 років; частка пацієнток зі статусом HR(+), HER2(-) РМЗ становить 45-70%; за відсутності лікування або недостатньої відповіді на терапію, прогресування може відбутись протягом 3-5 років, 10-20% таких випадків можуть прогресувати до місцево-поширеного стану, а метастазування може відбутись у 10-15% пацієнтів протягом 5-10 років від моменту встановлення діагнозу; частка пацієнток з метастатичним/місцево поширеним РМЗ HR(+), HER2(-), у яких зустрічається вісцеральний криз, становить в межах від 5 до 20%. Таким чином, вищезазначені результати опитування клінічних фахівців в переважній більшості корелюють з даними, представленими заявником в досьє.

Отже, підсумовуючи вищезазначене, кількість пацієнтів, які потребують застосування рибоциклібу може бути більшою, враховуючи:

- значну кількість пацієнтів з РМЗ, які перебувають на обліку за нозологічною рубрикою “Рак молочної залози” (за даними Національного канцер-реєстру України - 175 565 жінок станом на 2023 рік¹³);

- застосування заявником показника “охоплено спеціальним лікуванням” за даними Національного канцер-реєстру України, що потенційно зменшує кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування рибоциклібу.

На невизначеність щодо кількості пацієнтів, що можуть потребувати застосування заявленої інтервенції, також впливає недостатність статистичних даних щодо кількості пацієнтів з локальним чи регіонарним нерезектабельним рецидивом та відсутність врахування показника прогресування пацієнтів з III стадією РМЗ.

За результатами опитування клінічних фахівців додатково уповноваженим органом було з'ясовано, що тестування на виявлення HR-позитивного HER2-негативного статусу у пацієнток з РМЗ проводиться за кошти державного

¹³ www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF/str-kont_all.pdf

бюджету. Фахівцями Національного інституту раку було зазначено, що HR-позитивний статус може змінюватись на HR-негативний статус після проведення гормональної терапії протягом терміну лікування пацієнтки та при виникненні рецидиву (частота трансформації 10-20%). Також було повідомлено, що лабораторні дослідження для встановлення фази пременопаузи (естрадіол, фолікулоstimулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, антимюллерів гормон) за кошти державного бюджету в зазначеному закладі охорони здоров'я не проводяться.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - жінки в пре- або перименопаузі віком 18-54 років з місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-), які попередньо отримували або не отримували ендокринну терапію.

Втручання (I, intervention) - рибоцикліб; таблетки по 200 мг (600 мг на добу, цикл 3 тижні + 1 тиждень перерви від прийому) у поєднанні з летрозолом (таблетки 2,5 мг 1 раз на добу) та гозереліном (3,6 мг підшкірно 1 раз в перший день кожного 28-денного циклу).

Компаратор (C, comparator) - плацебо + летрозол (таблетки 2,5 мг 1 раз на добу) + гозерелін (3,6 мг підшкірно 1 раз на добу кожного 28-денного циклу).

Кінцеві точки (O, outcomes) - виживаність без прогресування (PFS), загальна виживаність (OS), якість життя, побічні реакції.

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

Враховуючи те, що досліджуваною інтервенцією у даному досьє є рибоцикліб у комбінації летрозолом та гозереліном, а згідно зі Стандартом рибоцикліб рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з HR(+) рецидивуючим нерезектабельним (локальним чи регіонарним) або метастатичним (M1) РМЗ у фазі пременопаузи з інгібітором ароматази (категорія 1) в якості першої лінії терапії, пацієнти, які попередньо отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання не можуть розглядатись у даному випадку.

При обґрунтуванні вибору ендокринної терапії із застосуванням комбінації летрозолу та гозереліну в якості компаратора в досьє були враховані наступні критерії:

– наявність летрозолу (таблетки 2,5 мг) та гозереліну (імплантат/капсули для підшкірного введення пролонгованої дії: 3,6 мг) в Національному переліку основних лікарських засобів за напрямом “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби”, затверджене постановою Кабінету Міністрів України № 333 від 25.03.2009 р.¹⁴;

¹⁴ Постанова Кабінету Міністрів України № 333 від 25.03.2009 р. «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення»

– наявність летрозолу (таблетки, капсули, драже 2,5 мг) та гозереліну (ампули, флакони, шприци 3,6 мг та 10,8 мг) у Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України №216 від 07.03.2022 р.;

– рекомендації щодо застосування гормональної терапії, в т.ч. із використанням летрозолу, в міжнародних стандартах лікування (Національна комплексна мережа з онкології (NCCN версія 1, 2024)¹⁵; консенсусні рекомендації Нової Зеландії 2022 р.¹⁶; Європейські рекомендації 2021 р.¹⁷);

– відповідні показання в інструкціях для медичного застосування летрозолу та гозереліну;

– наявність фактичних закупівель летрозолу та гозереліну за бюджетні кошти ДП “Медичні закупівлі України”;

– наявність рекомендацій щодо застосування летрозолу у якості гормональної терапії при лікуванні РМЗ у вітчизняному Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Рак молочної залози», 2015 р.¹⁸.

Наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195 було затверджено стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, в якому також наявні рекомендації щодо застосування ендокринної терапії, в тому числі летрозолу, в складі комплексного лікування РМЗ¹⁹.

Додатково заявником повідомляється, що інгібітори ароматази є високоактивними у жінок з РМЗ із статусом HR(+). Однак інгібітори ароматази не пригнічують синтез естрогену в яєчниках і є малоефективними у жінок у пременопаузі, тому додавання аналогів ЛГ-РГ, які спричиняють стійке зниження рівня естрадіолу в діапазоні постменопаузальних значень, ймовірно, є більш прогресивним фармакологічним підходом до лікування поширеного РМЗ у жінок в пременопаузі. Застосування гозереліну та летрозолу у пацієнтів із поширеним РМЗ безпечно спричиняє повну і часткову відповіді, а також тривалу стабілізацію захворювання. Така комбінація препаратів зупиняє прогресування хвороби, необхідність подальшої хіміотерапії може бути значно відтермінована, що потенційно збільшує загальну виживаність пацієнток та поліпшує якість їх

¹⁵ <https://www.nccn.org/>

¹⁶ 2nd New Zealand Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC-NZ2) October 2022

https://www.breastcancerbop.org.nz/site_files/22919/upload_files/ABC-NZ2-guidelines-oct2022-digital.pdf?dl=1

¹⁷ ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer A. Gennari, F. André, C.H. Barrios Open ArchivePublished:October 19, 2021 [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext#sectitle0050](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext#sectitle0050)

¹⁸ Наказ МОЗ України № 396 від 30.06.2015 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку молочної залози»

¹⁹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd_195_rak-molochnoyi-zalozy.pdf

життя²⁰. Приблизно в 11% пацієнтів РМЗ діагностують до менопаузи і, оскільки у більшості цих пацієнтів пухлина експресує гормональний рецептор, лікування за допомогою ендокринних втручань може бути застосоване на будь-якій стадії захворювання (на ранніх або пізніх стадіях).

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору комбінації летрозолу (інгібітор ароматази) та гозереліну (агоніст ЛГ-РГ) в якості технології порівняння. Було встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено 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, що є коректним та відповідає найбільш поширеній реальній клінічній практиці з перспективи державного платника.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки комбінації рибоцикліб + летрозол + гозерелін в порівнянні з плацебо + летрозол + гозерелін в досьє надана за результатами рандомізованого, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого, клінічного дослідження III фази MONALEESA-7 (NCT02278120)²¹, яке представлено в публікаціях:

- **Tripathy et al., 2018** “Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial” (далі - Tripathy et al., 2018)²²;

- **Lu et al., 2021** “Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR(+)/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial” (далі - Lu et al., 2021)²³.

Дослідження MONALEESA-7 (Tripathy et al., 2018 та Lu et al., 2021) було проведено у 188 центрах 30 країн та включало жінок віком 18-59 років у пре- або перименопаузі з гістологічно або цитологічно підтвердженим HR(+)/HER2(-) поширеним або метастатичним РМЗ. В дослідження включались пацієнтки з функціональним статусом Східної кооперативної онкологічної групи (далі - ECOG) 0 або 1; які мали вимірюване захворювання (за оцінкою Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) або принаймні одне ураження кісток; які не отримували попереднього лікування інгібіторами CDK4/6. Пацієнтам також дозволялось попереднє застосування ендокринної терапії та хіміотерапії в ад’ювантному або неоад’ювантному режимі лікування.

