

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
палбоцикліб

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: 31.10.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 31.10.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ІБРАНС - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг, 100 мг, 125 мг по 7 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці;

РП UA/18795/01/01, РП UA/18795/01/02, РП UA/18795/01/03 термін дії з 20.07.2021 по 20.07.2026.

Виробник - Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ, Німеччина

Заявник - Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ІБРАНС

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Палбоцикліб/ Palbociclib

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

діюча речовина: палбоцикліб

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, желатин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), шелаку Glaze 45% розчин в етанолі, спирт ізопропіловий, амонію гідроксид 28 %, спирт N-бутиловий, пропіленгліколь, симетикон.

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована доза становить 125 мг палбоциклібу перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою (режим 3/1), щоб утворити повний цикл з 28 днів. Лікування препаратом Ібранс слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії, або до появи його неприйнятної токсичної дії.

При одночасному застосуванні з палбоциклібом інгібітор ароматази слід застосовувати за схемою, зазначеною в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу. При

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом та інгібітором ароматази слід завжди поєднувати з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізінгового гормону (далі - ЛГРГ).

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

ІБРАНС - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг, 100 мг, 125 мг по 7 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці;

РП UA/18795/01/01, РП UA/18795/01/02, РП UA/18795/01/03 термін дії з 20.07.2021 по 20.07.2026.

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

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори циклінзалежної кінрази (CDK). Код АТХ L01EF01.

Палбоцикліб є високоселективним оборотним інгібітором циклінзалежної кінрази (CDK) 4 та 6. Циклін D1 та CDK4/6 є компонентами багатьох низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію.

Через пригнічення CDK4/6 палбоцикліб знижує проліферацію клітин, блокуючи перехід клітин від фази G1 до фази S клітинного циклу. Тестування палбоциклібу на лініях клітин раку молочної залози з ідентифікованим молекулярним профілем показали високу активність проти люмінального раку молочної залози, особливо ER-позитивного раку молочної залози. У протестованих клітинних лініях втрата ретинобластоми (Rb) була пов'язана з втратою активності палбоциклібу. Однак у ході подальшого дослідження на свіжих зразках пухлин не було виявлено жодного зв'язку між експресією RB1 та відповіддю пухлини. Також не спостерігалось жодного причинно-наслідкового зв'язку при вивченні відповіді на лікування палбоциклібом *in vivo* на моделях ксенотрансплантатів пухлин, отриманих у пацієнтів (моделі PDX).

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

Розповсюджений рак молочної залози (далі - РМЗ) HR(+), HER2(-), IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки у фазі постменопаузи, які не отримували попереднього лікування метастазів.

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

Лікування HR (+), HER2 (-) місцево поширеного або метастатичного РМЗ:

- в комбінації з інгібітором ароматази;
- в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію.

У жінок в пременопаузі і перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з ЛГРГ.

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

Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України (далі - КМУ) від 22.12.2023 №1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році» визначено Програму медичних гарантій з переліком медичних послуг, які пацієнт зможе гарантовано отримати безоплатно. До переліку послуг, включені послуги з лікування та супроводу пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах.

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

Постанова КМУ від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них²”, містить лікарські засоби для лікування РМЗ.

Наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки³”, пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: онкологічні захворювання.

Також уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зазначає, що 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”⁴ онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

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)

В досьє зазначено, що цільовою популяцією є пацієнти з HR(+), HER2(-) розповсюдженим РМЗ у фазі постменопаузи, пацієнтки не повинні були отримувати попереднього лікування метастазів, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю.

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб МКХ-10 РМЗ включає клас C50⁵, проте в досьє розглядається РМЗ, що відноситься до класу C50.8 (ураження молочної залози, що виходить за межі однієї та більше із зазначених локацій).

Також класифікувати РМЗ можна за клінічною та патоморфологічною стадією, клінічна – встановлюється до початку лікування, патоморфологічна або хірургічна стадія – після оперативного втручання.

В досьє зазначено, що згідно з даними Національного канцер-реєстру в Україні⁶, РМЗ – патологія, яка залишається актуальною не тільки в масштабах окремої країни, але й для світової спільноти, оскільки високий рівень захворюваності (20,2-104,3 на 100 тис. населення), реєструється у когортах жіночого населення репродуктивного віку, що безумовно має вплив на демографічну ситуацію.

