

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
трастузумаб дерукстекан

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: 09.02.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 09.02.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЕНХЕРТУ – порошок для концентрату для розчину для інфузій, 100 мг, стерильний ліофілізований порошок для концентрату для розчину для інфузій для одноразового використання у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою з обжимною кришкою “flip-off crimp cap”; по 1 флакону в картонній коробці;

РП UA/20895/01/01 термін дії з 27.06.2025 по 27.06.2030.

Виробник – Даїчі Санкіо Європ ГмбХ/Daiichi Sankyo Europe GmbH. (вторинне пакування, маркування та випуск серії (сертифікація) готового лікарського засобу), Німеччина.

Заявник – АСТРАЗЕНЕКА ЮК ЛІМІТЕД, Велика Британія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЕНХЕРТУ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

trastuzumab deruxtecan

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

діюча речовина: трастузумаб дерукстекан (trastuzumab deruxtecan); 1 флакон зі стерильним ліофілізованим порошком для концентрату для розчину для інфузій містить 107 мг трастузумабу дерукстекану, що відповідає номінальній кількості 100 мг у 5 мл відновленого розчину; після відновлення, 1 флакон об'ємом 5 мл містить 20 мг/мл трастузумабу дерукстекану (див. розділ “Спосіб застосування та дози”);

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%E5%ED%F5%E5%F0%F2%F3>

допоміжні речовини: сахароза, L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, полісорбат 80.

5) форма випуску:

порошок для концентрату для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікарський засіб Енхерту призначений для внутрішньовенного введення. Приготування концентрату, приготування розчину для інфузій та введення цього лікарського засобу шляхом внутрішньовенної інфузії має здійснювати медичний працівник. Лікарський засіб Енхерту не можна вводити внутрішньовенно струминно або болюсно.

Введення:

- якщо приготовлений розчин для інфузій зберігався в холодильнику (при температурі від 2 до 8 °C), перед введенням рекомендується довести розчин до кімнатної температури в захищеному від дії світла місці;

- лікарський засіб Енхерту слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії лише з використанням вбудованого фільтра (0,20 або 0,22 мкм) з поліетилсульфону (ПЕС) або полісульфону (ПС);

- початкову дозу слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 90 хвилин. Якщо попередня інфузія добре переносилася, тривалість подальших інфузій лікарського засобу Енхерту може становити 30 хвилин. Лікарський засіб не можна вводити внутрішньовенно струминно або болюсно;

- необхідно накрити пакет для інфузій для захисту від дії світла;

- не можна змішувати Енхерту з іншими лікарськими засобами, а також не слід вводити інші лікарські засоби через ту саму систему для внутрішньовенних інфузій.

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

ЕНХЕРТУ – порошок для концентрату для розчину для інфузій, 100 мг, стерильний ліофілізований порошок для концентрату для розчину для інфузій для одноразового використання у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою з обжимною кришкою “flip-off crimp cap”; по 1 флакону в картонній коробці; РП UA/20895/01/01 термін дії з 27.06.2025 по 27.06.2030.

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

ЕНХЕРТУ є кон'югатом антитіла до HER2 рецептора з лікарським засобом. Антитіло являє собою гуманізований IgG1 до рецептора HER2, який зв'язаний з дерукстеканом, інгібітором топоізомерази I (DXd), за допомогою розщеплюваного лінкера, на основі тетрапептиду. У плазмі крові кон'югат залишається стабільним. Функція частини антитіла полягає у зв'язуванні з HER2, що експресується на поверхні певних пухлинних клітин. Після зв'язування з рецепторами на пухлинних клітинах трастузумаб дерукстекан піддається інтерналізації та внутрішньоклітинному розщепленню лінкера лізосомальними ферментами, які активуються в пухлинних клітинах. Після вивільнення проникаючий через мембрану DXd спричиняє пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та апоптоз клітин пухлини. DXd, похідна екзатекану, приблизно в 10 разів ефективніший за SN-38, активний метаболіт

іринотекану.

Дослідження *in vitro* показують, що частина антитіла трастузумабу дерукстекану, яка має ту саму амінокислотну послідовність, що і трастузумаб, також зв'язується з FcγRIIIa та компонентом C1q. Антитіло опосередковує антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC) у клітинах раку молочної залози людини, які надлишково експресують HER2. Крім того, антитіло пригнічує передачу сигналів через шлях фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3-K) у клітинах раку молочної залози людини, які надлишково експресують HER2.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори HER2 (рецептори епідермального фактора росту людини типу 2). Код АТХ L01FD04.

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

Монотерапія лікарським засобом ЕНХЕРТУ показана для лікування дорослих пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів.

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

Рак молочної залози

HER2-позитивний рак молочної залози

Монотерапія лікарським засобом ЕНХЕРТУ показана для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів.

Рак молочної залози з низьким рівнем експресії HER2

Монотерапія препаратом ЕНХЕРТУ показана для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним раком молочної залози із низьким рівнем експресії HER2, які раніше отримували хіміотерапію при метастатичному захворюванні або у яких розвинувся рецидив під час або впродовж 6 місяців після завершення ад'ювантної хіміотерапії.

Недрібноклітинний рак легень (далі – НДКРЛ)

Монотерапія лікарським засобом ЕНХЕРТУ показана для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, у пухлинах яких наявна активуюча мутація HER2 (ERBB2) і яким потрібна системна терапія після хіміотерапії на основі препаратів платини з імунотерапією чи без неї.

Рак шлунка

Монотерапія препаратом ЕНХЕРТУ показана для лікування дорослих пацієнтів з поширеною HER2-позитивною аденокарциномою шлунка або стравохідно-шлункового переходу, які раніше отримували терапію на основі трастузумабу.

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

У досьє зазначено, що онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я в Україні відповідно до наказу МОЗ України від 30 грудня 2025 р. №1976 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки”².

Також відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”³, онкозахворювання – один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я. Постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26 липня 2018 року № 530-р, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень⁴.

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):

Згідно з даними ВООЗ, рак молочної залози (далі – РМЗ) є одним з найпоширеніших видів раку в усьому світі. У 2022 році було діагностовано понад 2,3 мільйонів нових випадків даного захворювання⁵.

Відповідно до Стандарту медичної допомоги “Рак молочної залози”, затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 195 від 03.02.2025 року⁶ (далі – Стандарт), РМЗ може бути запідозрений на підставі скарг пацієнта, при обстеженні молочних залоз пальпаторно, при проведенні мамографії (під час проведення обов'язкових скринінгових програм РМЗ) та ультрасонографічного дослідження.

Для визначення стратегії лікування проводять всебічне обстеження пацієнта для правильного встановлення ознак злоякісного пухлинного росту, стадії захворювання, огляд лікаря-онколога, лікаря з променевої терапії та інших фахівців за необхідності⁷.

Рак молочної залози поділяють на кілька підтипів, які класифікуються на основі біомаркерів, що допомагає визначити характер пухлини, її прогресування та відповідь на лікування. Основні підтипи РМЗ на основі біомаркерів наведені у таблиці 1.

² https://moz.gov.ua/storage/uploads/f33193b4-9a71-4a82-bfbb-92032a717f91/dn_1967_30122025_dod.pdf

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/730-2024-%D1%80#Text>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#Text>

⁵ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

⁶ https://moz.gov.ua/storage/uploads/5cfe436a-564a-4369-a846-139ee6d74533/dn_195_03022025_dod.pdf

⁷ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd_195_rak-molochnoyi-zalozy.pdf

Таблиця 1. Основні підтипи РМЗ на основі біомаркерів

Біомаркер	Опис
Позитивний результат на естрогенові рецептори (ER+)	Це найпоширеніший підтип РМЗ. Пухлини з ER-позитивним статусом зазвичай чутливі до гормональної терапії (тамоксифен чи інгібітори ароматази)
Позитивний результат на HER2/neu (HER2+), який може бути підтверджений за допомогою імуногістохімії або FISH (флуоресцентна гібридизація in situ)	HER2-позитивні пухлини часто агресивні, але їх можна лікувати таргетними терапіями (трастузумаб (Herceptin) і пертузумаб) ⁸

Рак молочної залози займає перше місце в структурі захворюваності і смертності жінок в економічно розвинених країнах. Захворюваність на РМЗ в Європі на рік становить 50-105, а смертність – 21,5 випадків на 100 тисяч жіночого населення. Згідно з даними глобальної обсерваторії з питань раку (Global Cancer Observatory, GLOBOCAN) у 2018 році приблизно у 2,1 млн жінок було діагностовано РМЗ, що становить 11,6% загальної кількості злоякісних новоутворень. Це свідчить про те, що серед жінок зі злоякісними пухлинами у кожної четвертої виявляють РМЗ і Україна не є винятком⁹.

Визначеною **цільовою популяцією** у досьє є дорослі пацієнти із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів. Заявник зазначає, що трастузумаб дерукстекан може застосовуватись як при активних метастазах в головний мозок, так і в разі їх відсутності або стабільних метастазах в головний мозок. Отже, цільова популяція, визначена у досьє, не залежить від статусу метастазів у головний мозок.

Метою лікування метастатичного та неоперабельного РМЗ є продовження виживаності та збереження якості життя. Системне комплексне лікування залишається кращим варіантом, а хірургічне втручання використовують лише для паліативної терапії в окремих пацієнтів із метастазами.

В досьє зазначено, що в Україні існує 2 офіційних джерела, які публікують дані щодо захворюваності пацієнтів з діагнозом РМЗ: Національний канцер-реєстр України (далі – НКРУ)¹⁰ і Центр медичної статистики МОЗ України¹¹.

На основі даних Звіту про захворювання на злоякісні новоутворення (Форма № 7) Центру громадського здоров'я МОЗ України, а саме, даних щодо захворюваності на РМЗ за 2014-2023 роки, заявником був проведений регресійний аналіз та побудований прогноз кількості пацієнток на період 2024-2030 роки. Згідно з розрахунками в досьє, прогнозована захворюваність становитиме 11966 пацієнток у 2026 році, 11755 пацієнток у 2027, 11545 пацієнток у 2028, 11334 пацієнток у 2029 та 11124 пацієнток у 2030 році. Аналіз заявником даних НКРУ за той самий період (2014-2023 роки) свідчить, що 12,3-

⁸ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10186487/pdf/main.pdf>

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645841/>

¹⁰ <http://www.ncru.inf.ua/>

¹¹ <https://moz.gov.ua/uk/centr-medichnoi-statistiki-moz-ukraini>

17,7% вперше виявлених випадків РМЗ припадає на стадію ІІІ; а 7,2-12% – на стадію ІV. В той же час 35% пацієнток зі стадією ІІІ мають нерезектабельний РМЗ¹². Враховуючи ці епідеміологічні показники та поширеність у пацієнтів України фенотипу HER2+ РМЗ на рівні 14% (публікація Hlovatska, 2022¹³), розрахунковий показник щорічної кількості пацієнток із вперше діагнованим нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ становитиме 246 осіб у 2026 році, 242 – у 2027, 237 – у 2028, 233 – у 2029 та 229 – у 2030 році, що, за судженнями заявника, підтверджує актуальність потреби у терапевтичних рішеннях для цієї когорти пацієнтів.

Також при оцінці потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником було враховано те, що за даними НКРУ частка пацієнтів із РМЗ, охоплених лікуванням, становить у середньому 83,6%, а частка пацієнтів, у яких діагноз підтверджений гістологічно, що є обов'язковим для лікування HER2+ РМЗ, складає у середньому 86,4%. Показник 1-річної виживаності при лікуванні РМЗ із застосуванням трастузумабу разом із хіміотерапією у першій лінії терапії (відповідно до Стандарту) становить 79%¹⁴, ґрунтуючись на цих даних, заявник припускає, що 79% пацієнток із числа тих, кому вперше в поточному році встановлено діагноз “нерезектабельний або метастатичний HER2+ РМЗ”, відповідно, будуть в подальшому отримувати другу лінію терапії.

В досьє зазначено, що оскільки трастузумаб дерукстекан довів свою ефективність у пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2- препаратів¹⁵, що відповідає інструкції для медичного застосування, то заявлений лікарський засіб можна застосовувати в другій, третій або наступних лініях терапії. Заявник зазначає, що для уникнення заниження потенційної кількості пацієнтів в умовах системи охорони здоров'я України, розрахунок потреби в лікарському засобі трастузумаб дерукстекан в досьє наведений саме для другої лінії терапії нерезектабельного або метастатичного HER2+ РМЗ.

Додатково заявник зауважує, що в розрахунку потреби системи охорони здоров'я в лікарському засобі трастузумаб дерукстекан, показник поширеності нерезектабельного або метастатичного HER2+ РМЗ не врахований, оскільки час до прогресування захворювання на фоні застосування терапії першої лінії, тобто потенційного використання трастузумабу дерукстекану у другій лінії нерезектабельного або метастатичного HER2+ РМЗ, становить менше одного року^{16,17}.

Таким чином, розрахована в досьє потенційна кількість дорослих пацієнток із нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, становитиме 140 осіб у 2026 році, 138 – у 2027, 135 – у 2028, 133 – у 2029 та 131 – у 2030 році.

Під час проведення експертизи уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

¹² <https://www.techscience.com/oncologie/v24n4/51031/html>

¹³ <https://www.researchgate.net/publication/367798862>

¹⁴ [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526-8209\(11\)70839-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526-8209(11)70839-4)

¹⁵ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2115022?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/>

¹⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15911866/>

В основу розрахунків було взято кількість нових діагностованих випадків нерезектабельного або метастатичного РМЗ (тобто показник захворюваності), частку (14%) пацієнтів з HER2+ статусом РМЗ та припущення заявника, що 79% пацієнток із числа тих, кому вперше в поточному році встановлено даний діагноз, будуть в подальшому отримувати другу лінію терапії.

Уповноваженим органом було надіслано листи до закладів охорони здоров'я України для отримання інформації з реальної клінічної практики, зокрема щодо частки пацієнток з РМЗ, що мають HER2+ статус; а також щодо частки пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які після першої лінії анти-HER2-терапії потребують старту 2-ї лінії терапії. Результати проведеного опитування представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати опитування закладів охорони здоров'я України

Заклад охорони здоров'я	HER2+ статус РМЗ	Нерезектабельна або метастатична стадія РМЗ	Необхідність старту 2-ї лінії терапії
КНП Львівської обласної ради "Львівський регіональний онкологічний лікувально-діагностичний центр"	15-20%	15-20%	90%
КНП "Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради"	15-20%	15-20%	80-85%
КНП "Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради"	18-20%	18%	65%

Відповідно до даних, отриманих від клінічних фахівців, поширеність HER2+ статусу (15-20%) є децю вищою за показник, врахований заявником (14%). Близько 15-20% пацієнтів на момент встановлення діагнозу вже мають запущені стадії захворювання – нерезектабельний або метастатичний РМЗ. У значної частини пацієнтів (від 65% до 90%, в середньому близько 80%) захворювання прогресуватиме після першої лінії та потребуватиме подальшого лікування, проте не можна стверджувати, що прогресування в усіх 80% відбудеться протягом року.

Також варто зазначити, що заявником представлено розрахунок потреби в лікарському засобі трастузумаб дерукстекан з орієнтацією на пацієнтів, які потребують другої лінії терапії. Такий підхід, на думку заявника, дозволяє уникнути заниження потенційної кількості пацієнтів в умовах системи охорони здоров'я України. Однак, зауважуємо, що цільова популяція включає пацієнтів, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2-препаратів, тобто потребують застосування заявленого лікарського засобу не тільки на другій лінії терапії, а і на наступних лініях. Тому, пацієнти, які потребують третю чи четверту лінію не враховані при розрахунку потреби, що призводить до заниження оцінки кількості пацієнтів.

Таким чином, верифікація даних, проведена уповноваженим органом,

свідчить, що розрахунки заявника є консервативними, а реальна потреба системи охорони здоров'я України в заявленому лікарському засобі може бути вищою за прогнозовану.