Рибоцикліб або плацебо застосовувались в дозуванні 600 мг на добу (3 таблетки по 200 мг) за графіком 3 тижні застосування та 1 тиждень перерви у комбінації з тамоксифеном (20 мг) або нестероїдним інгібітором ароматази

²⁰ Goserelin plus letrozole as first- or second-line hormonal treatment in premenopausal patients with advanced breast cancer Shuyang Yao*, Binghe Xu, Qing Li, Pin Zhang, Peng Yuan, Jiayu Wang, Fei Ma and Ying Fan Department of Medical Oncology, Cancer Institute & Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China
https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/advpub/0/advpub_K11E-020/_pdf/-char/ja

²¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02278120>

²² Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4. Epub 2018 May 24. PMID: 29804902.

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9377723/>

(летрозол 2,5 мг або анастрозол 1 мг щоденно орально безперервно) + гозерелін для пригнічення функції яєчників (3,6 мг підшкірно у день 1 кожного 28-денного циклу). Застосування всіх інших ЛЗ, які були призначені у дослідженні, також починали у перший день 28-денного циклу лікування. Пацієнти, які припинили прийом рибоциклібу або гозереліну, могли продовжити участь у дослідженні, однак припинення застосування ендокринної терапії (тамоксифен або нестероїдний інгібітор ароматази) означав припинення участі пацієнта у дослідженні.

Припинення прийому рибоциклібу або плацебо було дозволено; для коригування побічних реакцій було сплановано 2 рівні зниження дози рибоциклібу чи плацебо: 400 мг - перша доза зниження; 200 мг - друга. Під час дослідження не було дозволено зниження дози тамоксифену, нестероїдного інгібітору ароматази або гозереліну.

Первинна кінцева точка: виживаність без прогресування, оцінена дослідниками, визначалась як час від рандомізації до першого задокументованого прогресування захворювання за версією RECIST 1.1 або смерті з будь-якої причини.

Вторинні кінцеві точки: загальна виживаність; частка пацієнтів, які досягли об'єктивної відповіді на лікування; клінічна користь; час до відповіді; тривалість відповіді; час до остаточного погіршення функціонального статусу за шкалою ECOG; час до остаточного погіршення загального стану здоров'я/якості життя на 10% за шкалою основного опитувальника якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30); безпека.

Оцінку пухлини проводили за допомогою КТ або МРТ під час скринінгу, кожні 8 тижнів впродовж перших 18 місяців і кожні 12 тижнів після цього до прогресування захворювання, смерті, відкликання згоди, втрати можливості спостереження або рішення пацієнта чи опікуна.

Аналіз ефективності застосування рибоциклібу проводився відповідно до принципу “intention-to-treat”. Було встановлено, що 329 випадків прогресування захворювання або смерті забезпечать 95% потужність дослідження для виявлення відношення ризиків (HR) 0,67 при односторонньому рівні значущості 2,5%.

Рандомізація 672 пацієнтів проводилась з 17.12.2014 по 01.08.2016: 335 пацієнтів до групи рибоциклібу та 337 пацієнтів до групи плацебо (1:1). На дату зрізу даних 20.08.2017 р. (Tripathy et al., 2018) 174 (52%) із 335 пацієнтів групи рибоциклібу і 121 (36%) із 337 пацієнтів групи плацебо продовжували отримувати досліджуване лікування. Медіана спостереження від рандомізації до моменту зрізу даних становила 19,2 міс. (IQR 16,2-23,2). Було встановлено 318 випадків прогресування захворювання або смерті: 131 - у групі рибоциклібу і 187 - у групі плацебо. Смертельних випадків, пов'язаних із лікуванням, не було.

За результатами дослідження MONALEESA-7, які представлені в публікації Tripathy et al., 2018, **медіана PFS** для ІТТ-популяції (N = 672) за оцінкою дослідників (первинна кінцева точка) у групі рибоциклібу становила **23,8 міс.**

(95% CI: 19,2 - не досягнуто) порівняно із **13 міс.** (95% CI: 11,0-16,4) у групі плацебо (**HR 0,55; 95% CI: 0,44-0,69; p<0,0001**).

На етапі зрізу даних результатів дослідницького аналізу через 4,5 роки щодо оцінки OS станом на 29.06.2020 (Lu et al., 2021) при медіані спостереження 53,5 міс. досліджуване лікування продовжували отримувати 102 пацієнтки: 71 (21%) - рибоцикліб і 31 (9%) - плацебо. Згідно з протоколом дослідження, 15 пацієнтів перейшли з групи плацебо в групу рибоциклібу. На момент зрізу даних дослідницького аналізу померли 141 пацієнтка (42%) в групі рибоциклібу і 167 пацієнток (50%) в групі плацебо.

За даними дослідницького аналізу (Lu et al., 2021) **медіана OS** для ІТТ-популяції (N = 672) становила **58,7 міс.** у групі рибоциклібу проти **48,0 міс.** у групі плацебо (**HR 0,76; 95% CI: 0,61-0,96**). Вживаність впродовж 4 років становила відповідно 60 і 50%, а впродовж 4,5 років - відповідно 53 і 44%. За даними підгрупового аналізу (N = 495) медіана OS серед пацієнтів, які отримували рибоцикліб + нестероїдні інгібітори ароматази становила **58,7 міс.** проти **47,7 міс.** у групі плацебо + нестероїдні інгібітори ароматази (**HR 0,798; 95% CI: 0,615-1,035**).

Дані щодо оцінки якості життя заявником в досьє не представлено.

Для проведення фармакоеконічного аналізу були використані показники клінічної ефективності застосування комбінації рибоцикліб + ендокринна терапія в порівнянні з ендокринною терапією за даними дослідження MONALEESA-7 (Tripathy et al., 2018 та Lu et al., 2021):

- **HR для PFS 0,55** (95% CI: 0,44-0,694; p<0,0001), медіана **23,8 міс.** в групі рибоцикліб + ендокринна терапія (нестероїдний інгібітор ароматази або тамоксифен) + гозерелін проти **13 міс.** в групі плацебо + нестероїдний інгібітор ароматази або тамоксифен + гозерелін для ІТТ-популяції (N = 672); медіана спостереження 19,2 міс.;

- **HR для OS 0,798** (95% CI: 0,615-1,035), медіана **58,7 міс.** в групі рибоциклібу + нестероїдний інгібітор ароматази + гозерелін проти **47,7 міс.** в групі плацебо + нестероїдний інгібітор ароматази + гозерелін за даними дослідницького аналізу, який представлено в публікації Lu et al., 2021 за участю 495 пацієнтів; медіана спостереження 53,5 міс.

Отже, за висновками заявника на основі рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого клінічного дослідження MONALEESA-7 було встановлено вищу клінічну ефективність рибоциклібу у поєднанні із ендокринною терапією порівняно з плацебо + ендокринна терапія за показником PFS зі статистично значущою різницею в результаті для загальної популяції (N = 672) пацієнтів (HR 0,55; 95% CI: 0,44-0,69, p<0,0001; медіана 23,8 міс. проти 13 міс.). За оцінкою OS у підгрупі пацієнтів (N = 495), яких лікували рибоциклібом у поєднанні з нестероїдними інгібіторами ароматази порівняно із лише нестероїдними інгібіторами ароматази, не було досягнуто статистично значущої різниці в результаті (HR 0,798; 95% CI: 0,615-1,035; медіана 58,7 міс. проти 47,7 міс.), що може пояснюватись меншою кількістю вибірки у зазначеній підгрупі.

При оцінці OS для загальної популяції пацієнтів (N = 672) було отримано статистично значущу різницю в результаті щодо застосування рибоциклібу проти ендокринної терапії (HR 0,763; 95% CI: 0,608-0,956; медіана 58,7 міс. в групі рибоциклібу проти 47,7 міс. в групі плацебо).

Профіль безпеки заявленої інтервенції в дос'є представлено за даними публікації *Lu et al., 2021* (MONALEESA-7) з найдовшим періодом спостереження.

В обох групах побічні реакції відповідали таким, про які повідомлялось у первинному аналізі, що свідчить про відсутність додаткової токсичності, пов'язаної з тривалішою експозицією. Побічні реакції ступеня важкості 3-4 включали нейтропенію (рибоцикліб - 65%, плацебо - 6%), гепатобіліарну токсичність (рибоцикліб - 12%, плацебо - 7%) і подовження інтервалу QT (рибоцикліб - 2%, плацебо - 1%).

Для аналізу були відібрані побічні реакції ступеня 3-4, які мали вірогідність виникнення $\geq 1\%$ (таблиця 2). Через відсутність виокремлених даних щодо профілю безпеки комбінації рибоцикліб + летрозол + гозерелін, заявником було припущено, що профіль безпеки пацієнтів, які отримували рибоцикліб + ендокринна терапія (летрозол/анастрозол або тамоксифен) + гозерелін, співпадає з профілем безпеки заявленої інтервенції.