Відповідно до посібників Національного канцер-реєстру в Україні «Питома вага основних п'яти нозологічних форм злоякісних новоутворень в статеві-віковій структурі захворюваності

² Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

³ Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

⁴ Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”, <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhlvalennia-natsionalnoi-strategii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvoren-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>

⁵ Міжнародна класифікація хвороб, онлайн довідник; ICD-10 Version:2016 (who.int)

⁶ Національний канцер - реєстр України. <http://www.ncru.inf.ua/>

та смертності населення України у 2021 році, РМЗ є лідером та займає перше місце за показником захворюваності у жінок 30-74 років та за показником смертності - 30-75+ років.

Для формування відповідної когорти пацієнтів, які будуть потребувати заявлений лікарський засіб заявником було проаналізовано дані Національного канцер-реєстру України та звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення (форма Ф N-7) Центру громадського здоров'я МОЗ України (далі - ЦГЗ)⁷.

Заявник зауважує, що розрахунок когорти базувався на даних про захворюваність. Показник поширеності не був включений в розрахунки, оскільки пацієнти, у яких зафіксували рецидив або встановили IV стадію у новому році, це нововиявлені хворі, а не ті, що знаходяться у пулі поширеності. Когорта пацієнтів з РМЗ IV ст. фіксується статистичними обліковими записами в Україні щорічно як когорта нововиявлених пацієнтів. Таким чином кількісний склад досліджуваної когорти потрібно визначати базуючись на даних по захворюваності.

Заявником зазначено, що в розрахунках використано дані ЦГЗ, оскільки концентрація піку випадків встановлення діагнозу РМЗ у жінок в фазі постменопаузи припадає на віковий діапазон саме 50-84 років, а розподіл за віком наявний лише в зазначеному офіційному джерелі статистичних даних.

Отже на основі даних ЦГЗ було виконано прогноз щодо захворюваності жінок з РМЗ у віці 50-84 років в Україні на 2024 - 2028 роки, що представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Прогноз захворюваності жінок з РМЗ у віці 50-84 років в Україні на 2024-2028 роки на основі даних ЦГЗ

Джерело даних/ Прогноз захворюваності (абс. к-ть пацієнтів) на 2024-2028 р.р	2024	2025	2026	2027	2028
Центр громадського здоров'я МОЗ України	8945	8756	8567	8378	8189

Для подальшого розрахунку кількості пацієнтів, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб використано наступні дані:

- частка пацієнтів HR(+), HER2(-) РМЗ, що відповідно до даних Програми спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)⁸ становить 68%;

- частка пацієнтів з IV стадії РМЗ була прогнозована, використовуючи дані Національного канцер-реєстру України та виявлено, що такий відсоток у 2024-2028 роках буде складати у діапазоні 13-16%;

- частка пацієнтів з РМЗ без вісцерального ураження, що загрожує життю, становить 85% відповідно до рекомендацій Європейського товариства з медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO)⁹;

- частка пацієнтів з РМЗ, які охоплені спеціальним лікуванням, становить 86,3% відповідно до даних Національного канцер - реєстру України.

Таким чином, кількість пацієнтів, що потребуватиме заявлений лікарський засіб складає 580 пацієнтів у 2024 році, на 2025 рік - 611 пацієнтів, на 2026 рік - 598 пацієнтів, на 2027 рік - 627 пацієнтів, на 2028 рік - 654 пацієнти.

⁷ Центр громадського здоров'я МОЗ України. <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

⁸ <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

⁹ <https://www.esmo.org/content/download/395915/77031>

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне.

В основу розрахунку потреби заявником було враховано лише кількість нових діагностованих випадків РМЗ, тобто лише показник захворюваності, за даними ЦГЗ. Відповідно до даних Бюлетня Національного канцер-реєстру №25 - "Рак в Україні, 2022-2023"¹⁰ загальна кількість хворих на обліку станом на 2023 рік з РМЗ становить 176 587 осіб, з них 175 565 жінок. В результаті звернення уповноваженого органу до ДНП "Національний інститут раку" щодо стадіювання злоякісних новоутворень в Національному канцер-реєстрі України встановлено, що розподіл за стадіями злоякісного захворювання завжди виконується на час його виявлення і незалежно від подальшого прогресування або рецидиву захворювання стадія злоякісного захворювання, визначена на час його виявлення, залишається незмінною.