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

Відповідно до інформації в дос'є щодо заявленого лікарського засобу вивчались:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти з неоперабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримували одну або більше схем лікування анти-HER2 препаратами;

Втручання (I, intervention) – трастузумаб дерукстекан у якості монотерапії (5,4 мг/кг у формі внутрішньовенної інфузії 1 раз на 3 тижні, 21-денний цикл);

Компаратор (C, comparator) – трастузумаб (2 мг/кг 1 раз на 3 тижні) + капецитабін (по 1250 мг/м² двічі на добу впродовж 2 тижнів з подальшою тижневою перервою);

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

При обґрунтуванні вибору компаратора, а саме схеми трастузумаб + капецитабін, заявником зазначено наступне:

- наявність трастузумабу та капецитабіну в Національному переліку основних лікарських засобів у групі 2 “Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби» класу VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби”¹⁸;

- наявність трастузумабу та капецитабіну в 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, напрям “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих”¹⁹;

- наявність рекомендацій щодо застосування комбінації трастузумаб + капецитабін в лікуванні HER2+ МРМЗ у другій, третій і наступних лініях терапії у Стандарті медичної допомоги “Рак молочної залози” 2025 р.²⁰;

- консультації з клінічними фахівцями з приводу лікування HER2+ метастатичного РМЗ в Україні;

- рекомендації щодо застосування комбінації трастузумаб + капецитабін в лікуванні HER2+ метастатичного РМЗ у міжнародних клінічних рекомендаціях, зокрема в рекомендаціях NCCN (2025) “Інвазивний рак молочної залози» в розділі “Схеми системної терапії рецидивуючого неоперабельного (локального або регіонарного) або IV стадії (M1) РМЗ”²¹.

- фактичні закупівлі трастузумабу і капецитабіну на електронній платформі публічних закупівель Prozorro ДП “Медичні закупівлі України” у 2024 р.²²

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору заявником

¹⁸ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text>

¹⁹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF>

²⁰ https://moz.gov.ua/storage/uploads/5cfe436a-564a-4369-a846-139ee6d74533/dn_195_03022025_dod.pdf

²¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

²² <https://zakupivli.pro/gov/company/42574629>

компаратора відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42- 9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова) та зазначено наступне.

Уповноважений орган підтверджує, що трастузумаб та капецитабін включені до:

- Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333;
- 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, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. №216;
- Стандарту медичної допомоги “Рак молочної залози” 2025 року з рекомендацією застосування на другій та третій лінії терапії пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним РМЗ, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів.

Згідно з отриманою інформацією від клінічних фахівців (зокрема від КНП Львівської обласної ради “Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр”, КНП “Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради”, КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради”), схема терапії трастузумаб + капецитабін є найбільш часто призначуваною в реальній клінічній практиці України схемою, що забезпечуються за кошти державного бюджету для пацієнтів з неоперабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримували одну або більше схем лікування анти-HER2 препаратами незалежно від статусу метастазів у головний мозок.

Таким чином, на підставі результатів верифікації аргументів заявника, що відповідають вимогам Настанови, та даних від клінічних фахівців уповноважений орган підтверджує релевантність вибору компаратора для визначеної цільової популяції.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє.

Заявником було проведено пошук прямих порівняльних досліджень застосування трастузумабу дерукстекану порівняно із трастузумабом у комбінації з капецитабіном у дорослих пацієнтів з неоперабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримували одну чи більше схем лікування анти-HER2 препаратами, за результатами якого не було знайдено прямих порівняльних досліджень, які б відповідали сфері дослідження за принципом PICO.

За результатами пошуку вторинних джерел інформації було відібрано систематичний огляд з мережевим метааналізом Ciarroni A., Bardach A., Colaci C. et al. Trastuzumab-emtansine versus other anti-HER2 regimens in early or unresectable or metastatic HER-2 positive breast cancer: systematic review and network meta-analysis. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024 May 27; 41 (1): 7–18 (далі – **Ciarroni et al., 2024**)²³.

Метою систематичного огляду з мережевим метааналізом Ciarroni et al., 2024 була оцінка ефективності та безпеки трастузумабу емтанзину у порівнянні з

²³ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11152244>

іншими анти-HER2-терапіями у пацієнтів з HER2+ нерезектабельним місцевопоширеним або метастатичним РМЗ, які проходили лікування з використанням трастузумабу та таксанів. В досьє зазначено, що оскільки даних прямого порівняння між трастузумабом дерукстеканом і трастузумабом у комбінації з капецитабіном не знайдено, а публікація *Ciarproni et al., 2024* містить результати непрямого порівняння клінічної ефективності між трастузумабом дерукстеканом та схемою трастузумаб+капецитабін, то використання даного мережевого метааналізу, за свідченнями заявника, є релевантним підходом для оцінки порівняльної клінічної ефективності і токсичності заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора.

До систематичного огляду *Ciarproni et al., 2024* було включено 23 рандомізовані контрольовані дослідження та 41 звіт за участі 6737 осіб (діапазон медіани віку становив 48-60 років). Автори систематичного огляду оцінили ризик упередженості включених досліджень, використовуючи Кокранівський інструмент оцінки ризику упередженості версії 2 (RoB 2), описаний у Кокранівському посібнику для систематичних оглядів втручань (*Higgins, 2019*)²⁴. За результатами оцінки автори дійшли висновку, що близько половини досліджень, включених до метааналізу, були віднесені до категорії "із певними застереженнями", тобто мали помірний ризик упередженості, тоді як 35% досліджень характеризувалися високим ризиком упередженості (англ. high risk of bias).

Порівняння трастузумабу дерукстекану з визначеним компаратором було побудовано за допомогою мережевого метааналізу. Зіставлення через мережу дало можливість зробити непряме порівняння шляхом послідовного поєднання результатів через проміжні ланки (спільні вузли мережі): від трастузумабу дерукстекану через трастузумаб емтанзин та комбінацію лапатиніб + капецитабін до визначеного компаратора (трастузумаб+капецитабін).

У досьє зазначено РКД, у яких вивчалася ефективність окремо заявленого лікарського засобу та компаратора, та які були включені до систематичного огляду з мережевим метааналізом *Ciarproni et al., 2024*:

- для трастузумабу дерукстекану – дослідження DESTINY-Breast03 (NCT03529110²⁵) з медіаною спостереження 16,2 місяців (публікація *Cortés et al., 2022*);

- для схеми трастузумаб+капецитабін – дослідження GBG 26/BIG 3-05²⁶ (публікація *von Minckwitz et al., 2009*), ELTOP (публікація *Takano et al., 2018*)²⁷ та дослідження PHEREXA (публікація *Urruticoechea et al., 2017*)²⁸.

Для кожного з досліджуваних результатів був проведений мережевий метааналіз з використанням моделі випадкових ефектів. Для оцінки ефективності щодо показників OS та PFS як міру ефекту використовували відношення ризиків (англ. hazard ratio, HR). У випадках, коли показник HR був відсутній, для його оцінки використовувалися дані з таблиць ризиків та кривих Каплана-Мейєра.

Заявник провів оцінку методологічної якості відібраного систематичного огляду з метааналізом (*Ciarproni et al., 2024*) за інструментом для оцінки якості

²⁴ <https://dariososafoula.wordpress.com/wp-content/uploads/2017/01/cochrane-handbook-for-systematic-reviews-of-interventions-2019-1.pdf>

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529110>

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289619/>

²⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29698927/>

²⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437161/>

систематичних оглядів AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews²⁹). На основі проведеної оцінки заявником встановлено помірну (англ. moderate) методологічну якість.

За результатами непрямого порівняльного аналізу ефективності трастузумабу дерукстекану та комбінації трастузумаб+капецитабін (публікація *Ciarroni et al., 2024*) у досьє наведено показники виживаності без прогресування (PFS): HR 0,18 (95 % CI: 0,12 - 0,28), а також загальної виживаності (OS): HR 0,5 (95% CI, 0,14 - 1,71). Відповідно до висновків заявника, трастузумаб дерукстекан мав статистично значущу перевагу порівняно із комбінацією трастузумаб + капецитабін за показником PFS у пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримували схеми терапії, що включали трастузумаб і таксани. Також заявником зазначено, що згідно публікації *Ciarroni et al., 2024* не виявлено статистично значущих відмінностей між будь-яким із методів лікування за показником OS для досліджуваної популяції.

Заявник зазначає, що у мережевому метааналізі *Ciarroni et al., 2024* ефективність трастузумабу дерукстекану у пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів базувалася на даних дослідження DESTINY-Breast03 з медіаною спостереження для трастузумабу дерукстекану 16,2 місяці (публікація *Cortés et al., 2022*³⁰). Проте на момент подання заявником досьє опубліковані результати того ж дослідження з тривалішою медіаною спостереження для заявленого лікарського засобу (43 місяці) у публікації *Cortés et al., 2024*³¹.

У зв'язку з цим, заявник самостійно провів коригування показників ефективності (HR) непрямого порівняння заявленого лікарського засобу з комбінацією трастузумаб + капецитабін, отримані в метааналізі *Ciarroni et al., 2024*, з урахуванням останнього зрізу даних в дослідженні DESTINY-Breast03 (*Cortés et al., 2024*).

Коригування показників HR та відповідних довірчих інтервалів для загальної виживаності (OS) і виживаності без прогресування (PFS) для трастузумабу дерукстекану відносно комбінації трастузумаб + капецитабін було здійснене шляхом оцінки зміни відносної ефективності препарату в межах дослідження DESTINY-Breast03.

Зокрема, заявник порівняв дані останнього зрізу (публікація *Cortés et al., 2024*) із показниками первинного аналізу (публікація *Cortés et al., 2022*) та вирахував коефіцієнт зміни відносної ефективності за показником HR, шляхом поділу результату HR за даними останнього доступного зрізу на результат HR первинного. Отриманий коефіцієнт заявник в подальшому домножив на результати HR щодо OS та PFS, отримані в метааналізі *Ciarroni et al., 2024*. Згідно з проведенням заявником коригуванням отримані значення HR при непрямому порівнянні ефективності трастузумабу дерукстекану із комбінацією трастузумаб + капецитабін для OS становить 0,66 (95% CI 0,22-1,87) та для PFS – 0,193 (95% CI 0,13-0,29).

Таким чином, за твердженнями заявника, застосування зазначеного методу

²⁹ https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

³⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320644/>

³¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38825627/>

коригування дозволяє отримати результати порівняльної клінічної ефективності трастузумабу дерукстекану та комбінації трастузумаб + капецитабін, які ґрунтуються на найдовшому доступному періоді спостереження.

Під час проведення державної ОМТ, для підтвердження того, що використаний підхід до коригування показника HR для PFS та OS є стандартизованим та відповідає вимогам доказової медицини та методології проведення метааналізів, уповноважений орган звертався до заявника з проханням надати надійні обґрунтування щодо методології та коректності внесення змін (коригування) даних лише одного оновленого дослідження у вже опублікований мережевий метааналіз. Для методологічного обґрунтування та підтвердження коректності проведеного коригування заявник зазначив, що базувався на підходах, викладених у публікації, що стосується практичних методах включення узагальнених даних про час до настання події в метааналіз (публікація Tierney et al, 2007³²); та двох звітах цільової групи ISPOR з належної дослідницької практики щодо непрямих порівнянь методів лікування, в одному з яких йдеться щодо інтерпретації непрямих порівнянь методів лікування та мережевого метааналізу для прийняття рішень у сфері охорони здоров'я (Jeroen P. Jansen PhD et al., 2011³³), в іншому – щодо проведення досліджень з непрямого порівняння методів лікування та мережевого метааналізу (David C. Hoaglin et al., 2011³⁴).

Звертаємо увагу, що незважаючи на посилання заявника на публікації Tierney et al, 2007; Jeroen P. Jansen PhD et al, 2011 та David C. Hoaglin et al, 2011, як на такі, що підтверджують методологічну коректність проведених коригувань, результати верифікації зазначених джерел, здійсненої уповноваженим органом, свідчать про невідповідність обраної методології змісту зазначених джерел. Зокрема, публікація Tierney et al, 2007 присвячена виключно алгоритмам розрахунку співвідношення ризиків (HR) на основі даних окремих досліджень; а звіти робочої групи ISPOR (Jeroen P. Jansen PhD et al, 2011 та David C. Hoaglin et al, 2011) містять лише загальні настанови щодо проведення непрямих порівнянь та мережевих метааналізів без належного обґрунтування коригувань, застосованих заявником. Таким чином, через відсутність релевантних методологічних джерел, наданих заявником, а також зважаючи на те, що уповноваженим органом не виявлено підтверджень допустимості такого коригування в ході верифікаційного аналізу, уповноважений орган не вбачає достатніх підстав для прийняття результатів такого коригування у висновку.

Також додатково заявником в досьє представлено інформацію із **неопублікованого звіту мережевого метааналізу компанії АстраЗенека** “Network meta-analysis of second-line treatments for HER2-positive metastatic breast cancer: Report. March 10, 2022” (далі – звіт мережевого метааналізу).

Відповідно до звіту, метою даного метааналізу було порівняти ефективність та безпеку трастузумабу дерукстекану з іншими препаратами другої лінії для лікування неоперабельного та/або метастатичного HER2+ PMЗ у пацієнтів, які

³² <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1920534/>

³³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301511014045>

³⁴ <https://research.rug.nl/en/publications/conducting-indirect-treatment-comparison-and-network-meta-analysis/>

раніше отримували інші види лікування.

До мережевого метааналізу було відібрано 26 РКД фази II або III. На основі отриманих даних сформовано окремі мережі для кожної з кінцевих точок, що становили інтерес (PFS, OS, ORR та AEs).

Оцінка ризику упередженості включених досліджень, була проведена авторами звіту мережевого метааналізу з використанням Кокранівського інструменту оцінки ризику упередженості версії 2 (RoB 2). За результатами аналізу було встановлено, що найбільший ризик упередженості спостерігався у домені “відхилення від запланованих втручань”. Як зазначено в досьє, це зумовлено дизайном більшості включених досліджень, оскільки 85% РКД мали відкритий дизайн (англ. open-label), що через відсутність засліплення пацієнтів та медичного персоналу відповідає високому ризику упередженості; а 15% РКД були подвійними сліпими, що відповідає низькому ризику упередженості.

Водночас методологічна належність проведеного статистичного аналізу (зокрема використання аналізу ІТТ-популяції – intent-to-treat) у всіх дослідженнях була високою, що свідчить про низький ризик виникнення системних помилок при обробці даних. За всіма іншими доменами (рандомізація, повнота та вибірковість даних) дослідження продемонстрували низький або помірний рівень ризику (англ. some concerns).

Заявник провів оцінку методологічної якості звіту мережевого метааналізу за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses³⁵). На основі проведеної оцінки, встановлено високу методологічну якість.

Оцінка порівняльної клінічної ефективності трастузумабу дерукстекану з комбінацією трастузумаб + капецитабін ґрунтувалася на результатах непрямого порівняння із використанням послідовного ланцюга схем лікування (трастузумаб емтанзин та капецитабін+лапатиніб). Дані щодо ефективності трастузумабу дерукстекану та базові характеристики популяції базувалися на індивідуальних даних пацієнтів (англ. individual patient data, IPD) дослідження DESTINY-Breast03. Для інших схем лікування, у тому числі для схеми трастузумаб+капецитабін, використовували оцифровані результати відповідних РКД, які попередньо порівнювали з популяцією дослідження DESTINY-Breast03 для виключення надмірно гетерогенних досліджень. Як зазначено в досьє, суттєвих відмінностей у вихідних характеристиках між групами лікування не було виявлено.

Заявником представлено коротку характеристику усіх включених до метааналізу досліджень та більш детально описано дослідження DESTINY-Breast03, в якому вивчалася клінічна ефективність заявленого лікарського засобу. Отже, DESTINY-Breast03 – це багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, активно-контрольоване дослідження III фази, в якому оцінювали протипухлинну активність, безпеку та ефективність трастузумабу дерукстекану порівняно з трастузумабом емтанзином у пацієток з HER2-позитивним, нерезектабельним та/або метастатичним РМЗ, які раніше отримували лікування трастузумабом та таксаном. До мережевого метааналізу компанії було включено результати дослідження DESTINY-Breast03 з найбільш раннім зрізом даних (публікація

³⁵ <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>

Cortés et al., 2022), оскільки лише вони були доступні на момент підготовки мережевого метааналізу.

У дослідженні DESTINY-Breast03 взяли участь 524 пацієнти обох статей, рандомізовані у співвідношенні 1:1. Група пацієнтів, що отримувала трастузумаб дерукстекан у дозуванні 5,4 мг/кг, включала 261 учасника; група, що отримувала трастузумаб емтанзин у дозі 3,6 мг/кг – 263 учасники. Первинною кінцевою точкою дослідження визначено PFS за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету (англ. blinded independent central review, BICR), що визначали як час від дати рандомізації до дати першого об'єктивного документального підтвердження рентгенологічного прогресування захворювання або смерті від будь-якої причини. Ключовою вторинною кінцевою точкою була OS; інші вторинні кінцеві точки включали загальну відповідь (ORR) за оцінкою засліпленого незалежного центрального комітету та за оцінкою дослідника (англ. investigator review), PFS за оцінкою дослідника та безпеку.