Таблиця 2. Побічні реакції ступеня 3-4 з вірогідністю виникнення $\geq 1\%$ (*Lu et al., 2021*)

Побічна реакція	Рибоцикліб + ендокринна терапія + гозерелін (N= 335)*		Плацебо + ендокринна терапія + гозерелін (N= 337)	
	n	% *	n	%
Нейтропенія	217	64,8	19	5,6
Лейкопенія	56	16,7	6	1,8
Анемія	13	3,9	9	2,7
Інфекції	16	4,8	8	2,4
Гепатобіліарна токсичність	41	12,2	25	7,4
Легенева токсичність	5	1,5	2	0,6
Подовження інтервалу QT	6	1,8	4	1,2
Тромбоемболія легеневої артерії	6	1,8	2	0,6

*Об'єднані дані щодо побічних реакцій ступеня 3-4.

У таблиці 3 наведені узагальнені дані аналізу безпеки. Для розрахунку відносного ризику (relative risk, RR) і відмінності ризику (risk difference, RD) за даними публікації *Lu et al., 2021* було використано онлайн калькулятор²⁴.

²⁴ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

Таблиця 3. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії комбінаціями рибоцикліб + ендокринна терапія і плацебо + ендокринна терапія

Показник	Рибоцикліб + ендокринна терапія + гозерелін (N = 335)	Плацебо + ендокринна терапія + гозерелін (N = 337)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Загальна кількість побічних реакцій*	324	304	1,072 1,03-1,116	0,065 0,028-0,102
Загальна кількість серйозних побічних реакцій (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)*	60	39	1,548 1,065-2,249	0,063 0,01-0,117
Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями	-	-	-	-
Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування*	12	10	1,207 0,529-2,756	0,006 -0,021- 0,033
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через побічні реакції	-	-	-	-

* Інформація із NCT02278120 за даними ClinicalTrials.gov: Таблиці побічних реакцій²⁵.

В досьє зазначено, що було проведено аналіз періодичного звіту з 13.03.2022 по 13.03.2023 р. про оцінку переваг і ризику застосування рибоциклібу (PSUR). Було встановлено, що загальний профіль користі та ризику рибоциклібу залишається сприятливим.

Отже, за висновками заявника, відповідно до постмаркетингового нагляду найбільш частими побічними реакціями ступеня 3-4 (із частотою відповідно ≥ 20 і $\geq 2\%$) при застосуванні препарату Кіскалі були інфекції, нейтропенія, лейкопенія, головний біль, кашель, нудота, втома, діарея, блювання, закреп, алопеція, висип, а також анемія, відхилення показників функціональних печінкових проб, лімфопенія та гіпофосфатемія.

Оцінка методологічної якості дослідження MONALEESA-7 була проведена заявником за шкалою Джадад²⁶. За 5-бальною шкалою Джадад було встановлено високу якість досліджень (5 балів з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленої інтервенції та зазначає наступне.

Метою дослідження MONALEESA-7, що було відібрано заявником, було визначити клінічну ефективність та безпеку застосування комбінації рибоцикліб

²⁵ NCT02278120. Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278120>, 2014

²⁶ Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clinical Trials 1996 17 (1): 1-12.

+ інгібітор ароматази або тамоксифен + гозерелін в порівнянні з комбінацією інгібітор ароматази або тамоксифен + гозерелін у пацієнтів з поширеним РМЗ зі статусом HR+/HER2(-) у фазі пременопаузи.

Уповноважений орган зазначає, що заявленою інтервенцією в досьє є рибоцикліб + летрозол + гозерелін. Одним зі стратифікаційних факторів було застосування ендокринної терапії: інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін (N = 495) або тамоксифен + гозерелін (N = 177). Проте в зазначеному дослідженні результати для пацієнтів, які отримували летрозол, не представлені, а дані щодо кількісного розподілу пацієнтів, які отримували інгібітори ароматази (летрозол або анастрозол) в дослідженні MONALEESA-7 відсутні. Також, в Стандарті в якості першої лінії терапії для лікування РМЗ зі статусом HR(+) і/або PR(+) (рецидив неоперабельної (місцевої або регіонарної) пухлини або пухлини стадії IV) рибоцикліб рекомендовано застосовувати з інгібітором ароматази без уточнення назв лікарських засобів. Тому, враховуючи вищезазначене, використання результатів клінічної ефективності для пацієнтів, які отримували нестероїдні інгібітори ароматази (летрозол або анастрозол), є прийнятним.

До дослідження MONALEESA-7, яке є завершеним, було залучено жінок у фазі пременопаузи з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним, який не піддається хірургічному та/або радіологічному лікуванню) РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-), які раніше не отримували ендокринну терапію з приводу поширеного РМЗ.

В протоколі дослідження MONALEESA-7 серед критеріїв включення надається уточнення, що пацієнти, які отримували хіміотерапію (не більше 1 лінії) або розпочали ендокринну терапію (≤ 14 днів тамоксифену або інгібітора ароматази (летрозол або анастрозол) $\pm$ гозерелін або гозереліну ≤ 28 днів) з приводу лікування поширеного (advanced) захворювання до моменту рандомізації могли брати участь в дослідженні. Тому в дослідженні наявні пацієнти (14%) в кожній групі порівняння, які отримували попередню хіміотерапію з приводу лікування поширеного захворювання, але це не суперечить вимозі протоколу дослідження щодо заборони попередньої ендокринної терапії пацієнтів саме з приводу поширеного (місцеворецидивуючого або метастатичного) РМЗ.

Варто зауважити, що серед включених пацієнтів в дослідженні MONALEESA-7, переважна більшість мали метастатичну форму РМЗ, тільки у 2 пацієнтів було встановлено місцево поширений РМЗ (locally advanced), з яких у 1 пацієнта в групі рибоциклібу було встановлено неметастатичний місцево поширений рецидив РМЗ. Таким чином, результати клінічної ефективності щодо застосування рибоциклібу в порівнянні з ендокринною терапією за даними дослідження MONALEESA-7 наявні для пацієнтів з метастатичною формою РМЗ зі статусом HR+/HER2(-) у фазі пременопаузи.

За результатами субгрупового аналізу PFS відповідно до стратифікації за видом ендокринної терапії у пацієнтів, які отримували інгібітори ароматази, додавання рибоциклібу призводило до зниження ризику прогресування або смерті

на 43% та подовжувало медіану PFS на 13,7 міс. порівняно із плацебо зі статистично значущою різницею в результаті. При цьому, до фармакоекономічного аналізу було включено результат за оцінкою PFS, який було отримано для ITT-популяції: зниження ризику прогресування захворювання на 45% з подовженням медіани PFS на 10,8 міс. порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею в результаті). Оскільки досліджуваною інтервенцією є рибоцикліб + летрозол + гозерелін, а результати за оцінкою PFS для пацієнтів, які отримували саме інгібітори ароматази та ITT-популяції є порівнюваними, включення результатів PFS для ITT-популяції до фармакоекономічного аналізу є прийнятним у даному випадку.

В дослідженні MONALEESA-7 було сплановано проведення ієрархічного тестування, при якому аналіз OS проводився за умови отримання статистично значущої різниці в результаті за оцінкою первинної кінцевої точки PFS.

При проведенні державної оцінки медичних технологій лікарського засобу рибоцикліб, уповноваженим органом було додатково проаналізовано публікацію **Im et al., 2019** “Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer”²⁷ дослідження MONALEESA-7, в якій представлені фінальні попередньо сплановані результати OS з періодом спостереження 42 місяці. Для підгрупи пацієнтів, які отримували інгібітори ароматази, додаткове застосування рибоциклібу призводило до зниження ризику смерті на 30% зі статистично значущою різницею в результаті (HR 0,70; 95% CI 0,50-0,98; медіана OS в групі рибоциклібу не була досягнута проти 40,7 міс. в групі плацебо). Оскільки при проведенні попередньо спланованого протоколом фінального аналізу щодо оцінки загальної виживаності медіану OS в групі рибоциклібу не було досягнуто, дослідження за пацієнтами було продовжено.