Отже, уповноважений орган погоджується з тим, що пацієнти з РМЗ IV стадії на момент встановлення діагнозу відповідно до Національного канцер-реєстру України це нововиявлені пацієнти (показник захворюваності), проте значна поширеність РМЗ та відсутність даних щодо частки пацієнтів з метастатичним РМЗ в рамках показника поширеності впливає на кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб.

Також, фахівці вищезазначеного закладу охорони здоров'я відмітили, що у пацієнток у постменопаузі прогресування до метастатичного РМЗ відбувається повільніше ніж у пременопаузі, а також те, що у 20% пацієнтів з РМЗ у цій фазі можуть виникнути метастази протягом 5-8 років. Отже, доцільним є також врахування пацієнтів, які матимуть прогресування до метастатичного РМЗ.

З метою аналізу реальної клінічної практики в Україні щодо частки пацієнтів з HR-позитивним, HER2-негативним статусом в структурі РМЗ, а також частоти виникнення вісцерального кризу у пацієнток з HR-позитивним, HER2-негативним метастатичним РМЗ у фазі постменопаузи, уповноваженим органом надіслано листи з запитом до закладів охорони здоров'я; дані надані спеціалістами закладів охорони здоров'я представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Дані від спеціалістів закладів охорони здоров'я

Заклад охорони здоров'я	Частка пацієнтів HR(+), HER2(-) РМЗ	Частка пацієнтів з вісцеральним кризом
ДНП "Національний інститут раку"	47%	10-15%
КНП "Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради"	70%	20%
КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради"	45%	10%
КНП "Хмельницький протипухлинний центр"	60%	5-10%

Варто зауважити, що дані спеціалістів закладів охорони здоров'я щодо частки пацієнтів з HR-позитивним, HER2-негативним статусом в структурі РМЗ, а також частоти виникнення вісцерального кризу у пацієнток з HR-позитивним, HER2-негативним метастатичним РМЗ у фазі постменопаузи незначно відрізняються в залежності від регіону, проте в середньому корелюють з даними, що використані заявником для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі.

¹⁰ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF/str-kont_all.pdf

Отже, кількість пацієнтів, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб потенційно може бути більшою, враховуючи дані поширеності РМЗ та відповідно кількості пацієнтів, які матимуть прогресію до метастатичного РМЗ.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - жінки з HR/ER(+), HER2(-) розповсюдженим РМЗ у фазі постменопаузи, пацієнтки не повинні були отримувати попереднього лікування метастазів, без вісцерального ураження, що загрожує життю;

Втручання (I, intervention) - палбоцикліб на додаток до летрозолу, у дозуваннях, рекомендованих чинними інструкціями для медичного застосування в Україні;

Компаратор (C, comparator) - летрозол, у дозуванні, рекомендованому чинними інструкціями для медичного застосування в Україні;

Кінцеві точки (O, outcomes):

- виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS)
- остаточні результати OS станом на серпень 2023 (зріз даних від листопаду 2021);
- профіль безпеки станом на серпень 2023 (зріз даних від листопаду 2021).

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником проаналізовано нормативно-правове поле, що забезпечує доступ до лікування РМЗ в Україні (проаналізовані позитивні переліки, галузеві стандарти); міжнародні підходи у лікуванні відповідної когорти пацієнтів; споживання лікарських засобів в Україні за бюджетний кошт, які призначені для лікування пацієток із РМЗ; проведене опитування з к.м.н., лікарем-онкохірургом вищої категорії, яка працює у Національному медичному університеті та у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» щодо застосування відповідних лікарських засобів у реальній клінічній практиці та встановлено наступне:

- летрозол включений до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 за показанням для лікування раку молочної залози¹¹;

- летрозол включено 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, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216¹²;

- за даними Державного реєстру лікарських засобів України (далі - ДРЛЗ) летрозол показаний як терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі;

- відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози”¹³ лікарськими засобами, що використовуються для гормональної терапії злоякісних новоутворень є анастрозол, екземестан, летрозол, тамоксифен, тореміфен, фулвестрант, без надання переваг будь - якому лікарському засобу;

- відповідно до клінічних практичних рекомендацій ESMO, 2021 та клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2024 інгібітори CDK4/6 (що включає палбоцикліб) у поєднанні з ендокринною терапією є стандартною терапією першої лінії для лікування пацієнтів з HR(+), HER2(-) метастатичним РМЗ.