В звіті мережевого метааналізу, для оцінки показників OS, PFS та ORR, як міри ефекту, використовували відношення ризиків (англ. hazard ratio, HR), відношення шансів (англ. odds ratio, OR) та показник “поверхня під кумулятивною кривою ранжування” (англ. Surface Under the Cumulative Ranking curve, SUCRA).

За результатом аналізу PFS заявником зазначено, що трастузумаб дерукстекан продемонстрував найвищий показник SUCRA для даної кінцевої точки (99,6%) порівняно з іншими схемами лікування, що свідчить про його перевагу, зокрема і з визначеним компаратором. Ці результати підтверджуються статистично значущою перевагою над комбінацією трастузумаб + капецитабін: HR для PFS 0,187 (95% CI, 0,087 - 0,395).

За результатом аналізу OS, трастузумаб дерукстекан також мав найвищий показник за шкалою SUCRA (92,7%), серед інших втручань. Аналіз результатів OS (трастузумаб дерукстекан порівняно зі схемою трастузумаб + капецитабін) підтверджує статистично значущу перевагу – HR 0,442 (95% CI, 0,217 - 0,895).

Для кінцевої точки ORR, заявлений лікарський засіб продемонстрував показник SUCRA 99,9%. Перевага над комбінацією трастузумаб + капецитабін була статистично значущою, показник OR склав 10,86 (95% CI, 4,48 - 26,49).

Отже, як зазначено в досьє, згідно з результатами звіту мережевого метааналізу, трастузумаб дерукстекан продемонстрував статистично значущу перевагу за всіма ключовими показниками ефективності (OS, PFS та ORR) порівняно з визначеним компаратором та найвищі показники за шкалою SUCRA порівняно з іншими видами втручань.

Заявником зроблено висновок, що оскільки мережевий метааналіз Ciapponi et al., 2024 застосовував дані з більш подовженим періодом спостереження, він є також релевантним для проведення фармакоекономічних розрахунків і загалом дані в обох метааналізах узгоджені.

Відповідно до висновків заявника в досьє, заявлений лікарський засіб трастузумаб дерукстекан продемонстрував клінічні переваги зі статистично значущою різницею порівняно з компаратором (трастузумаб+капецитабін) у пацієнтів з неоперабельним або метастатичним HER2+ PM3, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів.

Уповноваженим органом було проведено аналіз порівняльної клінічної

ефективності заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора, що базувався на джерелах, наданих заявником в клінічному розділі досьє, а саме:

- систематичному огляді з мережесим метаналізом Ciarroni et al., 2024;
- неопублікованому звіті мережесим метаналізу компанії АстраЗенека "Network meta-analysis of second-line treatments for HER2-positive metastatic breast cancer: Report. March 10, 2022".

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості систематичного огляду з мережесим метаналізом Ciarroni et al., 2024, а також звіту мережесим метаналізу компанії АстраЗенека за інструментом критичної оцінки AMSTAR 2 на етапі фахової експертизи державної ОМТ (додаток 2 Настанови). За результатами аналізу встановлено помірну методологічну якість метаналізу Ciarroni et al., 2024, оскільки не зазначено повного переліку виключених досліджень з обґрунтуванням щодо кожного з них; та високу методологічну якість неопублікованого мережесим аналізу компанії АстраЗенека.

Метою систематичного огляду з мережесим метаналізом Ciarroni et al., 2024, проведеного за фінансової підтримки компанії Roche, була оцінка ефективності та безпеки трастузумабу емтанзину у порівнянні з іншими анти-HER2-терапіями у пацієнтів з HER2+ нерезектабельним місцевопоширеним або метастатичним РМЗ, які проходили лікування з використанням трастузумабу та таксанів. Зауважуємо, що популяція, визначена авторами метаналізу Ciarroni et al., 2024 є узгодженою з цільовою популяцією, обраною заявником.

До метаналізу Ciarroni et al., 2024 було включено дані 23 рандомізованих контрольованих досліджень фази II або III. Аналіз базувався на даних пацієнтів із HER2-позитивним раком молочної залози, охоплюючи як випадки раннього РМЗ із залишковою хворобою після неoad'ювантної терапії, так і нерезектабельний місцевопоширений або метастатичний РМЗ із прогресуванням після лікування трастузумабом і таксанами. Зазначаємо, що у даному метаналізі для забезпечення точності висновків, результати для ранніх та метастатичних стадій аналізувалися окремо.

Єдиним дослідженням, що увійшло до метаналізу, в якому вивчали ефективність саме трастузумабу дерукстекану було дослідження DESTINY-Breast03 з медіаною спостереження 16,2 місяців (публікація Cortés et al., 2022); у свою чергу, для визначеного компаратора 3 дослідження: GBG 26/BIG 3-05³⁶ (публікація von Minckwitz et al., 2009), ELTOP (публікація Takano et al., 2018³⁷) та дослідження PHEREXA (публікація Urruticoechea et al., 2017³⁸).

Ефективність трастузумабу дерукстекану порівняно з комбінацією трастузумаб + капецитабін за показниками OS та PFS оцінювали методом мережесим метаналізу, що дозволило реалізувати непряме зіставлення через спільні вузли мережі. Мережа передбачала послідовне об'єднання даних за ланцюжком проміжних ланок: від трастузумабу дерукстекану через трастузумаб емтанзин та комбінацію лапатиніб + капецитабін до визначеного компаратора. Для оцінки кожного з досліджуваних результатів було проведено мережесим метаналіз із використанням моделі випадкових ефектів, при цьому

³⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289619/>

³⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29698927/>

³⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437161/>

як міру ефекту для обох кінцевих точок використовували відношення ризиків (HR). Мережа для аналізу PFS охоплювала 13 рандомізованих клінічних досліджень, що включали 11 різних методів лікування, тоді як для аналіз OS базувався на 11 дослідженнях із 11 варіантами терапії відповідно.

Отже, за результатом аналізу PFS встановлено, що трастузумаб дерукстекан подовжував PFS порівняно зі схемою трастузумаб+капецитабін: HR 0,18 (95 % CI: 0,12 - 0,28). Тобто ризик настання події (прогресування або смерті) є на 82% нижчим для заявленого лікарського засобу порівняно з визначеним компаратором, результат є статистично значущим.

Щодо аналізу OS, то отримані результати свідчать, що терапія трастузумабом дерукстеканом була пов'язана зі зниженням ризику смертності в порівнянні з лікуванням схемою трастузумаб+капецитабін: HR 0,5 (95% CI, 0,14 - 1,71), проте уповноважений орган зазначає, що довірчі інтервали оцінки ефекту є занадто широкими та включають одиницю, що свідчить про відсутність статистичної значущості отриманих результатів. Це, може бути пов'язано з невеликою кількістю зареєстрованих подій (смертей) на момент проведення аналізу, що обмежує виявлення достовірної різниці в показниках OS.

Таким чином, отриманий результат PFS для трастузумабу дерукстекану (HR 0,18) свідчить про значну клінічну перевагу порівняно з компаратором (трастузумаб+капецитабін) щодо зменшення ризику настання події. Для отримання більш точної оцінки різниці в показника OS між трастузумабом дерукстеканом та схемою трастузумаб+капецитабін необхідний більш тривалий період спостереження.

Також уповноваженим органом було проаналізовано дані неопублікованого звіту мережевого метааналізу компанії АстраЗенека, метою якого було порівняти ефективність та безпеку трастузумабу дерукстекану з іншими препаратами другої лінії для досліджуваної популяції.

Досліджуваною популяцією метааналізу компанії є дорослі (віком ≥ 18 років) пацієнти з HER2-позитивним нерезектабельним та/або метастатичним раком молочної залози, більшість з яких отримали 1 лінію попередньої системної терапії. Дослідження, в яких медіана кількості попередніх ліній становила >2 , були виключені. Отже, досліджувана популяція в метааналізі компанії відповідає цільовій популяції, а саме дорослі пацієнти з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2- препаратів.

Загалом було відібрано 26 РКД фази II або III. Обов'язковою умовою включення досліджень до мережі була їх методологічна та клінічна подібність до ключового дослідження DESTINY-Breast03. Для кожного РКД використовувалася та публікація, що містила найбільш інформативні дані щодо конкретної кінцевої точки.

Враховуючи відсутність результатів прямих порівняльних досліджень трастузумабу дерукстекану за ключовими показниками ефективності з іншими схемами лікування, окрім трастузумабу емтанзину, було проведено опосередковане порівняння з використанням останнього як спільного компаратора. Такий підхід реалізується з використанням розрахунків на основі індивідуальних даних пацієнтів (IPD) із дослідження DESTINY-Breast03 та оцифрованих даних відповідних порівняльних досліджень. Це дозволило

встановити відносний ефект лікування за ключовими клінічними показниками: PFS, OS, ORR та AEs. На етапі скринінгу другого рівня (Level 2) було встановлено критичний критерій: для включення в аналіз дослідження повинно представляти результати для HER2-позитивної підгрупи окремо. За умови відсутності диференційованих даних щодо HER2-позитивних пацієнтів, такі дослідження виключалися з аналізу. Таким чином, було забезпечено високу однорідність вибірки та релевантність порівняння відносної ефективності трастузумабу дерукстекану щодо інших схем лікування у досліджуваній популяції.

Для забезпечення валідності непрямих порівнянь у межах мережевого метааналізу, авторами було дотримано припущення про транзитивність. Завдяки суворому застосуванню критеріїв PICOS та виключенню досліджень із невідповідним дизайном або гетерогенними популяціями, забезпечено високу порівнюваність включених даних.

Для проведення мережевого метааналізу було застосовано Байєсівський підхід з використанням як моделі з фіксованими ефектами, так і моделі з випадковими ефектами. Остаточний вибір між моделями та підтвердження їхньої відповідності фактичним даним здійснювалися на основі порівняння значень інформаційного критерію відхилення (англ. deviance information criterion, DIC).

Мережеві метааналізи були проведені для кожної з досліджуваних кінцевих точок, зокрема мережа аналізу для показника PFS об'єднувала дані щодо 14 різних варіантів лікування, тоді як для показника OS – 10 різних варіантів терапії.

За результатом аналізу PFS, трастузумаб дерукстекан продемонстрував найвищий показник SUCRA – 99,6% серед усіх порівнюваних схем, включаючи визначений компаратор (SUCRA=42,4%), що свідчить про найвищу ймовірність заявленого лікарського засобу бути кращим варіантом лікування щодо зниження прогресування хвороби. Ця перевага підтверджується статистично значущим результатом порівняно з комбінацією трастузумаб + капецитабін: HR = 0,187 (95% CI: 0,087-0,395), що вказує на зниження ризику прогресування захворювання на 81,3% порівняно з визначеним компаратором.

Щодо аналізу OS, то за розрахованими показниками SUCRA, імовірність того, що трастузумаб дерукстекан є кращим варіантом для запобігання смерті, становить 92,8% (показник для визначеного компаратора – 34,9%). Перевага заявленого лікарського засобу підтверджується статистично значущим результатом порівняно зі схемою трастузумаб+капецитабін: HR 0,442 (95% CI: 0,217-0,895), що свідчить про зниження ризику смерті на 55,8%.

Для більш точної оцінки результатів та враховуючи наявність актуальніших даних з дослідження DESTINY-Breast03 у публікації Cortés et al., 2024 (медіана спостереження складає 41 місяць), уповноважений орган звертався до заявника із запитом щодо оновленої версії метааналізу. Проте заявник повідомив, що оновлений метааналіз із залученням даних тривалішого періоду спостереження застосування трастузумабу дерукстекану відсутній і не був додатково проведений.

Уповноважений орган також звертає увагу на те, що при тривалішому періоді спостереження за пацієнтами (медіана 41 місяць) в дослідженні DESTINY-Breast03 (Cortés et al., 2024), медіана OS в групі трастузумабу

дерукстекану склала 52,6 місяця (95% CI; 48,7 місяця до “не досягнуто”), на відміну від попереднього аналізу, що увійшов до метааналізу компанії, де медіана ще не була досягнута. Станом на дату останнього проміжного зрізу (20 листопада 2023 року) 50 пацієнтів (19,5%) у групі, що отримувала терапію трастузумабом дерукстеканом продовжують лікування, що свідчить про тривалу клінічну відповідь та можливість довгострокового застосування препарату. Зазначаємо, що за даними реєстру клінічних випробовувань ClinicalTrials.gov, очікувана дата завершення дослідження DESTINY-Breast03 – 30 липня 2026 року.

За результатами проведеного аналізу даних мережевого метааналізу Ciarroni et al., 2024 та даних звіту мережевого метаналізу компанії АстраЗенека, уповноважений орган вважає більш релевантним для оцінки порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора саме неопублікований звіт, з огляду на наступні аргументи:

- для кожного включеного до метааналізу РКД використовувалася та публікація, що містила найбільш інформативні дані щодо конкретної кінцевої точки, тобто, перевага надавалася джерелам із найбільш зрілими та повними даними, що забезпечує у даному метааналізу максимально повне та об’єктивне відображення терапевтичного ефекту порівняно з підходами, що обмежуються лише первинними звітами, як це було в метааналізі Ciarroni et al., 2024;

- компанія АстраЗенека є власником метааналізу, що забезпечує прямий доступ до індивідуальних даних пацієнтів (IPD) основного клінічного дослідження для трастузумабу дерукстекану на відміну від альтернативних аналізів, які базуються лише на даних відкритих публікаціях.

В той же час, аналіз даних мережевого метааналізу Ciarroni et al., 2024 та дані звіту мережевого метаналізу компанії АстраЗенека демонструють узгодженість щодо статистично значущої переваги трастузумабу дерукстекану над комбінацією трастузумаб + капецитабін за показником PFS, що підтверджується подібними значеннями відношення ризиків (HR 0,18 та 0,187 відповідно), зниженням ризику прогресування на понад 81% та найвищим показником ймовірності бути кращим методом лікування (SUCRA 99,6%).

Водночас результати щодо OS децю різняться: хоча обидва аналізи вказують на зниження ризику смерті (HR 0,5 та 0,442), метааналіз Ciarroni et al., 2024 не досяг статистичної значущості, тоді як дані компанії демонструють статистично значущу перевагу заявленого лікарського засобу зі зниженням ризику смерті на 55,8% та високим показником SUCRA (92,8%).

Така розбіжність може бути наслідком використання різних за часом публікацій результатів клінічних випробувань. Метааналіз Ciarroni et al. 2024 базувався на результатах ранніх зрізів даних, де показник медіани OS ще міг не бути досягнутим, тоді як до метааналізу компанії було залучено більше досліджень із зрілими даними, що дозволило отримати вищу точність статистичної оцінки. При інтерпретації наведених результатів також слід враховувати, що обидва метааналізи базувалися на даних першої публікації дослідження DESTINY-Breast03 (Cortés et al., 2022). Використання результатів початкових зрізів даних, які не повною мірою відображають довгострокову динаміку загальної виживаності, є методологічним обмеженням, що може

впливати на актуальність та точність результатів порівняльної клінічної ефективності за точкою OS.

Враховуючи те, що прямих порівняльних випробувань трастузумабу дерукстекану зі схемою трастузумаб+капецитабін заявником знайдено не було, **результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора** проведені на підставі відібраних заявником окремих публікацій у результаті додаткової пошукової стратегії.

Результати дослідження DESTINY-Breast03 опубліковані на основі трьох послідовних зрізів даних: первинного аналізу від 21 травня 2021 року (публікація Cortés et al., 2022), другого проміжного аналізу від 25 липня 2022 року (публікація Hurvitz et al., 2023) та оновлених даних від 20 листопада 2023 року (публікація Cortés et al., 2024). Заявник зазначає, що найбільш повний та детальний аналіз профілю безпеки трастузумабу дерукстекану з дослідження DESTINY-Breast03 представлено саме в публікації Hurvitz et al., 2023.

Побічні явища, що виникли під час лікування, визначали як несприятливі події, що розвинулися після введення першої дози досліджуваних лікарських засобів та протягом 47 днів після останнього прийому. Серйозні побічні реакції реєстрували з моменту початку лікування та протягом ≥ 48 днів після завершення терапії. Серйозною вважали будь-яку несприятливу медичну реакцію, що призвела до летального наслідку, становила загрозу для життя, потребувала госпіталізації або її пролонгації, призвела до стійкої чи значної непрацездатності або інвалідизації.