Результати подовженого спостереження були отримані в рамках дослідницького аналізу, який не було передбачено протоколом, та представлені у публікації **Lu et al., 2021**. При подовженому періоді спостереження майже однакова кількість пацієнтів у групах після припинення досліджуваного лікування отримала наступні лінії будь-якої протипухлинної терапії (77% в групі рибоциклібу, 78% в групі плацебо). За даними публікації **Lu et al., 2021** після завершення фінального аналізу, пацієнтам, які все ще отримували досліджуване лікування в групі плацебо, було запропоновано перейти на рибоцикліб і таких пацієнтів було 15. Вдвічі більша кількість пацієнтів серед ITT-популяції після припинення досліджуваного лікування в групі плацебо (26,1%) порівняно з групою рибоциклібу (12,9%) отримувала інгібітори CDK 4/6 (палбоцикліб, абемацикліб, рибоцикліб) в якості наступних ліній терапії.

Таким чином, за результатами дослідницького аналізу дослідження MONALEESA-7 з медіаною спостереження 53,5 міс. (публікація **Lu et al., 2021**) було встановлено, що клінічна перевага при застосуванні рибоциклібу зберігається після фінального аналізу загальної виживаності у підгрупі

²⁷ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903765?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

пацієнтів, які отримували інгібітор ароматази, та призводить до зниження ризику смерті на 20% та подовження медіани OS на 11 місяців в порівнянні з плацебо (HR 0,80; 95% CI **0,62-1,04**; у групі рибоциклібу медіана OS 58,7 міс. проти 47,7 міс. у групі плацебо).

Враховуючи вищезазначене включення заявником результатів загальної виживаності за даними дослідницького аналізу дослідження MONALEESA-7 (публікація Lu et al., 2021, медіана спостереження 53,5 міс.) для підгрупи пацієнтів, які отримували інгібітор ароматази (N=495), до фармакоекономічного аналізу заявником є прийнятним та відповідає рекомендаціям Порядку проведення державної оцінки медичних технологій із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 1365 від 22.12.2023 та Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741.

Однією з визначених кінцевих точок відповідно до PICO заявника є якість життя, однак результати заявником у досьє представлені не були. Уповноваженим органом було альтернативно знайдено публікацію Harbeck et al., 2020 “Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7) (далі - Harbeck et al., 2020)”²⁸, в якій представлені результати оцінки якості життя з періодом спостереження 42 місяці. За даними публікації Harbeck et al., 2020 було встановлено покращення показників якості життя при застосуванні комбінації рибоцикліб + ендокринна терапія в порівнянні з плацебо + ендокринна терапія у жінок з поширеним РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) в фазі пре- та перименопаузи.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження MONALEESA-7 за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій та встановлено високу методологічну якість, оскільки дослідження вивчало чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізований, пацієнти та дослідники були засліплені, дозування та спосіб застосування інтервенції та технології порівняння були детально визначені, супутня терапія була однаковою в групах дослідження. Базові характеристики загалом були балансовані між групами з незначними відмінностями щодо попереднього застосування (нео)ад'ювантної ендокринної терапії, радіотерапії, наявності метастатичного ураження лімфатичних вузлів в межах 4-6%. Розраховувались статистична потужність та розмір вибірки, результати клінічної ефективності представлені за всіма визначеними кінцевими точками.

Підсумовуючи вищезазначене, за результатами дослідження MONALEESA-7 було встановлено наявність клінічної переваги щодо застосування комбінації рибоцикліб + інгібітор ароматази + гозерелін в порівнянні з плацебо + інгібітор

²⁸ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7385843/>

ароматази + гозерелін за оцінкою PFS зі статистично значущою різницею в результаті при медіані спостереження 19,2 міс. (зниження ризику прогресування захворювання на 43% та подовження медіани PFS на 13,7 міс.). Застосування комбінації рибоцикліб + інгібітор ароматази + гозерелін в порівнянні з плацебо + інгібітор ароматази + гозерелін призводить до зниження ризику смерті на 20% та подовження медіани OS на 11 міс. без статистично значущої різниці в результаті за найдовший період спостереження (медіана – 53,5 міс.).

За результатами проведеного аналізу профілю безпеки застосування рибоциклібу за даними дослідження MONALEESA-7 з найдовшим періодом спостереження (Lu et al., 2021) уповноваженим органом було встановлено, що побічні реакції ступеня важкості 3-4 частіше виникали в групі рибоциклібу. Найпоширенішими побічними реакціями були нейтропенія, лейкопенія, гепатобіліарна токсичність, інфекції, анемія. Варто зауважити, що дані щодо профілю безпеки в дослідженні MONALEESA-7 представлені для пацієнтів, які отримували ендокринну терапію (інгібітори ароматази або тамоксифен + гозерелін), що не в повній мірі відповідає заявленій інтервенції (рибоцикліб + летрозол + гозерелін) та технології порівняння (летрозол + гозерелін). Аналіз безпеки в залежності від виду ендокринної терапії в дослідженні MONALEESA-7 не проводився.

Рибоцикліб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року** (WHO Model List of Essential Medicines)²⁹.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України рибоцикліб не включений до чинного **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів**, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 №971.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений Наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195³⁰. У зазначеному стандарті рекомендовано застосовувати інгібітори CDK 4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб) у пацієнтів з люмінальним РМЗ зі статусом ER і/або PR(+) та HER2(-) за відсутності вісцерального кризу + гормонотерапія (інгібітор ароматази або фулвестрант) у фазі пременопаузи на першій або другій лінії терапії (якщо інгібітор СКD4/6 не застосовувався раніше).

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо застосування рибоциклібу, що представлені у досьє:

1. Настанова з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології. Інвазивний рак молочної залози (NCCN Guidelines Version 5.2023 Invasive Breast Cancer. Version 5.2023, 12.05.23. NCCN Guidelines for Breast Cancer V.1.2023 – Annual on 10.28.22)³¹

²⁹ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>

³⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd_195_rak-molochnoyi-zalozy.pdf

³¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 5.2023 — December 5, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Уповноваженим органом було знайдено оновлену версію Клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) Рак молочної залози (версія 1. 2025 р.) (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 1.2025 — January 31, 2025), 2025³².

Системна терапія для ER та/або PR(+) рецидивуючого нерезектабельного (локального або регіонарного) або IV стадії захворювання (M1) HER2(-) PM3 у фазі постменопаузи або пременопаузи при застосуванні абляції або супресії яєчників

Перша лінія терапії:

Інгібітор ароматази + інгібітор CDK4/6 (рибоцикліб - категорія 1; абемацикліб, палбоцикліб).

У випадку прогресування захворювання при застосуванні ад'ювантної ендокринної терапії або при виникненні раннього рецидиву продовж 12 місяців після припинення застосування ад'ювантної ендокринної терапії рекомендовано застосовувати:

Фулвестрант + інгібітор CDK4/6 (рибоцикліб - категорія 1; абемацикліб - категорія 1; палбоцикліб).

Друга лінія терапії:

В якості другої або наступних ліній терапії використовується фулвестрант + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб, рибоцикліб), якщо інгібітор CDK4/6 попередньо не використовувався.

Еверолімус + ендокринна терапія (екземестан, фулвестрант, тамоксифен).

2. Паназіатські адаптовані клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, 12 травня 2023 р. (ESMO. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Published: May 12, 2023)³³

HR(+)/HER2(-) PM3 — рекомендації 3a-r

Ендокринна терапія є основним варіантом лікування для жінок із цим типом метастатичного PM3. Додавання інгібіторів CDK4/6 (рибоцикліб) до ендокринної терапії покращує виживаність без прогресування у пацієнтів (включно з пацієнтами азійського походження) з метастатичним PM3 у першій лінії лікування. Крім того, ендокринна терапія плюс інгібітори CDK4/6 дають подібну або кращу ефективність порівняно з хіміотерапією, таргетною терапією (або без неї) і пов'язані з меншою токсичністю. За даними рандомізованого дослідження RIGHT choice (NCT03839823) за участі жінок у пре- та перименопаузі, які раніше не отримували системної ендокринної терапії або хіміотерапію, проведеного у 13 країнах Азіатсько-Тихоокеанського регіону та Близького Сходу, свідчать про те,

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

³³ ESMO. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Published: May 12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101541>

що рибоцикліб плюс ендокринна терапія покращують ефективність лікування порівняно з комбінованою хіміотерапією за вибором лікаря.

3. 2-е узгоджене керівництво Нової Зеландії щодо поширеного раку молочної залози (ABC-NZ2), жовтень 2022 р. (2nd New Zealand Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC-NZ2). October 2022)³⁴

Інгібітор CDK4/6 у поєднанні з ендокринною терапією є стандартом лікування пацієнтів з HR(+)/HER2(-) поширеним РМЗ, оскільки суттєво покращує показники загальної виживаності, виживаності без прогресування та якості життя. Інгібітор CDK4/6 можна комбінувати з інгібіторами ароматази у пацієнтів, яким діагностований рак *de novo* або з рецидивуючим РМЗ, у першій або другій лінії терапії, а також у випадках первинної або вторинної резистентності (як визначено в рекомендаціях).