¹¹ Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹² Постанова КМУ від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

¹³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmr_rmz.pdf

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратора та встановлено, що вибір компаратора проводився відповідно до настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова). Вибір компаратора є прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, надана в досьє за результатами дослідження PALOMA-2 (NCT01740427), що описане в двох публікаціях:

- H.S. Rugo. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptorpositive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up, 2019 (далі - Rugo et al., 2019)¹⁴;

- Dennis J. Slamon. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer, 2024 (далі - Slamon et al., 2024)¹⁵.

Дослідження PALOMA-2 (публікації Rugo et al., 2019 та Slamon et al., 2024) III фази, подвійне сліпе, рандомізоване 2:1, плацебо-контрольоване, метою якого було продемонструвати подовжену ефективність та безпеку застосування палбоциклібу на додаток до летрозолу у порівнянні з летрозолом для лікування жінок з поширеним або метастатичним HR/ER(+), HER2(-) РМЗ у фазі постменопаузи у якості першої лінії терапії, тобто пацієнток, які попередньо не отримували лікування з приводу метастазів.

Первинною кінцевою точкою була PFS оцінена дослідниками та визначена як час з моменту рандомізації до вперше зареєстрованого об'єктивного прогресування захворювання (за оцінкою Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) чи смерті за будь-яких причин, незалежно від того, що саме було зафіксовано. PFS додатково була оцінена незалежним засліпленим центральним органом.

На дату проведення зрізу даних у 2017 році, що описане в публікації Rugo et al., 2019 (медіана спостереження склала 37,4 місяці) **результат первинної кінцевої точки** оцінений дослідниками показав, що медіана PFS становила 27,6 місяців в групі палбоцикліб+летрозол проти 14,5 місяців в групі плацебо+летрозол: HR 0,563 (95% CI 0,461-0,687), $p < 0,0001$. За результатом PFS оціненої незалежним засліпленим центральним органом медіана PFS становила 35,7 місяців в групі палбоцикліб+летрозол проти 19,5 місяців в групі плацебо+летрозол: HR 0,611 (95% CI 0,485-0,769), $p < 0,0001$.

Результати фінального аналізу OS для ІТТ-популяції (публікація Slamon et al., 2024) були проаналізовані 15.11.2021. Медіана часу спостереження склала 90,1 місяці. Серед 666 пацієнтів спостерігалось 405 летальних випадків: 273 із 444 у групі палбоцикліб+летрозол та 132 із 222 у групі плацебо+летрозол. Медіана OS становила **53,9 місяці** (95% CI 49,8-60,8) для палбоцикліб+летрозол проти **51,2 місяці** (95% CI 43,7- 58,9) для плацебо+летрозол: **HR 0,96 (95% CI 0,78-1,18), $p=0,34$** . На момент фінального зрізу даних 45 (10,1%) і 5 (2,3%) пацієнтів все ще отримували лікування в групах палбоцикліб+летрозол і плацебо+летрозол. Середня тривалість лікування становила 22,0 і 13,8 місяців, відповідно.

На момент фінального зрізу даних, що описане в публікації Slamon et al., 2024 заявником виявлено, що результати OS не є статистично значущі: HR 0,96 (95% CI 0,78-1,18), але вони синхронізують з даними щодо OS, що описані в дослідженні PALOMA-1 (публікація Finn et al., 2020¹⁶): HR 0,897 (95% CI 0,623-1,294) $p=0,281$.

¹⁴H.S. Rugo. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptorpositive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up, 2019, <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-018-05125-4>

¹⁵Dennis J. Slamon. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer, 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10950136/>

¹⁶Finn et al. 2020. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-020-05755-7>

На момент зрізу даних 59 пацієнтів (13,3%) групи палбоцикліб+летрозол та 47 пацієнтів (21,2%) групи плацебо+летрозол з дисбалансом між групами лікування більше не перебували під наглядом за показником виживаності (втрачені з-під нагляду або відмовилися від участі).