У публікації Hurvitz et al., 2023 описано, що найпоширеніші побічні реакції будь-якого ступеня тяжкості виникали у 256 ($>99\%$) пацієнтів, що отримували трастузумаб дерукстекан. Більшість побічних реакцій були пов'язані з порушеннями шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, закреп) і кровотворної системи (анемія). Побічні реакції 3 ступеня тяжкості ($\geq$ grade 3) та серйозні побічні реакції виникали відповідно у 56% (n=145) та 25% (n=65) пацієнтів, що отримували лікування трастузумабом дерукстеканом. Найбільш поширеними побічними реакціями 3 ступеня тяжкості ($\geq$ grade 3) були анемія, нейтропенія і тромбоцитопенія.

У групі терапії трастузумабом дерукстеканом побічні явища, пов'язані з лікуванням, стали причиною припинення прийому препарату у 51 пацієнта (20%). Серед основних причин відміни терапії найчастіше реєстрували патології з боку дихальної системи, зокрема пневмоніт (15 випадків; 6%), інтерстиціальну хворобу легень (13 випадків; 5%) та пневмонію (5 випадків; 2%).

При застосуванні трастузумабу дерукстекану 65 учасників (25%) потребували зниження дози лікарського засобу, тоді як переривання курсу лікування через розвиток небажаних реакцій відбулося у 108 пацієнтів (42%).

Підтверджені випадки інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ) або пневмоніту, пов'язаних із терапією трастузумабом дерукстеканом, було зафіксовано у 39 пацієнтів (15%). Розподіл зазначених реакцій за ступенем тяжкості був наступним: 1-й ступінь зафіксовано в 11 пацієнтів (4%), 2-й – у 26 (10%), а 3-й – у 2 осіб ($<1\%$). Медіана часу до розвитку перших ознак ІХЛ або пневмоніту становила 8,1 місяця (міжквартильний розмах [IQR]: 4,2-15,1 місяця).

Заявник зауважує, що трастузумаб дерукстекан має керований профіль

безпеки, що підтверджується тривалістю лікування.

Для оцінки профілю безпеки визначеного компаратора заявником було відібрано три клінічні дослідження GBG 26/BIG 3-05 (публікація *von Minckwitz et al.*, 2009³⁹), ELTOP (публікація *Takano et al.*, 2018⁴⁰) та дослідження PHEREXA (публікація *Urruticoechea et al.*, 2017⁴¹).

У першому з представлених досліджень (публікації *Takano et al.*, 2018) з медіаною спостереження 44,6 місяців зазначено, що синдром долонно-підшовної еритродизестезії був найпоширенішою побічною реакцією 3 ступеня тяжкості ($\geq$ grade 3) у пацієнтів, що отримували лікування комбінацією трастузумаб + капецитабін (n=9; 21%), 5 пацієнтів (12%) групи припинили застосування схеми трастузумаб+капецитабін через побічні реакції. Летальних випадків, пов'язаних із лікуванням, зафіксовано не було.

Щодо серцево-судинних подій: у одного пацієнта, що отримував трастузумаб+капецитабін, зафіксована лівошлуночкова систолічна дисфункція 3 ступеня тяжкості ($\geq$ grade 3), спричинена злякисним перикардіальним випотом на тлі основного захворювання. Стан пацієнта стабілізували після проведення відповідної терапії. Інших кардіологічних побічних явищ не зафіксовано.

Другим із трьох джерел відібраних для аналізу профілю безпеки застосування схеми трастузумаб+капецитабін є дослідження з медіаною спостереження 28,6 місяців, що представлено у публікації *Urruticoechea et al.*, 2017. Відповідно до інформації, що надана в зазначеній публікації, найпоширенішими побічними реакціями (частота виникнення $\geq 10\%$) були долонно-підшовний синдром, нудота та нейтропенія.

Про випадки безсимптомної систолічної дисфункції лівого шлуночка (СДЛШ), що включала зниження ФВЛШ на ≥ 10 відсоткових пунктів від вихідного рівня до значення $< 50\%$, або таке зниження ФВЛШ, що потребувало лікування чи призвело до припинення терапії, повідомлялося у 7 (3,2%) із 218 пацієнтів, що отримували трастузумаб+капецитабін. При цьому не було зафіксовано жодного випадку симптомної застійної серцевої недостатності на тлі зниження ФВЛШ.

Протягом періоду лікування у групі трастузумаб + капецитабін було зафіксовано шість летальних випадків (2,8% із 218 осіб), більшість із яких (n=4; 1,8%) стали наслідком прогресування захворювання. Решта смертей (n=2; 0,9%) була спричинена небажаними явищами (зупинка серця та субарахноїдальний крововилив), які, за оцінкою дослідників, не мали причинно-наслідкового зв'язку з терапією. У період після завершення лікування було зареєстровано 108 смертей (49,5%), основними причинами яких були: прогресування захворювання (n=101; 46,3%), побічні реакції (n=3; 1,4%; зокрема печінкова недостатність, септичний шок та сепсис) або не встановлені причини (n=4; 1,8%).

Як третє джерело для оцінки профілю безпеки застосування схеми трастузумаб+капецитабін заявником відібрана публікація *von Minckwitz et al.*, 2009, в якій представлено дослідження GBG 26/BIG 3-05 з медіаною спостереження 15,6 місяців. Зазначено, що у 49 пацієнтів (63,6%), які отримували лікування капецитабіном та трастузумабом виникали токсичні реакції 3-4

³⁹ [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(11\)00425-4/abstract](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(11)00425-4/abstract)

⁴⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29698927/>

⁴¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437161/>

ступенів тяжкості протягом 95 циклів лікування (10,2%). Тяжкі серцево-судинні події були зафіксовані у чотирьох пацієнтів і включали випадки застійної серцевої недостатності, тахіаритмії та артеріальної гіпертензії. Клінічно значуще зниження ФВЛШ (менше 40% або на понад 10% від вихідного рівня) було відмічено лише в одного пацієнта (1,3%), при цьому жодного летального випадку, пов'язаного з лікуванням схемою трастузумаб+капецитабін, зареєстровано не було.

Узагальнені дані частоти виникнення побічних реакцій ≥ 3 ступеня тяжкості за результатом аналізу зазначених публікацій (Takano et al., 2018, Urruticoechea et al., 2017 та von Minckwitz et al., 2009) заявником представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Узагальнені дані частоти виникнення побічних реакцій ≥ 3 ступеня тяжкості при терапії комбінацією трастузумаб + капецитабін

Тип ПР	Трастузумаб + капецитабін						
	Takano, 2018 Тривалість 44,6 міс.		Urruticoechea, 2017 Тривалість 28,6 міс.		von Minckwitz, 2009 Тривалість 15,6 міс.		Узагальнені дані
	(N = 43)		(N = 218)		(N = 156)		
	≥3 ступеня		≥3 ступеня		ступеня 3–4		
	п	%	п	%	п	%	
Діарея	4	9	22	10,1	12	15,58	15,58 %
Синдром долонно-підшовної еритродизестезії	9	21	47	21,6	-	-	21,6 %
Зміни шкіри (включаючи долонно-підшвенний синдром)	-	-	-	-	25	32,47	32,47 %
Зміна нігтів	-	-	-	-	3	3,9	3,9 %
Нездужання	3	7	-	-	-	-	7 %
Нейтропенія	2	5	13	6	4	5,33	6 %
Фебрильна нейтропенія	-	-	-	-	2	2,6	2,6 %
Збільшення АсАТ	1	2	-	-			2 %
Збільшення АлАТ	2	5	-	-			5 %
Збільшення лужної фосфатази	2	5	-	-			5 %
Гіпербілірубунемія	1	2	-	-			2 %
Гіпокаліємія	4	9	-	-			9 %
Гіпонатріємія	2	5	-	-			5 %
Нудота	-	-	7	3,2	-	-	3,2%
Висип	-	-	1	0,5	-	-	-
Блювання	-	-	-	-	1	1,3	1,3 %
Мукозит	-	-	-	-	1	1,3	1,3 %
Втома	-	-	-	-	3	3,9	3,9 %
Сенсорна нейропатія	-	-	-	-	2	2,6	2,6 %
Інфекція	-	-	-	-	2	2,6	2,6 %
Лихоманка	-	-	-	-	1	1,3	1,3 %
Задишка	-	-	-	-	2	2,6	2,6 %
Серцево-судинні розлади	-	-	-	-	4	5,19	5,19 %

Також, для порівняння частоти виникнення побічних реакцій ступеня тяжкості ≥ 3 при застосуванні заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора, заявником було представлено дані для трастузумабу дерукстекану

на основі публікації *Hurvitz et al., 2023*; а для схеми трастузумаб+капецитабін було підраховане середнє зважене числове значення на основі відібраних трьох публікацій (таблиця 4).

Таблиця 4. Частота виникнення побічних реакцій ступеня тяжкості ≥ 3 при застосуванні заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора

Тип ПР	Трастузумаб дерукстекан (N = 257)		Трастузумаб + капецитабін (середнє зважене)	
	ПР ступеня ≥ 3		ПР ступеня ≥ 3	
	n	%	n	%
Анемія	24	9		
Тромбоцитопенія	20	8		
Лейкопенія	16	6		
Нудота	18	7	7	1,7
Блювання	4	2	1	0,2
Діарея	3	1	38	9,1
Втома	15	6	3	0,7
Нейтропенія	41	16	19	4,6
Збільшення АЛАТ	4	2	2	0,5
Зниження апетиту	4	2		
Зменшення ваги	6	2		
Синдром долонно-підшовної еритродизестезії	-	-	56	13,4
Зміна шкіри	-	-	25	6
Гіпокаліємія	-	-	4	1
Серцево-судинні розлади	-	-	4	1

Заявником було проведено оцінку методологічної якості чотирьох включених до аналізу профілю безпеки досліджень із використанням інструменту RoB 2 (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials). За результатами аналізу, загальний ризик виникнення системної помилки було визначено як низький для дослідження DESTINY-Breast03 (публікація *Hurvitz et al., 2023*); для досліджень у публікаціях *Takano et al., 2018*, *Urruticoechea et al., 2017* та *von Minckwitz et al., 2009* – як такий, що мають “певне занепокоєння” (англ. some concerns).

Також в досє проаналізовано Періодичний звіт з оцінки ризику та користі (PBRER) / Періодично оновлюваний звіт з безпеки (PSUR) за період з 20.06.2024 р. по 19.12.2024 р. Заявником зазначено, що дані щодо ефективності та безпеки, отримані протягом цього періоду, підтверджують, що співвідношення користь/ризик для трастузумабу дерукстекану залишається сприятливим у межах усіх зареєстрованих показань.

У ході постмаркетингового моніторингу застосування трастузумабу дерукстекану найчастіше реєструвалися такі побічні реакції: нудота (75%), втома (57,3%), блювання (42,1%), алопеція (37,6%), нейтропенія (35,2%), закрепи (35%), анемія (34,4%), зниження апетиту (33,1%), діарея (28,8%), підвищення рівня трансаміназ (26,5%), м'язово-скелетний біль (26,2%), тромбоцитопенія (24,5%) та лейкопенія (23,7%). Найбільш частими побічними реакціями 3-го або 4-го ступенів тяжкості були нейтропенія (17 %), анемія (9,5 %), втома (8,4 %), лейкопенія (6,4 %), нудота (5,9 %), тромбоцитопенія (5 %), лімфопенія (4,8 %), гіпокаліємія (3,8 %), підвищення рівня трансаміназ (3,6 %), блювання (2,7 %),

діарея (2 %), зниження апетиту (1,7 %), пневмонія (1,4 %) та зниження фракції викиду (1,1 %). Побічні реакції 5 ступеня тяжкості виникли в 1,4 % пацієнтів, включно з ІХЛ (1%).

Загалом, на підставі аналізу даних клінічного дослідження (DESTINY-Breast03), інструкції для медичного застосування заявленого лікарського засобу, а також сукупних даних щодо безпеки, отриманих з постмаркетингових повідомлень про побічні реакції, заявник робить висновок, що профіль користі та ризику трастузумабу дерукстекану залишається сприятливим.

Для оцінки порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу та компаратора, уповноважений орган проаналізував дані, надані заявником. Для трастузумабу дерукстекану публікація Hurvitz et al., 2023, для схеми трастузумаб+капецитабін об'єднані дані з трьох досліджень у публікаціях Takano et al., 2018, Urruticoechea et al., 2017 та von Minckwitz et al., 2009.

За результатами аналізу дослідження DESTINY-Breast03 (Hurvitz et al., 2023) встановлено, що найчастішими побічними реакціями при застосуванні трастузумабу дерукстекану були нудота, блювання, закреп та анемія. Побічні реакції ≥ 3 ступеня тяжкості зафіксовані у 56% осіб, серед яких найчастішими були гематологічні порушення (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія). Серйозні побічні реакції спостерігалися у 25% випадків. Зниження дозування заявленого лікарського засобу потребували 25% учасників дослідження, а переривання курсу – 42%. Через побічні реакції терапію припинили 20% пацієнтів, серед них найчастішою причиною припинення були пневмоніт (15 випадків; 6%), інтерстиціальна хвороба легень (13 випадків; 5%) та пневмонія (5 випадків; 2%). Підтверджені випадки інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ) або пневмоніту, пов'язаних із терапією трастузумабом дерукстеканом, було зафіксовано у 15% пацієнтів.

Додатково уповноваженим органом було проаналізовано останній, на дату написання висновку, проміжний аналіз дослідження DESTINY-Breast03 (публікація Cortés et al., 2024). При медіані спостереження 43 місяця (діапазон 0,7-56,6 місяця), нових пацієнтів із будь-якими побічними реакціями не додалося, проте зафіксовано зростання частоти вже відомих побічних реакцій порівняно з попереднім аналізом, а саме:

- частота виникнення побічних реакцій ≥ 3 ступеня тяжкості збільшилася на 2% і склала 58% пацієнтів (n=149);
- кількість пацієнтів, які припинили терапію через побічні реакції, зросла з 20% (n=51) до 22,6% (n=58);
- частка пацієнтів, яким знадобилося зменшення дозування трастузумабу дерукстекану підвищилася із 25% (n=65) до 28% (n=72); а яким потрібно було переривання курсу лікування з 42% (n=108) до 44% (n=113);
- підтверджені випадки інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ) або пневмоніту зросли з 15% (n=39) до 16,7% (n=43).

В той же час, нових випадків 3-го ступеня тяжкості не додалося, а випадки 4-го та 5-го ступенів відсутні в обох зрізах даних.

Таким чином, аналіз результатів дослідження DESTINY-Breast03 (у публікаціях Hurvitz et al., 2023 та Cortés et al., 2024) свідчить, що трастузумаб дерукстекан демонструє очікуване збільшення частоти побічних реакцій при продовженні медіани спостереження до 43 місяців, без виявлення нових сигналів

безпеки. Хоча частка пацієнтів, які потребували корекції дози (28%) або припинення терапії (22,6%), децю зросла порівняно з попереднім зрізом, профіль безпеки залишається керованим. Особливої уваги потребує ризик розвитку ІХЛ/пневмоніту (16,7%) на фоні прийому заявленого лікарського засобу, проте відсутність випадків 4-5 ступенів тяжкості в обох часових проміжках свідчить про ефективність моніторингу та можливість тривалого контролю захворювання.

Щодо отримання загальної оцінки профілю безпеки застосування визначеного компаратора на основі трьох відібраних публікацій (Takano et al., 2018, Urruticoechea et al., 2017 та von Minckwitz et al., 2009), уповноважений орган зазначає наступне.

Для отримання узагальнених даних частоти виникнення побічних реакцій заявник базувався на принципі фіксації найгіршого показника. Зокрема, до підсумкової колонки вносилися найвищі значення частоти виникнення побічних реакцій серед трьох публікацій (Takano et al., 2018, Urruticoechea et al., 2017 та von Minckwitz et al., 2009). Варто зауважити, що зазначений підхід має певні методологічні обмеження, оскільки він не враховує суттєву розбіжність у тривалості спостереження (15,6; 28,6 та 44,6 місяців) та обсягах вибірок ($n=43$; $n=156$ та $n=218$) у відібраних дослідженнях. Такий метод оцінки може штучно завищувати частоту певних побічних реакцій, не відображаючи реальну клінічну картину.