Рекомендація щодо жінок у пременопаузі та перименопаузі: інгібітор CDK4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб, абемацикліб) у поєднанні з ендокринною терапією слід застосовувати разом з агоністом ЛГ-РГ.

4. Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. 19 жовтня 2021 р. (ESMO. Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. October 19, 2021)³⁵

Лікування поширеного або метастатичного РМЗ

Застосування інгібітора CDK4/6 у поєднанні з ендокринною терапією є стандартною терапією першої лінії для пацієнтів з HR(+)/HER2(-) метастатичним РМЗ, що покращує показники виживаності без прогресування та загальної виживаності, а також показники якості життя [I, A; Оцінки ESMO-MCBS v1.1: 3–5].

5. Рекомендації щодо клінічного лікування Північної Шотландії: Рак молочної залози, схвалено 28.06.19. Лікування метастатичного захворювання (North of Scotland Clinical Management Guideline (CMG): Breast Cancer Approved 28.06.19. Treatment of Metastatic disease)³⁶

Лікування метастатичного РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-). Терапія першої лінії - інгібітор ароматази (летрозол) +/- гозерелін +/- інгібітор CDK4/6 (рибоцикліб).

Уповноваженим органом було додатково знайдені наступні міжнародні клінічні рекомендації.

1. ASCO. HR+/HER2- Метастатичний рак молочної залози. Ендокринне лікування та таргетна терапія. Рекомендації з оновлених швидких рекомендацій 2024 року (ASCO. HR - positive, HER2 - negative

³⁴ 2nd New Zealand Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC-NZ2) October 2022

https://www.breastcancerbop.org.nz/site_files/22919/upload_files/ABC-NZ2-guidelines-oct2022-digital.pdf?dl=1

³⁵ ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer A. Gennari, F. André, C.H. Barrios Open ArchivePublished:October 19, 2021 [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext#secsectitle0050](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext#secsectitle0050)

³⁶ NCA Breast Cancer Clinical Management Guideline Review Group File Reference: NCA-CMG-BRE19 Approved: June 28th , 2019 Published: July 23rd, 2019 <https://www.nhsscotlandnorth.scot/uploads/tinymce/Breast%20CMG%20FINAL%20230719.pdf>

Metastatic Breast Cancer. Endocrine treatment and targeted therapy. Recommendations from 2024 Rapid Recommendations updates), 2024³⁷

Рекомендовано застосування інгібітора CDK4/6 + інгібітор ароматази на першій лінії лікування пацієнтів з РМЗ у фазі пременопаузи. При встановленні поширеного ER(+) РМЗ у пацієнтів в фазі пременопаузи рекомендовано застосовувати супресію функції яєчників.

2. Іспанські клінічні рекомендації SEOM-GEICAM-SOLTI щодо поширеного раку молочної залози (2022) (SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY. 2023), 2023³⁸

Комбінація ендокринної терапії та інгібіторів CDK4/6 (CDK4/6i) застосовується в якості стандарту лікування першої або другої лінії ER(+)/HER2(-) поширеного РМЗ у фазі пременопаузи завдяки результатам щодо ефективності, профілю токсичності та даних про якість життя [I, A].

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію Європейського товариства з медичної онкології щодо наявності клінічної ефективності застосування рибоциклібу. За шкалою величини клінічної користі Європейського товариства з медичної онкології (ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale) рибоцикліб для лікування жінок в пременопаузі або перименопаузі з місцево поширеним (locally advanced) або метастатичним РМЗ з HR(+)/HER2(-), які попередньо отримували ендокринну терапію, за даними MONALEESA-7 фази III (NCT02278120) отримав оцінку 5 балів з 5 (значна користь)³⁹.

Отже, відповідно до вищезазначених міжнародних клінічних практичних рекомендацій рибоцикліб рекомендовано до застосування у пацієнтів з рецидивуючим нерезектабельним місцевим/регіонарним або метастатичним РМЗ з HR(+)/HER2(-) у фазі пременопаузи на першій лінії терапії + інгібітор ароматази.

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

Ефективність витрат рибоциклібу у комбінації з летрозолом та гозереліном порівняно з лише комбінацією летрозолу та гозереліну в досьє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом та гозереліном. Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” був зумовлений визначеною різницею в показниках загальної виживаності у жінок в пре- або перименопаузі із місцево поширеним (локальним або регіонарним рецидивуючим

³⁷ <https://www.guidelinecentral.com/guideline/1020448/pocket-guide/1020449/#section-anchor-3678643>

³⁸ <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03203-8>

³⁹ https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=Ribociclib

нерезектабельним) або метастатичним РМЗ із HR+/HER2-, яка досягається застосуванням рибоциклібу у комбінації з летрозолом та гозереліном порівняно із застосуванням лише комбінації летрозолу та гозереліну на етапі клінічного аналізу. Метод фармакоекономічного аналізу “витрати-корисність” як окремий вид аналізу ефективності витрат був обґрунтований визначеними в літературі показниками корисності в станах здоров’я пацієнток “без прогресування” та “прогресування” при місцево поширеному або метастатичному РМЗ.

Структура моделі фармакоекономічного аналізу передбачає три стани: “без прогресування”, “прогресування” і “смерть”. Стан “без прогресування” в моделі Маркова визначався як час від початку руху в моделі до прогресування захворювання або смерті. Після того, як пацієнт перейшов до стану “прогресування”, він не може повернутись до стану “без прогресування”. Стан “прогресування” був визначений як час від прогресування захворювання до настання смерті. Після прогресування захворювання пацієнт може залишитись у тому ж стані здоров’я або перейти у стан “смерть”. Перебування пацієнта в стані “прогресування” передбачало застосування наступної лінії терапії РМЗ, вартість якої розрахована на основі тарифу з програми медичних гарантій. Після того, як пацієнт перейшов у стан “смерть”, він залишається у ньому до кінця моделювання. У стан “смерть” в моделі включені всі пацієнтки, які померли через РМЗ і через загальні натуральні причини.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу рибоциклібу у поєднанні з ендокринною терапією із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: рибоцикліб у комбінації з летрозолом та гозереліном Компаратор: комбінація летрозолу та гозереліну Моделі переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: Дорослі жінки у пре- або перименопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR+/HER2– Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров’я (платника у сфері охорони здоров’я). Часовий горизонт моделювання становить 58 років. Початковий середній вік пацієнток в моделі був прийнятий за 43 роки на основі середнього віку хворих, включених в групу рибоциклібу у поєднанні з ендокринною терапією у дослідженні MONALEESA-7. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.

		Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження MONALEESA-7 (публікації Lu et al., 2021⁴⁰ та Tripathy et al., 2018⁴¹). Дані щодо корисності: Le et al., 2021⁴². За результатами економічної оцінки у межах 58-річного часового горизонту було отримано результат: • 4,37 LYG та 2,49 QALY для рибоциклібу у комбінації з летрозолом та гозереліном; • 3,81 LYG та 2,13 QALY для комбінації летрозолу та гозереліну. Рибоцикліб у комбінації з летрозолом та гозереліном забезпечує додаткові 0,56 LYG та 0,36 QALY порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну для дорослих жінок у пре- або перименопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR+/HER2-, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: – витрати на курс терапії лікарськими засобами при застосуванні заявленої медичної технології та компаратора; – витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу; – витрати на призначення і моніторинг терапії; – витрати на медичні послуги; – витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; – витрати на лікування подальшого прогресування хвороби. Непрямі витрати в аналіз включені не були. Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить ██████████ грн за таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 200 мг № 63, що на ██████████% нижче за задекларовану оптово-відпускну ціну, яка становить 76 022,51 грн (наказ МОЗ про декларування змін оптово-відпускну ціни на лікарські засоби від 03.04.2024 № 566). Витрати на рибоцикліб на один цикл з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10 % та ПДВ 7% становлять ██████████ грн. Вартість летрозолу та гозереліну, розрахована заявником на основі даних електронної системи публічних закупівель Prozorro. Ціна летрозолу, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 2,5 мг № 30 (ЛЕТРОМАРА®), становить 1,39 грн за одну таблетку⁴³, ціна гозереліну, капсули для п/ш введення пролонгованої дії, 3,6 мг, №1 (ЗОЛАДЕКС) – 1 241, 22 грн⁴⁴. Витрати на цикл застосування комбінації летрозолу та гозереліну з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10 % та ПДВ 7% становлять

⁴⁰ Lu Y.S., Im S.A., Colleoni M. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res. 2022 Mar 1; 28 (5): 851–859

⁴¹ Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial, The Lancet Oncology, 2018, Volume 19, Issue 7, 904–915;

⁴² Le V., Zhong L., Narsipur N. et al. Cost-effectiveness of ribociclib plus endocrine therapy versus placebo plus endocrine therapy in HR-positive, HER2-negative breast cancer. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Mar; 27 (3): 327–338.