Заявником в дос'є представлено також субгруповий аналіз за OS та зазначено, що даний аналіз був дослідницьким і виконувався без статистичного аналізу. За результатом аналізу спостерігалась різниця в медіані OS на користь палбоцикліб+летрозол у пацієнтів з інтервалом без захворювання >12 місяців: медіана OS становила 66,3 місяців для палбоцикліб+летрозол проти 47,4 місяців для плацебо+летрозол: HR=0,73 (95% CI 0,53-1,01). Відмінності в медіані OS на користь палбоцикліб+летрозол порівняно з плацебо+летрозол також спостерігалися серед інших підгруп, включаючи пацієнтів із функціональним статусом Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 1 або 2, пацієнтів з ураженням тільки в кістках та тих, хто отримував попередньо ендокринну терапію. У підгрупі пацієнтів із *de novo* метастатичним захворюванням медіана OS була довшою в групі плацебо+летрозол (60,4 місяців) порівняно з такою в групі палбоцикліб+летрозол (54,6 місяці): HR=1,19 (95% CI 0,84-1,70). Медіана OS також була довшою в групі плацебо+летрозол порівняно з групою палбоцикліб+летрозол у підгрупах пацієнтів із статусом ECOG 0 і без попередньої ендокринної терапії.

Загалом 399 (89,9%) пацієнтів у групі палбоцикліб+летрозол і 217 (97,7%) пацієнтів у групі плацебо+летрозол припинили лікування. Із них 322 (80,7%) і 190 (87,6%) отримували ≥ 1 системної терапії після дослідження, відповідно. Сорок сім (11,8%) і 58 (26,7%) пацієнтів отримували інгібітори CDK4/6 після дослідження; з них більшість отримували палбоцикліб (8,8% у групі палбоцикліб+летрозол і 24% у групі плацебо+летрозол).

Медіана часу до першої наступної хіміотерапії була довшою у групі палбоцикліб+летрозол (38,1 місяці) ніж у групі плацебо+летрозол (29,8 місяці): HR 0,73 (95% CI 0,61-0,88).

Заявником проведена оцінка методологічної якості публікації *Rugo et al., 2019* за листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomized controlled trials) та встановлена як прийнятна, оскільки публікація висвітлює подовжені результати дослідження PALOMA-2 (тобто, це вже другий зріз), деякі питання в ній не висвітлюються для уникнення дублювань із попередніми публікаціями. Наприклад, не наведено методу рандомізації та приховування, за рахунок чого заявником знижено оцінку публікації.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу палбоцикліб представлено за даними дослідження **PALOMA-2** (публікація *Slamon et al., 2024*).

У фармакоекономічну модель заявником включено побічні явища, пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося у >10% пацієнтів в обох групах та зазначено, що враховувались більш тяжкі явища (3 та 4 ступеню) та ті, які мають найбільший вплив на якість життя пацієнтів. Побічні явища, пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося у >10% пацієнтів в обох групах представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Побічні явища, пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося у >10% пацієнтів в обох групах.

Побічні явища	Палбоцикліб+летрозол, n=444		Плацебо+летрозол, n=222	
Ступінь	3	4	3	4
Фебрильна нетропенія	8	2	0	0
Нейтропенія	251 (56,5)	59 (13,3)	2 (0,9)	1 (0,5)
Інфекції	33 (7,4)	7 (1,6)	7 (3,2)	0

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

Лейкопенія	117 (26,4)	4 (0,9)	0	0
Артралгія	4 (0,9)	0	1 (0,5)	1
Втома	13 (2,9)	0	3 (1,4)	3
Нудота	1 (0,2)	0	4 (1,8)	0
Стоматит	5 (1,1)	0	0	0
Діарея	7 (1,6)	0	3 (1,4)	0
Анемія	30 (6,8)	1 (0,2)	4 (1,8)	0
Тромбоцитопенія	7 (1,6)	1 (0,2)	0	0
Зниження апетиту	3 (0,7)	0	0	0
Рвота	4 (0,9)	0	3 (1,4)	0

Заявником зазначено, що за результатами проведеного інтерв'ю з клінічним фахівцем щодо застосування комбінації палбоцикліб+летрозол у рутинній практиці було виявлено, що на практиці, лікарі ретельним моніторингом пацієнтів під час лікування намагаються мінімізувати розвиток побічних реакцій тяжких ступенів у хворих. Так, в залежності від даних моніторингу, приймається рішення щодо або зниження дозування, або відміни досліджуваних препаратів, іноді, необхідне медикаментозне втручання для їх розрішення. Було зазначено, що до реакцій, що потребують лікування, відносять гематоксичні побічні ефекти ступеню 3 та вище, а саме: нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія.