Лікарський засіб трастузумаб дерукстекан не включений до 24 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**⁴².

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України трастузумаб дерукстекан відсутній у **Державному формулярі лікарських засобів**, затвердженому наказом МОЗ України від 13.06.2025 № 971 “Про затвердження сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності”⁴³.

У **Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги**⁴⁴ наявний Стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози” затверджений наказом МОЗ України № 195 від 3 лютого 2025 року⁴⁵, у якому відсутній лікарський засіб трастузумаб дерукстекан.

У досьє представлені наступні **міжнародні клінічні рекомендації та настанови**, що регламентують сучасний підхід до ведення пацієнтів неоперабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримували одну або більше схем лікування анти-HER2 препаратами.

1. Клінічні практичні рекомендації NCCN в онкології. Рак молочної залози, 2025 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, Version 5)⁴⁶

⁴² <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

⁴³ https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf

⁴⁴ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/page/13/

⁴⁵ https://moz.gov.ua/storage/uploads/5cfe436a-564a-4369-a846-139ee6d74533/dn_195_03022025_dod.pdf

⁴⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Застосування трастузумабу дерукстекану рекомендовано у другій лінії терапії для лікування HER2+ рецидивуючого неоперабельного (локального або регіонарного) або IV стадії РМЗ.

2. Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо метастатичного раку молочної залози, 2025 (ESMO Living Guideline: Metastatic Breast Cancer, April 2025)⁴⁷

Лікування другої лінії або прогресування під час (нео)ад'ювантного лікування HER2+ метастатичного РМЗ:

- трастузумаб дерукстекан є кращою терапією другої лінії після прогресування на режимі таксан+трастузумаб (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);

- тукатиніб+трастузумаб+капецитабін або трастузумаб дерукстекан можуть бути використані у другій лінії лікування в окремих пацієнтів з метастазами в мозку (Lin, 2020; Harbeck, 2024), (рівень доказів II, ступінь рекомендацій A).

Лікування третьої лінії HER2+ метастатичного РМЗ рекомендовано:

- трастузумаб дерукстекан (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- тукатиніб-трастузумаб-капецитабін (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A);
- трастузумаб емтансин (рівень доказів I, ступінь рекомендацій A).

Вибір лікування залежить від терапії, отриманої у другій лінії, характеристик пацієнта, профілю токсичності та доступності (Murthy, 2018; Modi, 2020; Modi, 2020).

Уповноважений орган зазначає, що за шкалою величини клінічної користі Європейського товариства з медичної онкології (ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale) трастузумаб дерукстекан для лікування для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримували один або декілька режимів лікування на основі анти-HER2 препаратів за даними дослідження DESTINY-Breast03 отримав бал 4, що свідчить про високу клінічну користь та значне покращення виживаності⁴⁸.

Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні рекомендації:

Рекомендації Комісії з гінекологічної онкології щодо раку молочної залози. Хіміотерапія з або без таргетних препаратів при метастатичному раку молочної залози, 2025 (Recommendations of the Gynecological Oncology Commission on Breast. Chemotherapy with or without Targeted Drugs, 2025)⁴⁹

Трастузумаб дерукстекан рекомендований у якості 2 лінії терапії HER2+ метастатичного РМЗ, а також у якості 3 лінії терапії залежно від раніше проведеного лікування.

Настанова ASCO зі стратифікацією ресурсів. Системне лікування пацієнтів із метастатичним раком молочної залози, 2024 (ASCO Resource–

⁴⁷ <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/metastatic-breast-cancer-esmo-guidelines-slide-set>

⁴⁸ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=342>

⁴⁹ Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

Stratified Guideline. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer, 2024)⁵⁰

Рекомендації щодо вибору другої лінії терапії HER2+ метастатичного РМЗ

Трастузумаб дерукстекан рекомендований як препарат вибору для:

- загальної групи HER2+ пацієнтів;*
- пацієнтів, які вже отримували HER2-терапію та хіміотерапію у першій лінії;*
- пацієнтів, у яких рецидив виник швидко (протягом 12 місяців після профілактичного лікування).*

Таргетна терапія має призначатися з урахуванням попереднього лікування та статусу рецепторів гормонів. Як терапію другої лінії можна пропонувати трастузумаб дерукстекан або альтернативні схеми HER2-таргетної терапії, залежно від їхньої доступності.

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що трастузумаб дерукстекан рекомендовано як препарат вибору у другій лінії терапії HER2+ неоперабельного або метастатичного РМЗ після прогресування на першій лінії терапії, зокрема і при швидкому рецидиві (до 12 місяців після ад'ювантної терапії). Настанови ESMO та ASCO підтверджують високий рівень доказовості (I, A) для застосування трастузумабу дерукстекану як у другій, так і в третій лініях терапії, зважаючи на його клінічну ефективність для загальної популяції пацієнтів та окремих підгруп, включаючи осіб із метастазами в головному мозку, при цьому вибір конкретної схеми залежить від схем попередньої лінії терапії, профілі безпеки та доступності ресурсів охорони здоров'я.

З метою залученості пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтами із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Благодійного фонду “Пацієнти України” та отримано результати опитування від Громадської організації “Афіна. Жінки проти раку”, частина членів команди якої мають діагноз нерезектабельного або метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози. Також команда ГО “Афіна. Жінки проти раку” перебуває у постійній комунікації з великою кількістю пацієнток з відповідним діагнозом, що дозволило зібрати та об'єднати практичний пацієнтський досвід проживання захворювання та отримання лікування. Пацієнти/особи, які доглядають за пацієнтами із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози зазначають, що існує дефіцит доступу до сучасних препаратів, рекомендованих міжнародними протоколами. Багато інноваційних засобів не забезпечуються державними закупівлями, що обмежує можливість контролювати найважчі прояви хвороби. У результаті пацієнт змушений обирати менш ефективне, але доступне лікування, що негативно впливає на його моральний стан, знижує мотивацію продовжувати терапію та може погіршувати загальний перебіг лікування та знижувати тривалість життя.

⁵⁰ <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/GO.23.00285>

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 трастузумабу дерукстекану в досьє була оцінена на основі *de novo* моделі фармакоекономічного аналізу із застосуванням методу “витрати-ефективність” (cost-effectiveness), у якому оцінювались додані роки життя (LYG), та методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування трастузумабу дерукстекану для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів порівняно із застосуванням схеми трастузумаб + капецитабін.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” заявник обґрунтував визначенням на етапі клінічного аналізу вищим показником OS у дорослих жінок з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, що досягається застосуванням трастузумабу дерукстекану порівняно із застосуванням комбінації трастузумаб + капецитабін. Метод фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” заявником обґрунтовано визначеною на етапі клінічного аналізу статистично значущою різницею за показником PFS, що досягається застосуванням трастузумабу дерукстекану порівняно із застосуванням комбінації трастузумаб + капецитабін, а також визначеними показниками корисності в станах здоров’я “без прогресування” та “прогресування”.

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі розділеної виживаності (англ. *partitioned survival model*) з 21-денними циклами та позитивним часовим горизонтом (35 років). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, корекція напівциклу не проводилась.

У розрахунках була прийнята можливість поділу флакона трастузумабу дерукстекану між пацієнтками, оскільки згідно з інструкцією для медичного застосування відновлений розчин, розведений в інфузійних пакетах, дозволено зберігати при кімнатній температурі ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) впродовж 4 годин або в холодильнику при температурі $2-8^{\circ}\text{C}$ впродовж 24 годин у захищеному від світла місці.

Розроблена модель розділеної виживаності дозволяє прогнозувати розвиток хвороби у трьох взаємовиключних станах: “без прогресування”, “прогресування” і “смерть”. Стан “без прогресування” у моделі 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. Перебування пацієнта в стані “прогресування” передбачало наступну лінію терапії РМЗ. Після того, як пацієнт перейшов у стан “смерть”, він залишається у ньому до кінця моделювання.

De novo модель фармакоекономічного аналізу базується на скоригованих заявником показниках HR з мережевого метааналізу *Ciarproni et al., 2024*. Додатково заявником було додано у модель можливість вибору інших показників HR – з мережевого метааналізу *Ciarproni et al., 2024* без коригування та з мережевого метааналізу компанії АстраЗенека.

Результати фармакоекономічного аналізу на основі de novo моделі за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу трастузумабу дерукстекану на основі de novo моделі за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: трастузумаб дерукстекан. Компаратор: трастузумаб + капецитабін. Модель розділеної виживаності було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі жінки з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів.
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.
		Часовий горизонт моделювання є позитивним (35 років). Початковий вік пацієнтів у моделі – 61 рік (на основі даних форми №7 Центру громадського здоров'я МОЗ України ⁵¹), вага – 76 кг (на основі даних Державної служби статистики України ⁵²), площа поверхні тіла – 1,75 м ² .
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності: - опція “метааналіз <i>Ciarproni et al., 2024</i> з коригуванням”: метааналіз <i>Ciarproni et al., 2024</i>, дослідження DESTINY-Breast03 (NCT03529110, публікації <i>Cortes et al., 2022</i> та <i>Cortes et al., 2024</i>); - опція “метааналіз <i>Ciarproni et al., 2024</i>”: метааналіз <i>Ciarproni et al., 2024</i>, дослідження DESTINY-Breast03 (публікація <i>Cortes et al., 2024</i>); - опція “метааналіз компанії АстраЗенека”: метааналіз компанії АстраЗенека, дослідження DESTINY-Breast03 (публікація <i>Cortes et al., 2024</i>). Дані щодо безпеки: дослідження DESTINY-Breast03 (публікація <i>Hurvitz et al., 2023</i>), WJOG6110B/ELTOP (UMIN000005219, публікація <i>Takano et al., 2018</i>), PHEREXA (NCT01026142, публікація <i>Urruticoechea et al., 2017</i>) та GBG 26/BIG 3-05 (NCT00148876, публікація <i>von Minckwitz et al., 2009</i>).

⁵¹ <https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika/meddata-1>

⁵² https://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2022/zb/07/sdhd_22.pdf

		Дані щодо корисності: <i>Paulissen et al., 2024</i>⁵³ (з посиланням на дослідження DESTINY-Breast03), <i>Diaby et al., 2019</i>⁵⁴, <i>Lloyd et al., 2006</i>⁵⁵. Дані щодо зменшення корисності: <i>Diaby et al., 2019</i>. За результатами економічної оцінки у межах 35-річного часового горизонту було отримано результат: <table><tr><td></td><td>Метааналіз <i>Ciarroni et al., 2024</i> з коригуванням</td><td>Метааналіз <i>Ciarroni et al., 2024</i></td><td>Метааналіз компанії АстраЗенека</td></tr><tr><td colspan="4">Аналіз витрати-ефективність, LYG</td></tr><tr><td>Трастузумаб дерукстекан</td><td colspan="3">6,33</td></tr><tr><td>Трастузумаб + капецитабін</td><td>4,50</td><td>3,49</td><td>3,13</td></tr><tr><td>Різниця</td><td>1,83</td><td>2,84</td><td>3,20</td></tr><tr><td colspan="4">Аналіз витрати-користь, QALY</td></tr><tr><td>Трастузумаб дерукстекан</td><td colspan="3">4,74</td></tr><tr><td>Трастузумаб + капецитабін</td><td>2,57</td><td>2,02</td><td>1,83</td></tr><tr><td>Різниця</td><td>2,16</td><td>2,71</td><td>2,90</td></tr></table>		Метааналіз <i>Ciarroni et al., 2024</i> з коригуванням	Метааналіз <i>Ciarroni et al., 2024</i>	Метааналіз компанії АстраЗенека	Аналіз витрати-ефективність, LYG				Трастузумаб дерукстекан	6,33			Трастузумаб + капецитабін	4,50	3,49	3,13	Різниця	1,83	2,84	3,20	Аналіз витрати-користь, QALY				Трастузумаб дерукстекан	4,74			Трастузумаб + капецитабін	2,57	2,02	1,83	Різниця	2,16	2,71	2,90
	Метааналіз <i>Ciarroni et al., 2024</i> з коригуванням	Метааналіз <i>Ciarroni et al., 2024</i>	Метааналіз компанії АстраЗенека																																			
Аналіз витрати-ефективність, LYG																																						
Трастузумаб дерукстекан	6,33																																					
Трастузумаб + капецитабін	4,50	3,49	3,13																																			
Різниця	1,83	2,84	3,20																																			
Аналіз витрати-користь, QALY																																						
Трастузумаб дерукстекан	4,74																																					
Трастузумаб + капецитабін	2,57	2,02	1,83																																			
Різниця	2,16	2,71	2,90																																			
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на курс терапії лікарськими засобами (ЛЗ); • витрати на медичні вироби; • витрати на медичні послуги; • витрати на ЛЗ для премедикації; • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; • витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення. Непрямі витрати не були включені в аналіз. Витрати на трастузумаб дерукстекан розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████████ грн за флакон, що містить 100 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій. Ціна на трастузумаб дерукстекан з урахуванням ПДВ (7%) становить ██████████ грн. Постачальницько-збутова надбавка у складі ціни трастузумабу дерукстекану не враховувалась,																																				

⁵³ Paulissen JHJ, Seddik AH, Dunton KJ, Livings CJ, van Hulst M, Postma MJ, de Jong LA, Freriks RD. Cost-effectiveness model of trastuzumab deruxtecán as second-line treatment in HER2-positive unresectable and/or metastatic breast cancer in Finland. Eur J Health Econ. 2024 Jun;25(4):689-699. doi: 10.1007/s10198-023-01617-3. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37486557; PMCID: PMC11136791.

⁵⁴ Diaby V, Alqhtani H, van Boemmel-Wegmann S, Wang CY, Ali AA, Balkrishnan R, Ko Y, Palacio S, de Lima Lopes G. A cost-effectiveness analysis of trastuzumab-containing treatment sequences for HER-2 positive metastatic breast cancer patients in Taiwan. Breast. 2020 Feb;49:141-148. doi: 10.1016/j.breast.2019.11.012. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31805500; PMCID: PMC7375554.

⁵⁵ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006 Sep 18;95(6):683-90. doi: 10.1038/sj.bjc.6603326. PMID: 16967055; PMCID: PMC2360509.