⁴³ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-04-14-008096-a>

⁴⁴ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-03-23-012216-a>

		■■■■■ грн, а на рибоцикліб у комбінації з летрозолом та гозереліном – ■■■■■ грн. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 58 років із дисконтуванням 3%: ■■■■■ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 58 років із дисконтуванням 3%: ■■■■■ грн. Різниця витрат: ■■■■■ грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: • ■■■■■ грн/LYG, • ■■■■■ грн/QALY. Аналіз чутливості Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 20%, зміною на +/- 5 років горизонту моделювання, та зміною показників корисності в межах діапазону значень. Параметрами, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник витрат, є показники корисності та ціна рибоциклібу. При цьому ICER коливається у межах ■■■■■ від грн/QALY до ■■■■■ грн/QALY. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив стійкість результатів економічного дослідження та витратно-неефективний статус технології рибоциклібу у поєднанні з летрозолом та гозереліном порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну при лікуванні жінок у пре- або перименопаузі із місцево поширеним чи метастатичним РМЗ із HR+/HER2– в умовах системи охорони здоров'я України.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: 1. Оскільки у фармакоекономічному аналізі були оцінені побічні реакції 3 і 4 ступенів важкості, було зроблене припущення, що такі побічні реакції потребують стаціонарного лікування. 2. Для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта. 3. Ймовірність переходу зі стану «без прогресування» у стан «прогресування» визначається як різниця між одиницею та сумою ймовірностей переходу в інші стани. 4. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги. <i>У дослідженні MONALEESA-7 дійсно були пацієнти, які отримували попереднє лікування, а саме хіміотерапію, з приводу поширеного раку молочної залози, проте таке лікування було дозволено протоколом, і обмежувалося не більше, ніж однією лінією хіміотерапії. Крім того, розподіл пацієнток, які попередньо отримували хіміотерапію з приводу поширеного раку, був збалансований під час рандомізації, що мінімізує вплив на результати дослідження. Тому попереднє лікування не має значного впливу на ефективність лікування рибоциклібу, і відповідно, на</i>

		результати моделювання, через що припущення про вплив попереднього лікування на ефективність не є обґрунтованим у даному випадку. 5. Ймовірності переходів змінюються впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає кривим Каплана – Мейєра та результатам математичного моделювання. 6. За результатами математичного моделювання, починаючи з [REDACTED] циклу для групи рибоциклібу у поєднанні із комбінацією летрозолу та гозереліну та з [REDACTED] циклу для групи комбінації летрозолу з гозереліном, середні відсотки ймовірностей смертності на цикл перевищують суму середніх відсотків прогресування та смертності на цикл, що пояснюється екстремально низькою ймовірністю виживаності без прогресії пацієнтів у групах лікування рибоциклібом у поєднанні із ендокринною терапією та ендокринною терапією за клінічними даними. Отже, починаючи з вказаних циклів сума ймовірності прогресування та смертності прийнята рівною одиниці. 7. Модель не включає припинення лікування та зниження дози через токсичність ЛЗ, оскільки бракує даних з клінічного випробування. Обмеження дослідження: 1. Офіційних даних щодо вікового розподілу, менопаузального статусу та кількості хворих на РМЗ з гормональним статусом HR+/HER2– в Україні немає. Середній вік пацієнтів для моделювання був визначений на основі даних клінічного дослідження MONALEESA-7. 2. Показник HR для оцінюваної точки загальної виживаності у підгрупі пацієнтів, які лікувались рибоциклібом у поєднанні із нестероїдними інгібіторами ароматази, порівняно із лише нестероїдними інгібіторами ароматази при зрізі даних на 53,5 міс. не досяг статистичної значущості (HR 0,798; 95 % CI: 0,615–1,035), що може пояснюватись меншою кількістю вибірки у зазначеній підгрупі. При цьому показник HR для загальної виживаності в ІТТ-популяції (англ. intention-to-treat) був статистично значущим (HR 0,763; 95 % CI: 0,608–0,956). Однак при попередньо спланованій протоколом фінальній оцінці загальної виживаності з періодом спостереження 42 місяці для тієї ж підгрупи пацієнтів, які отримували інгібітор ароматази (тобто кількість пацієнтів була однаковою), показник HR для загальної виживаності був статистично значущим (HR 0,70; 95% CI 0,50–0,98). 3. В обох групах дослідження MONALEESA-7 застосовували супутнє пригнічення функції яєчників гозереліном, тому даних щодо активності інгібіторів CDK4/6 у популяції в перименопаузі за відсутності пригнічення функції яєчників бракує. Уповноважений орган зазначає, що відповідно до стандарту медичної допомоги та клінічних протоколів в Україні супресія яєчників є стандартною процедурою при лікуванні РМЗ ендокринною терапією у жінок в перименопаузі, і тому додавання інгібіторів CDK4/6 до ендокринної терапії без пригнічення функції
--	--	---

		яєчників є клінічно недоцільним. Таким чином, зазначене обмеження не впливає на обґрунтованість використаних клінічних даних у фармакоекономічному аналізі, оскільки ці дані відображають стандартну практику лікування відповідної популяції пацієнток з РМЗ. 4. Вітчизняні протоколи та настанови з лікування РМЗ не оновлюються кілька років і не можуть відображати сучасних актуальних рекомендацій з лікування РМЗ у світі. Варто зауважити, що на момент проведення державної оцінки медичної технології рибоцикліб, було затверджено та опубліковано новий стандарт медичної допомоги з лікування РМЗ від 03 лютого 2025 року, проте оновлені рекомендації відрізняються лише відсутністю деяких діагностичних тестів (наприклад, таких як аналіз крові на альбумін, сечовину та інше) порівняно із старими рекомендаціями.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну забезпечує додаткові 0,56 LYG та 0,36 QALY порівняно із застосуванням комбінації летрозолу та гозереліну. Сукупні витрати на додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну (██████████ грн) є на ██████████ грн більшими порівняно із сукупними витратами на комбінацію летрозолу та гозереліну (██████████ грн).

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при додаванні рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну для дорослих жінок у пре- або перименопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR+/HER2– порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

За даними заявника відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні застосування рибоциклібу з комбінацією летрозолу та гозереліну при місцево поширеному або метастатичному РМЗ із HR+/HER2– у жінок в пре- чи перименопаузі характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY порівняно з лише комбінацією летрозолу та гозереліну (ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, що становить 659 720,00 грн), однак забезпечує більше якісних років життя при значно більшому обсязі витрат.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴⁵.

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

⁴⁵<https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

1. Оскільки криві Каплана-Мейєра для виживаності без прогресування для субгрупи пацієнтів, які отримували нестероїдний інгібітор ароматази, в дослідженні MONALEESA-7 були відсутні, для моделювання заявником були використані криві Каплана-Мейєра для ІТТ-популяції. Проте варто зауважити, що медіана виживаності без прогресування у субгрупі пацієнтів, які отримували рибоцикліб у комбінації із нестероїдним інгібітором ароматази, становила 27,5 місяців і була довшою на 3,7 місяці, ніж у ІТТ-популяції, які отримували рибоцикліб (23,8 місяці), при цьому для групи плацебо медіана виживаності без прогресування у субгрупі пацієнтів, які отримували нестероїдний інгібітор ароматази (13,8 місяців) була довшою лише на 0,8 місяці порівняно із медіаною виживаності без прогресування для ІТТ-популяції (13 місяців). Тому використання кривих Каплана-Мейєра для виживаності без прогресування для ІТТ-популяції при моделюванні призводить до заниження додаткової ефективності та додаткових витрат при використанні інтервенції та може мати вплив на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER).