Уповноваженим органом проаналізовано дослідження PALOMA-2 (публікації *Rugo et al., 2019* та *Slamon et al., 2024*), що представлено в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

За даними реєстру клінічних випробовувань *ClinicalTrials.gov* дослідження PALOMA-2 (NCT01740427) є завершеним, з фактичною датою завершення 09.11.2023.

Із 444 пацієнтів, включених в групу палбоцикліб+летрозол 66,2% пацієнтів були з віддаленими (англ. *distant*) метастазами та 31,3% пацієнтів мали нещодавно діагностовані метастази (англ. *newly diagnosed*). З 222 пацієнтів, включених у групу летрозол+плацебо 65,3% пацієнтів були з віддаленими метастазами та 32% пацієнтів мали нещодавно діагностовані метастази. Отже, частка пацієнтів з метастатичним РМЗ в дослідженні PALOMA-2 з групи палбоцикліб+летрозол становила 97,5%, з групи летрозол+плацебо 97,3%.

За результатом первинної кінцевої точки (публікація *Rugo et al., 2019*) встановлено, що застосування палбоцикліб+летрозол покращує PFS оцінену дослідниками на 13,1 місяців порівняно з летрозол+плацебо із статистично значущою різницею ($p < 0,0001$) та на 16,2 місяці за оцінкою незалежного засліпленого центрального органу ($p < 0,0001$). В той же час, результати фінального аналізу OS (публікація *Slamon et al., 2024*) свідчать про наявність незначної клінічної переваги комбінації палбоцикліб+летрозол проти плацебо+летрозол із зменшенням смертності на 0,4% та подовженням OS на 2,7 місяці без статистично значущої різниці ($p = 0,34$).

Варто звернути увагу на фактори, що могли вплинути на результати OS у дослідженні:

- за даними *Rugo et al., 2019* більша кількість пацієнтів отримала першу наступну системну терапію в групі плацебо+летрозол, ніж у групі палбоцикліб+летрозол (67,6% та 51,1% відповідно); більша кількість пацієнтів отримували другу наступну системну терапію в групі плацебо+летрозол, ніж в групі палбоцикліб+летрозол (43,7% та 31,1% відповідно).

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

Також, за даними Slamon et al., 2024 кількість пацієнтів, що отримала будь-яку системну терапію після дослідження становить 322 (80,7%) пацієнтів з групи палбоцикліб+летрозол та 190 (87,6%) пацієнтів з групи плацебо+летрозол.

- загалом, кількість пацієнтів, що отримали інгібітори CDK4/6 в групі палбоцикліб+летрозол становить 47 (11,8%) пацієнтів, в групі летрозол+плацебо становить 58 (26,7%) пацієнтів;

- медіана часу до першої наступної хіміотерапії була довшою у групі палбоцикліб+летрозол (38,1 місяці) ніж у групі плацебо+летрозол (29,8 місяці).

В результаті проведеного аналізу безпеки встановлено, що більш часто в групі палбоцикліб+летрозол порівняно з групою летрозол+плацебо спостерігались гематологічні порушення, що включали в себе нейтропенію, фебрильну нейтропенію, лейкопенію, анемію та тромбоцитопенію, що підтверджено даними реальної клінічної практики України, а саме даними клінічного фахівця, наданими заявником.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження PALOMA-2 (публікації Rugo et al., 2019 та Slamon et al., 2024) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження чітко вивчає визначене клінічне питання, а саме ефективність та безпеку застосування палбоциклібу на додаток до летрозолу у порівнянні з летрозолом для лікування жінок з поширеним або метастатичним HR/ER(+), HER2(-) РМЗ у фазі постменопаузи у якості першої лінії терапії, тобто пацієнток, які попередньо не отримували лікування з приводу метастазів, рандомізація у співвідношенні 2:1 була проведена за допомогою централізованої інтернет/телефон реєстраційної системи, дослідження було подвійне сліпе, плацебо-контрольоване. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження, а результати представлені за усіма визначеними кінцевими точками. Враховуючи вищезазначене, уповноваженим органом встановлено високу методологічну якість дослідження за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи.