	оскільки, як зазначає заявник, плануються прямі поставки препарату без участі дистриб'ютора. Отже, за розрахунками заявника витрати на одне введення трастузумабу дерукстекану становлять [REDACTED] грн. Відповідно, витрати на рік лікування трастузумабом дерукстеканом однієї пацієнтки (17 введень) становлять [REDACTED] грн. Витрати на комбінацію трастузумаб + капецитабін заявником розраховано на основі цін на трастузумаб та капецитабін з електронної системи публічних закупівель “Prozorro”: - трастузумаб – 1 395,27 грн за флакон, що містить 150 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій⁵⁶; - капецитабін – 5,29 грн за таблетку, вкриту плівковою оболонкою, 500 мг⁵⁷ та 3,49 грн за таблетку, вкриту плівковою оболонкою, 150 мг⁵⁸. Відповідно, витрати на перший рік лікування трастузумаб + капецитабін однієї пацієнтки становлять 115 567,52 грн, на другий та подальші роки – 114 074,59 грн. Сукупні витрати на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: <table><tr><td></td><td>Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i>, 2024 з коригуванням</td><td>Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i>, 2024</td><td>Метааналіз компанії АстраЗенека</td></tr><tr><td>Заявлена медична технологія, грн</td><td colspan="3">[REDACTED]</td></tr><tr><td>Компаратор, грн</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>Різниця, грн</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr></table>		Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i> , 2024 з коригуванням	Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i> , 2024	Метааналіз компанії АстраЗенека	Заявлена медична технологія, грн	[REDACTED]			Компаратор, грн	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Різниця, грн	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i> , 2024 з коригуванням	Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i> , 2024	Метааналіз компанії АстраЗенека														
Заявлена медична технологія, грн	[REDACTED]																
Компаратор, грн	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]														
Різниця, грн	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]														
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: <table><tr><td></td><td>Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i>, 2024 з коригуванням</td><td>Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i>, 2024</td><td>Метааналіз компанії АстраЗенека</td></tr><tr><td>Аналіз витрати- ефективність, грн/LYG</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>Аналіз витрати- користь, грн/QALY</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr></table>		Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i> , 2024 з коригуванням	Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i> , 2024	Метааналіз компанії АстраЗенека	Аналіз витрати- ефективність, грн/LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Аналіз витрати- користь, грн/QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i> , 2024 з коригуванням	Метааналіз <i>Ciarroni et al.</i> , 2024	Метааналіз компанії АстраЗенека														
Аналіз витрати- ефективність, грн/LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]														
Аналіз витрати- користь, грн/QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]														

⁵⁶ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Трастузумаб 150 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 15.08.2024 №09/242-08/2024: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2024-07-17-009585-a>

⁵⁷ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Капецитабін 500 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 20.08.2024 №09/254-08/2024: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2024-07-22-009470-a>

⁵⁸ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Капецитабін 150 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 11.06.2024 №09/107-06/2024: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2024-05-09-010676-a>

		Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни вхідних параметрів моделі на +/- 20% (ціни на ЛЗ та медичні вироби, вартість медичних послуг, премедикації, діагностики, лікування прогресування хвороби, частота виникнення побічних реакцій, ставка дисконтування, показники корисності, маса тіла та площа поверхні тіла), на +/- 5 років (горизонт дослідження) та в межах довірчих інтервалів (зменшення корисності, HR PFS, а також HR OS у опції “Метааналіз компанії АстраЗенека”). Заявником встановлено, що показник ICER змінюється: - у опції “Метааналіз <i>Ciarrponi et al., 2024</i> з коригуванням” – від - ██████████ грн/QALY до + ██████████ грн/QALY; - у опції “Метааналіз <i>Ciarrponi et al., 2024</i>” – від - ██████████ грн/QALY до + ██████████ грн/QALY; - у опції “Метааналіз компанії АстраЗенека” – від - ██████████ грн/QALY до + ██████████ грн/QALY. У опції “Метааналіз <i>Ciarrponi et al., 2024</i> з коригуванням” та “Метааналіз <i>Ciarrponi et al., 2024</i>” найбільший вплив на ICER має показник корисності в стані “без прогресування” у групі лікування трастузумабом дерукстеканом, показник корисності у стані “прогресування” у групі лікування трастузумаб + капецитабін та ціна трастузумабу дерукстекану, а у опції “Метааналіз компанії АстраЗенека” – показник HR OS, показник корисності в стані “без прогресування” у групі лікування трастузумабом дерукстеканом та показник корисності у стані “прогресування” у групі лікування трастузумаб + капецитабін. Заявник зазначає, що проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічної моделі до зміни ключових вхідних параметрів моделі. Трастузумаб дерукстекан для лікування дорослих пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2+ PM3, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, залишається більш витратною та більш ефективною технологією порівняно із схемою трастузумаб + капецитабін. <i>Додатково зазначаємо, що за результатами проведеного заявником аналізу чутливості зміна вхідних параметрів моделі не призводить до зміни характеристики рівня витрат на трастузумаб дерукстекан, тобто витрати залишаються неефективними.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<i>Припущення аналізу:</i> 1. Як референтні значення для показників OS і PFS з результатів клінічного дослідження DESTINY-Breast03 при математичному моделюванні були використані вікові коефіцієнти смертності для відповідної вікової когорти в Україні. 2. Для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж одного циклу моделі у пацієнта із визначеною ймовірністю виникне принаймні одна побічна реакція. 3. У моделі застосовано припущення, що показник користі у стані “прогресування” є однаковим для обох оцінюваних технологій, оскільки передбачено, що у стані “прогресування” пацієнти отримуватимуть однакову терапію незалежно від попереднього лікування.

		<i>Обмеження аналізу:</i> 1. Офіційні дані щодо вікового розподілу та кількості хворих на РМЗ за стадіями та гормональним статусом в Україні відсутні. Тому середній вік пацієнток для моделювання був визначений на основі даних форми № 7 Центру громадського здоров'я МОЗ України. 2. У фармакоекономічному аналізі були використані показники корисності для станів здоров'я із дослідження DESTINY-Breast03 та інших опублікованих досліджень, присвячених оцінці якості життя пацієнток при метастатичному РМЗ, але це є загальним обмеженням в економічних оцінках для України, враховуючи відсутність відповідних локальних даних.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування трастузумабу дерукстекану порівняно із застосуванням схеми трастузумаб + капецитабін для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів на основі *de novo* моделі фармакоекономічного аналізу:

- з використанням даних з метааналізу *Ciarroni et al., 2024* з самостійно проведеним заявником коригуванням забезпечує додаткові 1,83 LYG та 2,16 QALY, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом життєвого часового горизонту (35 років), отже, згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні трастузумабу дерукстекану порівняно із трастузумаб + капецитабін становить [REDACTED] грн/LYG та [REDACTED] грн/QALY;

- з використанням даних з метааналізу *Ciarroni et al., 2024* забезпечує додаткові 2,84 LYG та 2,71 QALY, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом життєвого часового горизонту (35 років), отже, згідно фармакоекономічної моделі заявника ICER при застосуванні трастузумабу дерукстекану порівняно із трастузумаб + капецитабін становить [REDACTED] грн/LYG та [REDACTED] грн/QALY;

- з використанням даних з метааналізу компанії Астразенека забезпечує додаткові 3,20 LYG та 2,90 QALY, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом життєвого часового горизонту (35 років), отже, згідно фармакоекономічної моделі заявника ICER при застосуванні трастузумабу дерукстекану порівняно із трастузумаб + капецитабін становить [REDACTED] грн/LYG та [REDACTED] грн/QALY.

Отже, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на трастузумаб дерукстекан у кожній з трьох передбачених заявником опцій є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER (грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (658 670,00 грн) і становить [REDACTED] ВВП на душу населення у аналізі з використанням даних з метааналізу *Ciarroni et al., 2024* та самостійно проведеним заявником коригуванням HR, [REDACTED] ВВП на душу населення у аналізі з використанням даних з метааналізу *Ciarroni et al., 2024* та [REDACTED] ВВП на душу населення у аналізі з використанням даних з метааналізу компанії Астразенека. Для розрахунку

граничних значень ICER заявником було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України у 2023 році⁵⁹.

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

1. Загальним обмеженням de novo моделі є те, що використані показники HR (у кожній опції) були розраховані не на основі останніх доступних на даний момент даних.

2. Як вже було зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку уповноважений орган не вбачає достатніх підстав для прийняття результатів метааналізу Ciarroni et al., 2024 з самостійно проведеним заявником коригуванням HR. Відповідно, уповноважений орган вважає, що результати моделі з використанням цих даних є нерелевантними для оцінки ефективності витрат трастузумабу дерукстекану.

3. У моделі середній вік пацієнток становить 61 рік, що був розрахований заявником на основі аналізу захворюваності на РМЗ у 2023 році за даними форми № 7 Центру громадського здоров'я МОЗ України. Вага пацієнток у моделі відповідає середній масі тіла жінок віком 61 рік за даними Державної служби статистики України та становить 76 кг.

Оскільки середній вік пацієнток у моделі впливає на врахування фоновієї смертності, а антропометричні характеристики – на дозу як заявленої інтервенції, так і компаратора, уповноважений орган звернувся до локальних клінічних фахівців з метою уточнення відповідних середньостатистичних показників. За даними фахівців КНП Львівської обласної ради “Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр” медіана віку первинних хворих з ранніми стадіями (оперованих у Львівському онкоцентрі) складає 53 роки, а медіана віку пацієнток, які отримали лікування в хіміотерапевтичному відділенні (за 9 місяців 2025 року – 481 пацієнтка) – 61 рік; медіана маси тіла хворих, які отримували лікування чи консультувалися у хіміотерапевтичному відділенні станом на кінець 2025 року (88 пацієнток), склала 70 кг, середня маса тіла – 70,8 кг. Фахівці КНП “Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради” зазначили, що медіана віку пацієнток з діагнозом метастатичний РМЗ, які отримали лікування у хіміотерапевтичному відділенні, становить 60 років; медіана маси тіла коливається у межах 70-75 кг. За даними КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради” середній вік пацієнток із нерезектабельним/метастатичним HER2+ РМЗ, що отримали лікування, становить 57 років (медіана – 55 років, діапазон – 40-75 років), середня вага – 72 кг (стандартне відхилення – 12 кг).

Отже, результати аналізу отриманих від локальних фахівців даних щодо віку і маси тіла пацієнток з нерезектабельним або метастатичним HER2-

⁵⁹ https://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2023/zb/11/year_23_u.pdf

позитивним РМЗ, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, свідчать про те, що ці показники можуть бути меншими за використані заявником. Однак вплив даних параметрів у моделі є незначним.

Додатково на запит уповноваженого органу заявником також було проведено адаптацію базової (глобальної) моделі ефективності витрат компанії АстраЗенека.

Ефективність витрат трастузумабу дерукстекану на основі адаптованої глобальної моделі компанії АстраЗенека в досьє оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались QALY, які додає пацієнту застосування трастузумабу дерукстекану порівняно із застосуванням трастузумаб + капецитабін для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” заявник обґрунтував результатами мережевого метааналізу компанії АстраЗенека, які свідчать про відмінності у клінічній ефективності між трастузумабом дерукстеканом та трастузумаб + капецитабін за ключовими кінцевими точками (PFS, OS, ORR).

Тип та структура моделі, тривалість циклу, ставка дисконтування є послідовними з de novo моделлю. Водночас часовий горизонт хоч і також є позитивним, проте становить 32 роки, корекція напівциклу застосовується, поділ флакону трастузумабу дерукстекану не передбачений.

У моделі використано дані РКД DESTINY-Breast03 як джерело ефективності трастузумабу дерукстекану та трастузумабу емтанзину. Механіка моделі передбачає розрахунок результатів для трастузумаб + капецитабін через трастузумаб емтанзин, тому у моделі використані відповідні показники HR з мережевого метааналізу компанії АстраЗенека.

Результати фармакоекономічного аналізу на основі глобальної моделі ефективності витрат компанії АстраЗенека за даними заявника наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоекономічного аналізу трастузумабу дерукстекану на основі глобальної моделі ефективності витрат компанії АстраЗенека за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: трастузумаб дерукстекан. Компаратор: трастузумаб + капецитабін. Модель розділеної виживаності було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі жінки з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів.

		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника. Часовий горизонт моделювання є позитивним (32 роки). Базові характеристики пацієнтів ґрунтуються на даних дослідження DESTINY-Breast03 (середній вік – 54,4 роки, маса тіла – 62,4 кг, площа поверхні тіла – 1,65 м²). Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: дослідження DESTINY-Breast03 та метааналіз компанії АстраЗенека. Дані щодо безпеки: дослідження DESTINY-Breast03 (публікація <i>Hurvitz et al., 2023</i>), WJOG6110B/ELTOP (UMIN000005219, публікація <i>Takano et al., 2018</i>), PHEREXA (NCT01026142, публікація <i>Urruticoechea et al., 2017</i>) та GBG 26/BIG 3-05 (NCT00148876, публікація <i>von Minckwitz et al., 2009</i>). Дані щодо корисності: дослідження DESTINY-Breast03 та <i>Lloyd et al., 2006</i>. Дані щодо зменшення корисності: дослідження DESTINY-Breast03. За результатами економічної оцінки у межах 32-річного часового горизонту було отримано результат: 4,03 QALY для трастузумабу дерукстекану та 3,25 QALY для трастузумаб + капецитабін. Отже, порівняно з трастузумаб + капецитабін лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів трастузумабом дерукстеканом забезпечує додаткові 0,78 QALY.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на трастузумаб дерукстекан та трастузумаб + капецитабін; • витрати на лікування побічних реакцій; • витрати на медичні послуги та спостереження; • витрати на підтримуючу терапію. Непрямі витрати не були включені в аналіз. Витрати на трастузумаб дерукстекан розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████████ грн за флакон, що містить 100 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій. Отже, за розрахунками заявника витрати на одне введення трастузумабу дерукстекану становлять ██████████ грн. Відповідно у перерахунку на рік лікування (17 введень) на основі даних витрат на одне введення, що розраховані заявником, річні витрати на лікування одного пацієнта трастузумабом дерукстеканом становлять ██████████ грн. Витрати на комбінацію трастузумаб + капецитабін заявником розраховано на основі цін на трастузумаб та капецитабін з електронної системи публічних закупівель “Prozorro”:

		- трастузумаб – 1 395,27 грн за флакон, що містить 150 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій⁶⁰; - капецитабін – 5,29 грн за таблетку, вкриту плівковою оболонкою, 500 мг⁶¹. Отже, за розрахунками заявника витрати на цикл лікування трастузумаб + капецитабін одного дорослого пацієнта становлять 6 192,07 грн. Відповідно, у перерахунку на рік лікування (17 циклів) на основі даних витрат на один цикл, що розраховані заявником, річні витрати на лікування одного пацієнта комбінацією трастузумаб + капецитабін (17 циклів) становлять 105 265,27 грн. Довідково зауважуємо, що вхідні параметри щодо вартості лікування трастузумабом дерукстеканом і комбінацією трастузумаб + капецитабін відрізняються від використаних у de novo моделі параметрів у зв'язку з різними підходами до врахування можливості поділу флакону, ваги та площі поверхні тіла пацієнтів, дози капецитабіну, застосування надбавок. Також звертаємо увагу, що у даному аналізі враховано, що кожен цикл лікування трастузумабом пацієнт отримує навантажувальну дозу, тобто не враховано, що з другого циклу лікування пацієнт переходить на підтримуючу дозу. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 32 роки із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 32 роки із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Різниця витрат: ██████████ грн.
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний та ймовірнісний аналіз чутливості. За результатами однофакторного аналізу чутливості заявником встановлено, що показник ICER змінюється від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY. Найбільший вплив на ICER має показник користі у стані “без прогресування” у групі лікування трастузумабом дерукстеканом. За результатами ймовірнісного аналізу чутливості показник ICER становить ██████████ грн/QALY. Заявник зазначає, що результати ймовірнісного аналізу чутливості підтверджують висновок щодо того, що витрати на трастузумаб дерукстекан порівняно із витратами на трастузумаб + капецитабін є неефективними.
5	Припущення аналізу та	Припущення аналізу: 1. Для лікування побічних реакцій було визначено перелік ЛЗ та

⁶⁰ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Трастузумаб 150 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 15.08.2024 №09/242-08/2024: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2024-07-17-009585-a>

⁶¹ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Капецитабін 500 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 20.08.2024 №09/254-08/2024: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2024-07-22-009470-a>

	обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	розраховано витрати на їх застосування з використанням даних Реєстру оптово-відпускних цін станом на 11.07.2025. Оскільки на момент проведення аналізу ціни на деякі ЛЗ були відсутні, орієнтовні витрати було розраховано на основі роздрібних цін, оприлюднених на офіційних сайтах аптек. В аналіз були включені найнижчі ціни. Дозування ЛЗ за добу бралось в максимально допустимій дозі (песимістичний сценарій). <i>Зазначаємо, що використання роздрібних цін не відповідає перспективі системи охорони здоров'я – державного платника.</i> 2. Для трастузумаб + капецитабін криві TTD відсутні. У моделі застосовано припущення, що TTD не перевищує PFS, а час до припинення лікування визначається на основі змодельованих кривих PFS та загальних припущень моделі щодо тривалості терапії. <i>Обмеження аналізу:</i> 1. При проведенні фармакоекономічного моделювання було використано модель розділеної виживаності, оскільки цей тип моделі дозволяє відтворити природний перебіг захворювання. Водночас цей підхід має певні обмеження. Існує невизначеність, пов'язана з екстраполяцією кривих Каплана-Мейєра за межі клінічного дослідження, особливо щодо OS, у зв'язку із тим, що було зафіксовано невелику кількість подій. Для кожної кінцевої точки типу “час-до-події” наявні дані вважалися достатньо зрілими для прямої екстраполяції, проте невизначеність щодо екстраполяції результатів поза межами періоду спостереження, охопленого кривими Каплана-Мейєра, залишається. Хоча на основі наявних даних було обрано найкращі розподіли, вони можуть не повністю відображати реальний перебіг захворювання поза межами дослідження. 2. Спосіб урахування витрат на подальше лікування також має свої обмеження. Витрати враховуються сумарно, а не з розподілом за окремими лініями подальшої терапії. Це зумовлює необхідність спрощення витрат на подальше лікування, які є впливовим параметром у моделі. Крім того, тривалість подальшої терапії в моделі не враховувалася. Було зроблено припущення, що всі пацієнти отримують подальше лікування до моменту смерті, що може призводити до завищення реальних витрат на таку терапію. <i>Зазначене заявником припущення не є релевантним, оскільки адаптована заявником глобальна модель взагалі не враховує витрати на подальшу терапію пацієнтів після прогресування захворювання.</i> 3. Іншими обмеженнями моделі є такі: базові характеристики пацієнтів узгоджені з дослідженням DESTINY-Breast03, що може не повністю відображати популяцію, для якої передбачається застосування заявленого ЛЗ; зниження ефекту лікування з часом (англ. waning of treatment effect) у моделі не враховується, що може зумовлювати завищення фактичного терапевтичного ефекту.
--	---	--

Отже, за розрахунками заявника застосування трастузумабу дерукстекану порівняно із застосуванням схеми трастузумаб + капецитабін для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ PM3, які

раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів на основі адаптованої глобальної моделі фармакоекономічного аналізу компанії АстраЗенека забезпечує додаткові 0,78 QALY, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом життєвого часового горизонту (32 роки), отже, згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні трастузумабу дерукстекану порівняно із трастузумаб + капецитабін становить [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁶².