2. Для розрахунку років життя, скоригованих на якість, заявник використав показники корисності з публікації Le et al., 2021, у якій періодджерелом значень для показника корисності для стану “без прогресування” була публікація Lloyd et al., 2006⁴⁶. У зазначеній публікації збір даних стосовно показників корисності для пацієнток з метастатичним РМЗ відбувався шляхом опитування 100 представників широкої громадськості, 50% якої складали чоловіки. Проте варто зауважити, що відповідно до рекомендацій Настанови при виборі джерел вхідних даних щодо показників корисності перевага надається даним, що збиралися у пацієнтів дослідження, з яких були отримані дані щодо порівняльної клінічної ефективності, а в публікації Harbeck et al., 2020⁴⁷ зазначено, що в дослідженні MONALEESA-7 використовувався EQ-5D-5L для оцінки показників якості життя у пацієнток у пременопаузі та перименопаузі із HR+/HER2– поширеним РМЗ, тому використання показників корисності з дослідження є пріоритетним, про що уповноважений орган зазначав заявнику. Оскільки показники корисності є параметром, який має найбільший вплив на результати фармакоекономічного аналізу, використання показника корисності для стану “без прогресування” з дослідження MONALEESA-7 може мати вплив на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER).

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER). Проте, з огляду на відсутність доступу уповноваженого органу до даних щодо кривих Каплана-Мейєра для виживаності без прогресування для

⁴⁶ Health state utilities for metastatic breast cancer / A. Lloyd et al. British Journal of Cancer. 2006. Vol. 95, no. 6. P. 683–690. URL: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326>

⁴⁷ N. Harbeck et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7) Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2020. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.1177/1758835920943065>

субгрупи пацієнтів, які отримували нестероїдний інгібітор ароматази, а також до показників корисності, які ґрунтувались на даних опитувальників EQ-5D-5L із дослідження MONALEESA-7, потенційний вплив вищезазначених факторів на показник ICER можливо оцінити лише за результатами аналізу чутливості. Таким чином, витрати на рибоцикліб залишаться неефективними, а показник ICER, ймовірно, буде наближений до розрахованого заявником.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну можливе, якщо ціна на лікарський засіб рибоцикліб буде знижена не менше ніж на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну на підставі змодельованих недисконтованих витрат для лікування дорослих жінок у пре- або перименопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR+/HER2–.

Заявником було побудовано сценарій поступового щорічного 30% – 50% – 70% – 80% – 100% переходу пацієнтів на застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом та гозереліном протягом п'яти років. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість нових пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, може становити від 522 у 2024 році до 510 осіб у 2028 році.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховував когортне розподілення пацієнтів впродовж лікування рибоциклібом у комбінації з летрозолом та гозереліном та лише комбінацією летрозолу з гозереліном. Отже, змодельований аналіз дозволяє врахувати кількість пацієнток, які на початку гіпотетичного року почнуть отримувати рибоцикліб у комбінації з летрозолом та гозереліном або лише комбінацію летрозолу з гозереліном, а до закінчення першого року лікування із визначеною ймовірністю залишаться в стані «без прогресування», перейдуть до стану «прогресування» або в стан «смерть».

Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічну кількість живих та померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку. Крім того, з огляду на використання результатів моделювання в аналізі

впливу на бюджет для заявленої медичної технології та компаратора, які за результатами клінічного аналізу характеризуються різними показниками виживаності, кількість пацієнток, живих на кінець кожного року, буде відрізнятись.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують комбінацію летрозолу та гозереліну, та “новий сценарій”, який передбачає поступове додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих жінок у пре- або перименопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR+/HER2– наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	522	542	530	522	510
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію (комбінація летрозолу та гозереліну)	522	542	530	522	510
Діючий сценарій - без втручання: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати рибоцикліб у комбінації із летрозолом та гозереліном	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію (комбінація летрозолу та гозереліну)	365	271	159	104	0

Рибоцикліб показаний в комбінації з інгібітором ароматази та агоністом ЛГ-РГ для лікування жінок в пременопаузі або перименопаузі з місцево поширеним (місцево рецидивуючим) або метастатичним раком молочної залози зі статусом HR(+)/HER2(-), які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного раку молочної залози, 20.06.2025

Новий сценарій - з втручанням: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати рибоцикліб у комбінації із летрозолом та гозереліном	157	271	371	418	510
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без рибоциклібу					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з рибоциклібом					
з них - витрати на комбінацію рибоциклібу, летрозолу та гозереліну					
з них – витрати на рибоцикліб					
Додатковий вплив на бюджет рибоциклібу, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому переході нових пацієнтів на терапію рибоциклібом у комбінації з летрозолом та гозереліном, який коливається від [] грн до [] грн протягом 5 років аналізу.

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 поступовому додаванні рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн), а у наступні роки - великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у []- [] рази, залежно від року прогнозування.

Додатково уповноваженим органом було встановлено, що за умови повного переходу на застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом та гозереліном додатковий вплив на бюджет буде коливатися у межах від [] до [] грн, а вплив на бюджет щодо витрат на рибоцикліб протягом

усіх п'яти років буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] рази, залежно від року прогнозування.

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

1. 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 і, відповідно, додатковий вплив на бюджет рибоциклібу теж може бути більшим.

2. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, що можуть мати вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також можуть впливати на результати аналізу впливу на показники бюджету.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну призводить до додаткових витрат порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при поступовому переході пацієнтів на застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом та гозереліном. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ при поступовому переході буде середнім (38 – 100 млн грн) в перший рік аналізу і великим (більше 100 млн грн) в наступні роки аналізу, та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] рази, залежно від року прогнозування.

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

Клінічна ефективність, безпека та економічна доцільність застосування рибоциклібу в комбінації з ендокринною терапією (летрозол + гозерелін) у досьє представлена порівняно з ендокринною терапією (летрозол + гозерелін). Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та коректним.

Результати щодо наявності переваг ефективності комбінації рибоцикліб + летрозол + гозерелін в порівнянні з летрозолом + гозерелін представлені за даними міжнародного рандомізованого плацебо контрольованого дослідження фази III з подвійним засліпленням MONALEESA-7 (Tripathy et al., 2018 та Lu et al., 2021) для пацієнтів з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним) раком молочної залози зі статусом HR(+)/HER2(-) у фазі пременопаузи або перименопаузи. За даними дослідження MONALEESA-7 встановлено наявність клінічної переваги застосування рибоциклібу за оцінкою:

- PFS (HR 0,57; 95% CI: 0,44-0,74); медіана PFS становила 27,5 міс. в групі рибоцикліб + нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін проти 13,8 міс. в групі плацебо + нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін за даними *Tripathy et al., 2018* зі статистично значущою різницею в результаті (медіана спостереження 19,2 міс.);

- OS (HR 0,798; 95% CI 0,615–1,035); медіана OS становила 58,7 міс. в групі рибоцикліб + нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін проти 47,7 міс. в групі плацебо + нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін за даними *Lu et al., 2021* без статистично значущої різниці в результаті (медіана спостереження 53,5 міс.).

Аналіз профілю безпеки щодо застосування рибоциклібу представлено заявником за даними публікації *Lu et al., 2021* з найдовшим періодом спостереження дослідження MONALEESA-7, що є коректним. Заявником було встановлено, що найчастішими побічними реакціями були нейтропенія та лейкопенія, які частіше зустрічались в групі рибоциклібу. За даними аналізу періодичного звіту з оцінки переваг і ризику застосування рибоциклібу, встановлено, що загальний профіль користі та ризику рибоциклібу залишається сприятливим.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі рибоцикліб є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Проте, варто зауважити, що потреба може бути більшою, враховуючи значну кількість пацієнток з РМЗ, які перебувають на обліку. Невизначеність стосовно кількості пацієнтів, які можуть потребувати застосування досліджуваної інтервенції, пов'язана з обмеженістю статистичних даних щодо пацієнтів із локальним або регіонарним нерезектабельним рецидивом, а також із неврахуванням показника прогресування захворювання у пацієнтів із III стадією раку молочної залози.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить [REDACTED] грн на один додатково набутий LYG та [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY, що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну можливе, якщо ціна на лікарський засіб рибоцикліб буде знижена не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової

пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що додавання рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну є більш витратним порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при поступовому переході нових пацієнтів на терапію рибоциклібом у комбінації з летрозолом та гозереліном коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу. 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 поступовому додаванні рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн), а у наступні роки - великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] рази, залежно від року прогнозування. Проте враховуючи, що заявником представлено орієнтовно мінімальну кількість пацієнтів з досліджуваною нозологією, реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою, а відповідно може збільшитись і вплив на бюджет. Також частки поступового впровадження заявленої медичної технології та, відповідно, швидкість її впровадження є варіабельними показниками, тому при збільшенні швидкості впровадження рибоциклібу, додатковий вплив на бюджет буде більшим.