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат на основі адаптованої заявником моделі компанії АстраЗенека:

1. Обмеженням результатів адаптованої заявником моделі компанії АстраЗенека є те, що використані показники HR були розраховані не на основі останніх доступних на даний момент даних.

2. Як вже було зазначено вище, механіка адаптованої заявником глобальної моделі компанії АстраЗенека передбачає розрахунок результатів для комбінації трастузумаб + капецитабін з використанням показників HR порівняно з трастузумаб емтанзин. При валідації розрахунків було встановлено технічну помилку, що спричинила неправильне застосування показника HR у моделі. Це призвело до значного завищення клінічних результатів для комбінації трастузумаб + капецитабін у моделі. Усунення даної технічної помилки при незмінності інших параметрів моделі призводить до [REDACTED] зменшення показника ICER – у [REDACTED] рази.

3. У описі до адаптованої глобальної моделі компанії АстраЗенека у досьє зазначено, що включення витрат на лікування та супровід пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним РМЗ у фармакоекономічний аналіз є принципово важливим для формування обґрунтованої оцінки загальних витрат та економічної ефективності сучасних таргетних технологій лікування. Заявником зазначено, що фінансування системного протипухлинного лікування здійснюється в межах глави 19 “Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах” порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2025 році, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 грудня 2024 року №1503. Також зазначено, що у моделі передбачене виконання двох ПЕТ-КТ досліджень на рік, витрати на які розраховано відповідно до глави 40

⁶² <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

“Проведення досліджень з радіоізотопної медичної візуалізації та діагностики (позитронно-емісійної комп’ютерної томографії)” вищезазначеного порядку. Однак при валідації розрахунків було встановлено, що дані витрати було враховано в обох групах лікування тільки у першому циклі моделі.

Також при валідації розрахунків було встановлено, що у моделі не враховано витрати у стані “прогресування”.

Отже, використаний заявником підхід до врахування витрат у моделі призводить до неповного відображення реальних витрат на лікування пацієнток з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним РМЗ, що впливає на загальні витрати за результатами моделювання та, відповідно, на ICER.

4. У адаптованій заявником глобальній моделі компанії АстраЗенека вік пацієнток становить 54 роки, вага – 62 кг, що відповідає базовим характеристикам пацієнтів у дослідженні DESTINY-Breast03. Аналіз отриманих уповноваженим органом даних від клінічних фахівців профільних закладів охорони здоров’я України, що наведено у пункті 3 факторів, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат на основі *de novo* моделі, свідчить про те, що вік і маса тіла пацієнток з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним РМЗ, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів в Україні можуть бути вищими за дані, що використані у адаптованій заявником глобальній моделі компанії АстраЗенека. Однак вплив даних параметрів у моделі є незначним.

Отже, для оцінки ефективності витрат трастузумабу дерукстекану порівняно із комбінацією трастузумаб + капецитабін заявником було надано дві моделі фармакоекономічного аналізу – *de novo* модель (яка передбачає три можливі опції щодо показників відносної клінічної ефективності (HR)) та адаптовану глобальну модель компанії АстраЗенека.

При цьому зауважуємо, що обидві моделі базуються не на останніх доступних на даний момент даних порівняльної клінічної ефективності, що необхідно враховувати при інтерпретації результатів оцінки ефективності витрат. Також зазначаємо, що Настановою рекомендовано проводити адаптацію базової (глобальної) моделі фармакоекономічного аналізу за її наявності, проте враховуючи неправильне застосування показників HR та невключення усіх релевантних витрат у надану заявником адаптовану глобальну модель компанії АстраЗенека, уповноважений орган вважає недоцільним розгляд результатів даного аналізу.

Щодо розробленої заявником *de novo* моделі, то уповноважений орган вважає аналіз, у якому використовуються показники HR з метааналізу Ciarroni et al., 2024 з самостійно проведеним заявником коригуванням HR, нерелевантним до розгляду у зв’язку з методологічною некоректністю проведеного заявником коригування. Щодо результатів аналізу з використанням показників HR з метааналізу Ciarroni et al., 2024 та аналізу з використанням показників HR з метааналізу компанії АстраЗенека уповноважений орган вважає результати з використанням даних з метааналізу компанії АстраЗенека більш релевантним, враховуючи аргументи, зазначені у підпункті 2 пункту 3 висновку, однак зазначає,

що результати ефективності витрат з використанням цих опцій є подібними, що є послідовним із співставністю клінічних результатів за результатами цих метааналізів. Відповідно, можна зробити висновок, що значення ICER може становити [REDACTED] грн/QALY з використанням даних з метааналізу компанії Астразенека або [REDACTED] грн/QALY з використанням даних з метааналізу Ciarroni et al., 2024, що перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто витрати на трастузумаб дерукстекан порівняно із трастузумаб + капецитабін є неефективними. Проте результати варто інтерпретувати з урахуванням того, що використані у моделі показники HR були розраховані не на основі останніх доступних на даний момент даних.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування трастузумабу дерукстекану порівняно з комбінацією трастузумаб + капецитабін для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів (з використанням de novo моделі на основі результатів з метааналізу компанії Астразенека) можливе, якщо заявлена цінова пропозиція на трастузумаб дерукстекан буде знижена не менш ніж на [REDACTED]% до рівня [REDACTED] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш ніж на [REDACTED]% до рівня [REDACTED] грн за флакон 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 застосування трастузумабу дерукстекану на основі недисконтованих прямих витрат, що розраховані за результатами моделі з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують трастузумаб + капецитабін, та “новий сценарій”, який передбачає повний перехід на терапію трастузумабом дерукстеканом. Також заявником проведено додатковий аналіз, який передбачає поступовий перехід на трастузумаб дерукстекан у “новому сценарії” (від 30% у першому році до 100% у п'ятому році аналізу).

При розрахунку вартості сценаріїв були враховані витрати на визначену щорічну кількість пацієнтів з урахуванням ймовірності їх переходу в різні стани моделі розділеної виживаності. Для врахування в аналізі впливу на бюджет результатів змодельованого економічного аналізу кількість пацієнтів щороку враховувала показники захворюваності (нові пацієнти зі встановленим діагнозом щороку) і показники поширеності з накопичувальним підсумком (пацієнти, що розпочали лікування оцінюваними медичними технологіями у попередніх роках в межах 5-річного часового горизонту, перебувають у визначеному стані моделі та потребують відповідного лікування за умовами моделі в кожному із її циклів у межах оцінюваного 5-річного часового горизонту). Врахування змодельованих

витрат в аналізі впливу на бюджет дозволяє враховувати нульові витрати для пацієнтів, які перейшли в стан “смерть” у кожному із циклів моделі розділеної виживаності.

У досьє заявником представлено тільки результати аналізу впливу на показники бюджету на основі витрат з *de novo* моделі фармакоекономічного аналізу. Використані у аналізі впливу на бюджет витрати з *de novo* моделі фармакоекономічного аналізу базуються на скоригованих заявником показниках HR з мережевого метааналізу *Ciarproni et al., 2024*. Проте оскільки заявником було додатково додано у модель можливість вибору інших показників HR – з мережевого метааналізу *Ciarproni et al., 2024* без коригування та з мережевого метааналізу компанії АстраЗенека, відповідні результати аналізу впливу на показники бюджету представлені у висновку.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій при повному переході на трастузумаб дерукстекан для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ PM3, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів представлено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ PM3, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів за даними заявника (при повному переході на заявлений ЛЗ)

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	140	138	135	133	131
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію	140	138	135	133	131
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням:	0	0	0	0	0

кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію					
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	140	138	135	133	131
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій (опція “Метааналіз <i>Ciarroni et al., 2024</i> з коригуванням”) – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Діючий сценарій (опція “Метааналіз <i>Ciarroni et al., 2024</i> ”) – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Діючий сценарій (опція “Метааналіз компанії АстраЗенека”) – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
- з них витрати на трастузумаб дерукстекан					
Додатковий вплив на бюджет (опція “Метааналіз <i>Ciarroni et al.,</i>					

2024 з коригуванням”), грн					
Додатковий вплив на бюджет (опція “Метааналіз Ciarroni et al., 2024”), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет (опція “Метааналіз компанії АстраЗенека”), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході пацієнтів на терапію трастузумабом дерукстеканом встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн у аналізі з використанням показників HR з метааналізу Ciarroni et al., 2024 з самостійно проведеним заявником коригуванням HR, від ██████████ грн до ██████████ грн у аналізі з використанням показників HR з метааналізу Ciarroni et al., 2024 та від ██████████ грн до ██████████ грн у аналізі з використанням показників HR з метааналізу компанії АстраЗенека. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при повному переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ є великим (більше 100 млн грн) у кожному з п’яти років аналізу.

Додатково зауважуємо, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ також перевищує щороку поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ - ██████████ рази залежно від року прогнозування.

Результати додаткового аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій при поступовому переході на трастузумаб дерукстекан для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів представлено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати додаткового аналізу впливу на показники бюджету застосування порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів за даними заявника (при поступовому періоді на заявлений ЛЗ)

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	140	138	135	133	131
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію	140	138	135	133	131
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію	98	69	40	27	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	42	69	95	106	131
Опція “Метааналіз Ciarroni et al., 2024 з коригуванням”					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
- з них витрати на трастузумаб дерукстекан					
Додатковий вплив на бюджет, грн					
Опція “Метааналіз Ciarponi et al., 2024”					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
- з них витрати на трастузумаб дерукстекан					
Додатковий вплив на бюджет, грн					
Опція “Метааналіз компанії АстраЗенека”					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
- з них витрати на трастузумаб дерукстекан					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами додаткового аналізу впливу на показники бюджету при поступовому переході пацієнтів на терапію трастузумабом дерукстеканом (від 30% у першому році до 100% у п'ятому році) встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн у аналізі з використанням показників HR з метааналізу *Ciarroni et al., 2024* з самостійно проведеним заявником коригуванням HR, від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн у аналізі з використанням показників HR з метааналізу *Ciarroni et al., 2024* та від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн у аналізі з використанням показників HR з метааналізу компанії АстраЗенека. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ є великим (більше 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу.

Додатково зауважуємо, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ з другого року аналізу перевищує поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] - [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

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

У аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з *de novo* моделі розділеної виживаності. Відповідно, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, впливають також і на точність результатів аналізу впливу на показники бюджету.

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету заявника при повному та поступовому (додатковий аналіз) переході пацієнтів на терапію трастузумабом дерукстеканом встановлено додатковий вплив на бюджет. Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб є великим у кожному з п'яти років аналізу як у аналізі повного, так і у аналізі поступового переходу на трастузумаб дерукстекан. Результати кожної з опцій щодо даних показників HR є послідовними та незначно відрізняються. Однак враховуючи методологічну некоректність коригування показників HR щодо PFS та OS з метааналізу *Ciarroni et al., 2024* заявником, та вищу методологічну якість метааналізу компанії АстраЗенека, порівняно із метааналізом *Ciarroni et al., 2024* уповноважений орган вважає релевантним розгляд результатів аналізу впливу на показники бюджету, які базуються на даних витрат з аналізу з використанням показників HR з метааналізу компанії АстраЗенека. При цьому варто враховувати, що фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, впливають також і на точність результатів аналізу впливу на показники бюджету.

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

Для визначеної у досьє цільової популяції обраний компаратор є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Інформація щодо наявності клінічних переваг заявленого лікарського засобу в порівнянні із комбінацією трастузумаб+капецитабін у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним РМЗ, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, представлена на основі метааналізу *Ciarrponi et al., 2024*, результати якого були самостійно скориговані заявником, а також на основі звіту мережевого метааналізу компанії АстраЗенека.

Проведене заявником коригування показників HR щодо OS та PFS з мережевого метааналізу *Ciarrponi et al., 2024* є методологічно некоректне. В той же час, інформація щодо наявності клінічних переваг трастузумабу дерукстекану в порівнянні із визначеним компаратором за даними звіту мережевого метааналізу компанії АстраЗенека надано коректно.

За результатами аналізу звіту мережевого метааналізу, за кінцевою точкою PFS ризик настання події (прогресування або смерті) є на 81,3% нижчим для трастузумабу дерукстекану порівняно зі схемою трастузумаб+капецитабін, результат є статистично значущим: HR 0,187 (95% CI: 0,087 - 0,395). Результати порівняльної клінічної ефективності за точкою OS свідчать, що терапія трастузумабом дерукстеканом була пов'язана зі зниженням ризику смертності на 55,8% в порівнянні з лікуванням схемою трастузумаб+капецитабін: HR 0,442 (95% CI: 0,217-0,895), результат є статистично значущим. Однак при інтерпретації наведених результатів також слід враховувати, що обидва метааналізи базувалися на даних першого зрізу дослідження DESTINY-Breast03 (Cortés et al., 2022) з медіаною спостереження 16,2 місяці, тобто, не на останніх доступних на даний момент даних (Cortés et al., 2024 з медіаною спостереження 43 місяці), що може впливати на актуальність та точність результатів порівняльної клінічної ефективності за точкою OS.

Щодо профілю безпеки заявленого лікарського засобу, то за результатами аналізу дослідження DESTINY-Breast03 (публікація *Hurvitz et al., 2023*) встановлено, що побічні реакції ≥ 3 ступеня тяжкості виникли у 56% пацієнтів, частота серйозних побічних реакцій склала 25%. Через побічні реакції терапію припинили 20% пацієнтів, серед них найчастішою причиною припинення були пневмоніт, інтерстиціальна хвороба легень та пневмонія.

Підхід заявника до розрахунку потреби заявленого лікарського засобу для системи охорони здоров'я України є коректним, розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Однак зважаючи на те, що пацієнти, які потребують третю чи четверту лінію не враховані, розрахована заявником потреба у заявленій інтервенції є орієнтовною та може бути вищою за прогнозовану.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування трастузумабу дерукстекану для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, має додану користь, проте є більш витратним порівняно із комбінацією трастузумаб + капецитабін, що є коректним. Оцінка економічної ефективності застосування трастузумабу дерукстекану заявником базується на *de novo* моделі фармакоекономічного аналізу з використанням скоригованих заявником показників відносної ефективності з метааналізу *Ciapponi et al., 2024*. Однак уповноважений орган вважає релевантним до розгляду результати *de novo* моделі з використанням показників відносної ефективності з метааналізу компанії АстраЗенека, де інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить [REDACTED] грн/QALY, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні (оскільки перевищують 5 ВВП на душу населення). Проте даний результат варто інтерпретувати з урахуванням того, що використані у моделі показники HR були розраховані не на основі останніх доступних на даний момент даних.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування трастузумабу дерукстекану є більш витратним, ніж трастузумаб + капецитабін, що є коректним. Оцінка результатів аналізу впливу на показники бюджету базується на даних щодо витрат з використанням скоригованих заявником показників відносної ефективності з метааналізу *Ciapponi et al., 2024*. Однак уповноважений орган вважає релевантним до розгляду результати *de novo* моделі з використанням показників відносної ефективності з метааналізу компанії АстраЗенека, відповідно до яких додатковий вплив на бюджет коливається від [REDACTED] грн у першому році аналізу до [REDACTED] грн у п'ятому році аналізу при повному переході пацієнтів на терапію трастузумабом дерукстеканом та від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при поступовому переході на трастузумаб дерукстекан. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що як при повному, так і поступовому переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ є великим (більше 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу. При цьому уповноваженим органом також встановлено, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ перевищує щороку поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED] - [REDACTED] рази при повному переході на трастузумаб дерукстекан, а у сценарії поступового переходу – з другого року, у [REDACTED] - [REDACTED] рази залежно від року прогнозування. При цьому варто враховувати, що фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, впливають також і на точність результатів аналізу впливу на показники бюджету.

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 трастузумаб дерукстекан (станом на 09.02.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу ЕНХЕРТУ – порошок для концентрату для розчину для інфузій, 100 мг, РП UA/20895/01/01 термін дії з 27.06.2025 по 27.06.2030) для лікування дорослих пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів щодо можливості включення препарату 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 із застосуванням механізму 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 трастузумабу дерукстекану для лікування дорослих пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

Прямих порівняльних досліджень застосування трастузумабу дерукстекану порівняно із трастузумабом у комбінації з капецитабіном у дорослих пацієнтів з неоперабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримували одну чи більше схем лікування анти-HER2 препаратами, які б відповідали сфері дослідження за принципом PICO за результатами пошуку в доступних джерелах не було знайдено.

Серед вторинних джерел інформації було відібрано систематичний огляд з мережевим метааналізом Ciapponi A., Bardach A., Colaci C. et al. Trastuzumab-emtansine versus other anti-HER2 regimens in early or unresectable or metastatic HER-2 positive breast cancer: systematic review and network meta-analysis. Rev Peru

Med Exp Salud Publica. 2024 May 27; 41 (1): 7–18, який містить результати непрямого порівняння клінічної ефективності між трастузумабом дерукстеканом (заявлений лікарський засіб) та схемою трастузумаб + капецитабін (компаратор), до якого було включено 23 рандомізовані контрольовані дослідження та 41 звіт за участі 6737 осіб (діапазон медіани віку становив 48-60 років).

У досьє зазначено РКД, у яких вивчалася ефективність окремо заявленого лікарського засобу та компаратора, та які були включені до систематичного огляду з мережевим метааналізом *Ciarponi et al.*, 2024:

- для трастузумабу дерукстекану – дослідження DESTINY-Breast03 (NCT0352911025) з медіаною спостереження для трастузумабу дерукстекану 16,2 місяців (публікація *Cortés et al.*, 2022);

- для схеми трастузумаб+капецитабін – дослідження GBG 26/BIG 3-0526 (публікація *von Minckwitz et al.*, 2009), ELTOP (публікація *Takano et al.*, 2018) та дослідження PHEREXA (публікація *Urruticoechea et al.*, 2017).

Також додатково заявником в досьє представлено інформацію із неопублікованого звіту мережевого метааналізу компанії АстраЗенека “Network meta-analysis of second-line treatments for HER2-positive metastatic breast cancer: Report. March 10, 2022” (далі – звіт мережевого метааналізу), до якого було включено 26 РКД фази II або III і було здійснено порівняння ефективності та безпеки трастузумабу дерукстекану з іншими препаратами другої лінії для лікування неоперабельного та/або метастатичного HER2+ РМЗ у пацієнтів, які раніше отримували інші види лікування.

За результатами непрямого порівняльного аналізу ефективності трастузумабу дерукстекану та комбінації трастузумаб + капецитабін (публікація *Ciarponi et al.*, 2024) встановлено, що трастузумаб дерукстекан подовжував PFS порівняно зі схемою трастузумаб + капецитабін: HR 0,18 (95 % CI: 0,12 - 0,28). Тобто ризик настання події (прогресування або смерті) є на 82% нижчим для заявленого лікарського засобу порівняно з визначеним компаратором, результат є статистично значущим.

Результати аналізу загальної виживаності (OS) свідчать, що терапія трастузумабом дерукстеканом була пов'язана зі зниженням ризику смертності в порівнянні з лікуванням схемою трастузумаб + капецитабін: HR 0,5 (95% CI, 0,14 - 1,71), проте довірчі інтервали оцінки ефекту є занадто широкими та включають одиницю, що свідчить про відсутність статистичної значущості отриманих результатів. Це може бути пов'язано з невеликою кількістю зареєстрованих подій (смертей) на момент проведення аналізу, що обмежує виявлення достовірної різниці в показниках OS.

При коригуванні заявником показників ефективності (HR) за кінцевими точками OS та PFS у метааналізі *Ciarponi et al.*, 2024 з врахуванням більш пізнішого дослідження (публікація *Cortés et al.*, 2024), в якому період спостереження склав 43 місяці, значення HR при непрямому порівнянні ефективності трастузумабу дерукстекану із комбінацією трастузумаб + капецитабін для OS вже становили 0,66 (95% CI 0,22-1,87) та для PFS – 0,193 (95% CI 0,13-0,29), але слід зауважити, що в ході верифікаційного аналізу уповноваженим органом не знайдено достатніх підстав для прийняття

результатів такого коригування у висновку.

За результатами аналізу звіту мережевого метааналізу, за кінцевою точкою PFS ризик настання події (прогресування або смерті) є на 81,3% нижчим для трастузумабу дерукстекану порівняно зі схемою трастузумаб + капецитабін, результат є статистично значущим: HR 0,187 (95% CI: 0,087 - 0,395). Результати порівняльної клінічної ефективності за точкою OS свідчать, що терапія трастузумабом дерукстеканом була пов'язана зі зниженням ризику смертності на 55,8% в порівнянні з лікуванням схемою трастузумаб+капецитабін: HR 0,442 (95% CI: 0,217-0,895), результат є статистично значущим.

Резюме результатів порівняльної клінічної ефективності трастузумабу дерукстекану та схеми трастузумаб + капецитабін: за показником PFS виявлено статистично значущу різницю в перевазі трастузумабу дерукстекану порівняно з компаратором згідно як метааналізу *Ciarroni et al., 2024*, так і метааналізу компанії АстраЗенека (HR відповідно 0,18 та 0,187). Хоча обидва аналізи вказують на зниження ризику смерті (OS HR 0,5 та 0,45) за результатами метааналізу *Ciarroni et al., 2024* не виявлено статистично значущої різниці за кінцевою точкою OS, тоді як дані компанії демонструють статистично значущу перевагу заявленого лікарського засобу зі зниженням ризику смерті на 55,8%.

Слід зауважити, що обидва метааналізи базуються на даних першого зрізу дослідження DESTINY-Breast03 з медіаною спостереження 15,9 місяці, тобто не на останніх доступних на даний момент даних (з медіаною спостереження 43 місяці), що може впливати на актуальність та точність результатів порівняльної клінічної ефективності за точкою OS. Результати метааналізу *Ciarroni et al., 2024* з самостійно проведеним заявником коригуванням HR є методологічно некоректними, отже і нерелевантними, відповідно, нерелевантними є і результати аналізу ефективності витрат з їх використанням.

Результати аналізу з використанням показників HR з метааналізу компанії АстраЗенека Експертний комітет вважає найбільш релевантними, враховуючи вищу методологічну якість даного метааналізу.

Безпечність

Оскільки прямих порівняльних випробувань трастузумабу дерукстекану зі схемою трастузумаб + капецитабін заявником знайдено не було, результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора було проведено на підставі окремих публікацій: *Hurvitz et al., 2023* (медіана спостереження 28,4 місяці); *Cortés et al., 2024* (медіана спостереження 43 місяці); *von Minckwitz et al., 2009* (медіана спостереження 15,6 місяців); *Takano et al., 2018* (медіана спостереження 44,6 місяців); *Urruticoechea et al., 2017* (медіана спостереження 28,6 місяців).

За даними публікації *Hurvitz et al., 2023*, найчастішими побічними реакціями для трастузумабу дерукстекану були: нудота, блювання, закреп, анемія. Побічні реакції ступеня тяжкості більше 3 (56%) були переважно гематологічні (нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія). Серйозні побічні реакції зафіксовані у 25% пацієнтів. Внаслідок побічних реакцій 42% пацієнтів перервали курс лікування, у 25% було зниження дози, а 20% пацієнтів припинили терапію з причини пневмоніту, інтерстиціальної хвороби легень та пневмонії.

За даними публікації Cortés et al., 2024 трастузумаб дерукстекан демонструє очікуване збільшення частоти побічних реакцій при подовженні медіани спостереження до 43 місяців, без виявлення нових сигналів безпеки.

За результатами публікацій von Minckwitz et al., 2009; Takano et al., 2018; Urruticoechea et al., 2017 заявник надав узагальнені дані щодо побічних реакцій для визначеного компаратора, використавши підхід фіксації найгіршого показника, за яким синдром долонно-підшовної еритродизестезії був найчастішою побічною реакцією ступеня тяжкості більше 3 (21,6%). Шлунково-кишкові та гематологічні побічні реакції: нудота та нейтропенія зустрічалися з частотою > 10%. Але такий метод оцінки може штучно завищувати частоту певних побічних реакцій.

В вищезазначених публікаціях летальних випадків, безпосередньо пов'язаних із лікуванням, зафіксовано не було; 2,8% смертей зафіксованих під час лікування не мали причинно-наслідкового зв'язку з терапією, а були пов'язані з прогресуванням основного захворювання – РМЗ.

Таким чином, співвідношення користь/ризик для трастузумабу дерукстекану є сприятливим і має керований профіль безпеки, а збільшення частоти побічних реакцій є очікуваним і пропорційним тривалості терапії.

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

Витрати на трастузумаб дерукстекан розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить [REDACTED] грн за флакон, що містить 100 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій. Ціна на трастузумаб дерукстекан з урахуванням ПДВ (7%) становить [REDACTED] грн. За розрахунками заявника витрати на одне введення трастузумабу дерукстекану становлять [REDACTED] грн. Відповідно, витрати на рік лікування трастузумабом дерукстеканом однієї пацієнтки (17 введень) становлять [REDACTED] грн.

Експертний комітет вважає результати з використанням даних з метааналізу компанії АстраЗенека (de novo модель) більш релевантними. Відповідно, можна зробити висновок, що значення ICER може становити [REDACTED] грн/QALY з використанням даних з метааналізу компанії АстраЗенека, що перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто витрати на трастузумаб дерукстекан порівняно із трастузумаб + капецитабін є неефективними. Проте результати варто інтерпретувати з урахуванням того, що використані у моделі показники HR були розраховані не на основі останніх доступних на даний момент даних.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування трастузумабу дерукстекану порівняно з комбінацією трастузумаб + капецитабін для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів (на основі результатів з метааналізу компанії АстраЗенека) можливе,

якщо заявлена цінова пропозиція на трастузумаб дерукстекан буде знижена не менш ніж на [REDACTED]% до рівня [REDACTED] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та не менш ніж на [REDACTED]% до рівня [REDACTED] грн за флакон для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн).

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході пацієнтів на терапію трастузумабом дерукстеканом встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарський засіб у 2021 році, показано, що при повному переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ є великим (більше 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ також перевищує щороку поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] - [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

За результатами додаткового аналізу впливу на показники бюджету при поступовому переході пацієнтів на терапію трастузумабом дерукстеканом (від 30% у першому році до 100% у п'ятому році) встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн у аналізі з використанням показників HR з метааналізу компанії АстраЗенека. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ є великим (більше 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ з другого року аналізу перевищує поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] - [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

Якість доказових даних

На основі проведеної оцінки методологічної якості представленої заявником в дос'є актуальної інформації встановлено, що:

- систематичний огляд з метааналізом (Ciapponi et al., 2024) за інструментом для оцінки якості систематичних оглядів AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) має помірну методологічну якість;
- звіт мережевого метааналізу компанії АстраЗенека “Network meta-analysis of second-line treatments for HER2-positive metastatic breast cancer: Report. March 10, 2022” за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses) відповідає оцінці високої методологічної якості.

Організаційні критерії

В наявному Стандарті медичної допомоги “Рак молочної залози”, який затверджений наказом МОЗ України № 195 від 3 лютого 2025 року, відсутній лікарський засіб трастузумаб дерукстекан. Водночас є комбінація трастузумаб + капецитабін, яка рекомендована до застосування на другій та третій лінії терапії

пацієнтів з неоперабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримували одну або більше схем лікування анти-HER2 препаратами, але слід враховувати, що на час затвердження вищезазначеного стандарту лікарський засіб трастузумаб дерукстекан ще не був зареєстрований в Україні. Лікарський засіб трастузумаб дерукстекан – ЕНХЕРТУ (порошок для концентрату для розчину для інфузій, 100 мг, стерильний ліофілізований порошок для концентрату для розчину для інфузій для одноразового використання у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою з обжимною кришкою "flip-off crimp cap"; по 1 флакону в картонній коробці) станом на 09.02.2026 р. включений до Державного реєстру лікарських засобів України: РП UA/20895/01/01, термін дії з 27.06.2025 по 27.06.2030.

Лікарський засіб трастузумаб дерукстекан не включений також до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines).

Лікарський засіб трастузумаб дерукстекан включений у наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови, що регламентують сучасний підхід до ведення пацієнтів з неоперабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримували одну або більше схем лікування анти-HER2 препаратами:

- Клінічні практичні рекомендації NCCN в онкології. Рак молочної залози, 2025 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, Version 5).
- Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо метастатичного раку молочної залози, 2025 (ESMO Living Guideline: Metastatic Breast Cancer, April 2025).
- Рекомендації Комісії з гінекологічної онкології щодо раку молочної залози. Хіміотерапія з або без таргетних препаратів при метастатичному раку молочної залози, 2025 (Recommendations of the Gynecological Oncology Commission on Breast. Chemotherapy with or without Targeted Drugs, 2025).
- Настанова ASCO зі стратифікацією ресурсів. Системне лікування пацієнтів із метастатичним раком молочної залози, 2024 (ASCO Resource–Stratified Guideline. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer, 2024).

Отже, на думку Експертного комітету, оскільки трастузумаб дерукстекан довів свою ефективність у пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, що відповідає інструкції для медичного застосування, то заявлений лікарський засіб можна застосовувати в другій, третій або наступних лініях терапії.

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

РМЗ є лідером та займає перше місце за показником захворюваності у жінок 30-74 років та за показником смертності – 30-75+ років. В структурі смертності РМЗ у жінок серед всіх злоякісних новоутворень становить у різній вікових категоріях від 18% до 24,3%.

За даними Національного канцер-реєстру України (НКРУ), у 2024 р. в Україні на обліку знаходиться 168912 жінок з РМЗ. За прогнозом захворюваності

жінок з РМЗ у віці 50-84 років в Україні на 2024-2030 роки на основі даних Центру громадського здоров'я МОЗ України, кількість нових хворих становитиме у 2026 році – 11966, у 2027 – 11755, у 2028 – 11545, у 2029 – 11334 та у 2030 році – 11124.

Дані НКРУ за період 2014-2023 роки свідчать, що 12,3-17,7% вперше виявлених випадків РМЗ припадає на стадію ІІІ; а 7,2-12% – на стадію ІV. В той же час 35% пацієнток зі стадією ІІІ мають нерезектабельний РМЗ. Враховуючи ці епідеміологічні показники та поширеність у пацієнтів України фенотипу HER2+ РМЗ на рівні 14% (публікація Hlovatska, 2022), розрахунковий показник щорічної кількості пацієнток із вперше діагностованим нерезектабельним або метастатичним HER2+ РМЗ становитиме 246 осіб у 2026 році, 242 – у 2027, 237 – у 2028, 233 – у 2029 та 229 – у 2030 році, що підтверджує актуальність потреби у терапевтичних рішеннях для цієї когорти пацієнтів.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я в Україні відповідно до наказу МОЗ України від 30 грудня 2025 р. №1976 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки”.

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

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 22.01.2026, було надано наступні рекомендації.

1) Враховуючи епідеміологічні дані щодо поширеності раку молочної залози в Україні, результати оцінки клінічної ефективності, безпечності лікарського засобу трастузумаб дерукстекан (ЕНХЕРТУ) в монотерапії дорослих пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну чи більше схем терапії на основі анти-HER2 препаратів, а також, беручи до уваги, що за шкалою ICER в Україні витрати на трастузумаб дерукстекан визнані неефективними (показник ICER перевищує 5 ВВП на душу населення), а вплив на бюджет щодо витрат на

заявлений лікарський засіб перевищуватиме поріг фінансової доступності, заявлений лікарський засіб трастузумаб дерукстекан (ЕНХЕРТУ) рекомендований до включення в Перелік 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, розділ “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих”, в т. ч. із застосуванням механізму договорів керованого доступу.

2) Рекомендовано переглянути Стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений наказом МОЗ України від 3 лютого 2025 року № 195, з метою включення лікарського засобу трастузумаб дерукстекан в терапію дорослих пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, який є значно більш ефективнішим, ніж комбінація трастузумаб + капецитабін, які зазначені в діючому Стандарті.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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