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 КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу КІСКАЛІ – рибоцикліб (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг, по 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці; по 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці; РП UA/18205/01/01, термін дії з 20.07.2020 до 20.07.2025 та РП UA/18157/01/01, термін дії з 19.08.2020 по 19.08.2025), запропонованого в комбінації з інгібітором ароматази та агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГ-РГ) для лікування жінок в пременопаузі або перименопаузі з місцево поширеним або

метастатичним РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію, щодо можливості включення ЛЗ 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 та онкогематологічних хворих” у тому числі, шляхом укладення договорів керованого доступу.

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 рибоциклібу в комбінації з інгібітором ароматази та агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГ-РГ) для лікування жінок в перименопаузі або пременопаузі з місцево поширеним або метастатичним РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-), 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 (результативність):

Клінічна ефективність застосування рибоциклібу у комбінації з ендокринною терапією (летрозол + гозерелін) для лікування хворих з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним) РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) у фазі перименопаузи або пременопаузи вивчалась за даними міжнародного рандомізованого плацебо контрольованого дослідження фази III з подвійним засліпленням MONALEESA-7 (публікації *Tripathy et al., 2018* та *Lu et al., 2021*). Вибір комбінації плацебо, летрозолу та гозереліну в якості технології порівняння є коректним та відповідає найбільш поширеній реальній клінічній практиці. Дослідження MONALEESA-7 актуальне, відповідає заявленій меті, включає цільову популяцію хворих. За результатами MONALEESA-7 заявлена інтервенція продемонструвала вищу клінічну ефективність у порівнянні з компаратором як за первинною (PFS), так і за вторинною кінцевими точками (OS):

- PFS (HR 0,57; 95% CI: 0,44-0,74); медіана PFS становила 27,5 міс. в групі рибоцикліб + нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін проти 13,8 міс. в групі плацебо + нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін зі статистично значущою різницею в результаті (медіана спостереження 19,2 міс.);

- OS (HR 0,798; 95% CI 0,615–1,035); медіана OS становила 58,7 міс. в групі рибоцикліб + нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін проти 47,7 міс. в групі плацебо + нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол або анастрозол) + гозерелін без статистично значущої різниці в результаті (медіана спостереження 53,5 міс.).

Для підгрупи пацієнтів, які отримували інгібітори ароматази, додаткове застосування рибоциклібу призводить до зниження ризику смерті на 30% зі статистично значущою різницею в результаті (HR 0,70; 95% CI 0,50-0,98); медіана OS в групі рибоциклібу не була досягнута проти 40,7 міс. в групі плацебо). Клінічна перевага при застосуванні рибоциклібу зберігається після фінального аналізу загальної виживаності у підгрупі пацієнтів, які отримували інгібітор ароматази, та призводить до зниження ризику смерті на 20% та подовження медіани OS на 11 місяців в порівнянні з плацебо (HR 0,80; 95% CI 0,62-1,04; у групі рибоциклібу медіана OS 58,7 міс. проти 47,7 міс. у групі плацебо).

Також проаналізовані профільні протоколи та настанови і визначено, що рибоцикліб рекомендований до застосування за заявленим показанням у:

- стандарті медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджену Наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195;

- Клінічних практичних рекомендаціях Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) Рак молочної залози (версія 1. 2025 р.) (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 1.2025 — January 31, 2025), 2025;

- Паназіатських адаптованих клінічних практичних рекомендаціях ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, 12 травня 2023 р. (ESMO. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Published: May 12, 2023);

- Клінічних практичних рекомендаціях ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. 19 жовтня 2021 р. (ESMO. Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. October 19, 2021);

- Іспанських клінічних рекомендаціях SEOM-GEICAM-SOLTI щодо поширеного раку молочної залози (2022) (SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY. 2023), 2023 та ін.

За шкалою величини клінічної користі Європейського товариства з медичної онкології (ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale) рибоцикліб для лікування жінок в пременопаузі або перименопаузі з місцево поширеним (locally advanced) або метастатичним РМЗ з HR(+)/HER2(-), які попередньо отримували ендокринну терапію, за даними MONALEESA-7 фази III (NCT02278120) отримав оцінку 5 балів з 5 (значна користь).

Безпечність:

Профіль безпеки заявленої інтервенції в досьє представлено за даними дослідження MONALEESA-7 у публікації *Lu et al., 2021* з найдовшим періодом спостереження, що є коректним. За побічними реакціями 3-4 ступеня тяжкості у групі рибоцикліб + ендокринна терапія + гозерелін достовірно частіше реєстрували нейтропенію (рибоцикліб - 65%, плацебо - 6%) та гепатобіліарну токсичність (рибоцикліб - 12%, плацебо - 7%). За загальною кількістю та за

іншими тяжкими побічними реакціями, у т.ч., такими, що призвели до припинення лікування, результати співставні з групою компаратора. Аналіз періодичного звіту з 13.03.2022 по 13.03.2023 р. про оцінку переваг і ризику застосування рибоциклібу (PSUR) показав, що загальний профіль користі та ризику рибоциклібу залишається сприятливим.

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:

Ефективність витрат на заявлену інтервенцію порівняно з компаратором в досьє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), що ґрунтується на результатах дослідження MONALEESA-7. Згідно фармакоекономічної моделі заявника, значення ICER при додаванні рибоциклібу до комбінації летрозолу та гозереліну для дорослих жінок у пре- або перименопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-) статусом порівняно із комбінацією летрозолу та гозереліну становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, застосування заявленої інтервенції характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY (ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, що становить 659 720,00 грн) та залишається таким з урахуванням факторів, що мають вплив на результат аналізу ефективності витрат. Зауважимо, що для досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні необхідно знизити ціну на лікарський засіб рибоцикліб не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

Аналіз впливу на показники бюджету показав, що при поступовому переході нових пацієнтів на терапію рибоциклібом у комбінації з летрозолом та гозереліном, додатковий вплив на бюджет у перший рік буде середнім (від 38 млн грн до 100 млн грн), а у наступні роки - великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████████-█████████ рази, залежно від року прогнозування. Варто зазначити, що реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою, ніж вказана заявником, та відповідно, може збільшитись і вплив на бюджет.

Якість доказових даних:

Методологічну якість дослідження MONALEESA-7 (рандомізоване, подвійно засліплене, плацебо-контрольоване, клінічне дослідження III фази), за результатами якого вивчали клінічну ефективність та безпеку застосування заявленої інтервенції, оцінено як високу.

Організаційні критерії

Пріоритетність захворювання, для терапії якого призначений препарат КІСКАЛІ, обґрунтовується наступним:

- злоякісні новоутворення молочної залози посідають перше місце у структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення в Україні; на тепер жінки віком до 40 років хворіють у 2 рази частіше, ніж 30 років тому;

- однією із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року визначено зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, третина з яких є онкологічними, що регламентується чинними нормативно-правовими документами і в Україні.

На ринку України генеричні лікарські засоби рибоциклібу відсутні. Рибоцикліб не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines).

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

За статистикою ВООЗ, РМЗ є найбільш поширеним видом серед усіх онкологічних захворювань у жінок. В Україні про РМЗ щорічно вперше дізнається 16,5 тис. жінок, станом на 2022 кількість жінок, хворих на РМЗ, які перебувають на обліку становить 167 848. За даними досьє цільовою популяцією є жінки в пре- або перименопаузі (віком 18-54 років) з місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-), які попередньо отримували або не отримували ендокринну терапію. Варто зауважити, що у реєстрах не виділена окремо саме ця категорія хворих, тому розрахунок потреби ускладнений, а визначена заявником кількість пацієнток з РМЗ, які потребуватимуть заявленого втручання (з 522 у 2024 році до 510 у 2028 році), може бути більшою.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров’я на 2023-2025 роки” та 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”, онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров’я на 2023-2025 роки.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України”, що відбулось 12.06.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних національних та міжнародних клінічних настанов і протоколів, вище наведені результати оцінки клінічної ефективності, безпеки, які базуються на доказових даних високої якості, а також, беручи до уваги поширеність РМЗ в Україні, рекомендовано включити КІСКАЛІ (рибоцикліб) за показанням для лікування жінок в пременопаузі або

перименопаузі з місцево поширеним або метастатичним РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію 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 та онкогематологічних хворих”. З огляду на результати оцінки ефективності витрат та впливу на бюджет при переході на заявлену інтервенцію, рекомендуємо розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договорів керованого доступу відповідно до Порядку укладання, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №61 від 27.01.2021.

5. Інформація щодо строку дії звіту з рекомендаціями.

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