Палбоцикліб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року** (WHO Model List of Essential Medicines)¹⁷.

Експертний комітет ВООЗ (далі - Комітет) при розгляді питання включення палбоциклібу до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ в 2023 році відмітив, що результати клінічних випробувань інгібіторів циклінзалежної кінази 4/6 (абемацикліб, палбоцикліб і рибоцикліб) для лікування поширеного з позитивним гормональним рецептором/HER2-негативним РМЗ на першій та другій лінії терапії свідчать про наявність переваг щодо виживаності при додаванні до ендокринної терапії порівняно з ендокринною терапією окремо. Однак Комітет вважає, що все ще існує невизначеність щодо оптимальної, найбільш активної та найкраще переносимої дози, зазначивши, що багатьом пацієнтам довелося зменшити дозу в основних дослідженнях. Комітет також зазначає, що існує невизначеність щодо тривалості лікування, позиціонування як першої або другої лінії при метастазах, а також щодо того, чи існують клінічно значущі відмінності між препаратами в межах одного фармакологічного класу. Як і в 2021 році, Комітет відзначив збереження високих цін на ці лікарські засоби, що створює серйозні проблеми з економічною доступністю, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Комітет рекомендував продовжувати оцінювати дані щодо цих лікарських засобів в міру їх розвитку і повторив рекомендацію Комітету експертів 2021 року про те, що цей клас лікарських засобів має бути внесений до Патентного пулу лікарських засобів як потенційний кандидат на укладення добровільних ліцензійних угод.

¹⁷ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України палбоцикліб не включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)¹⁸.

В реєстрі медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений наказом МОЗ №396 від 30.06.2015¹⁹. В зазначеному уніфікованому клінічному протоколі заявлений лікарський засіб палбоцикліб відсутній, оскільки на час затвердження протоколу була відсутня реєстрація палбоциклібу в Україні.

У досє представлені наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн** в яких згадується палбоцикліб як лікарський засіб для лікування РМЗ:

1. Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, 2021. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer²⁰.

В рекомендаціях зазначено, що інгібітор CDK4/6 (що включає палбоцикліб) у поєднанні з ендокринною терапією є стандартною терапією першої лінії для лікування пацієнтів з HR(+), HER2(-) метастатичним раком молочної залози, що покращує PFS, OS та якість життя (I/A; оцінка ESMO-MCBS v1.1 оцінка 3-5).

Інгібітори CDK4/6 є ефективними при de novo чи рецидиві РМЗ, у випадках первинної чи вторинної ендокринної резистентності, в жінок у постменопаузі чи пременопаузі. Хоча прямі порівняння трьох інгібіторів CDK4/6 відсутні, прогнозується, що їх ефективність буде схожою. Палбоцикліб та рибоцикліб не продемонстрували ефективність при монотерапії і повинні комбінуватися з ендокринною терапією; натомість абемацикліб продемонстрував незначну ефективність при монотерапії (ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 3).

Ендокринну терапію у вигляді монотерапії слід застосовувати на першій лінії терапії для когорти пацієнтів з супутніми захворюваннями або станами, коли комбінація з інгібіторами CDK4/6 є протипоказаною.

2. Керівництво Європейського товариства медичної онкології (ESMO): 5-е міжнародне узгоджене керівництво ESO-ESMO для поширеного раку молочної залози, 2020 (5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5))²¹.

Оцінки за ESMO-MCBS для застосування інгібіторів CDK4/6 у поєднанні з ендокринною терапією для поширеного РМЗ відрізняються залежно від ситуації та лікарського засобу (I/A, консенсус - 100%). Доступні дані: палбоцикліб+інгібітор ароматази, перша лінія: оцінка ефективності: 3 (PFS); відсутнє покращення якості життя; оцінка ESMO-MCBS v1.1:3.

3. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Рак молочної залози, Версія 4. 2024 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer)²²

Рекомендованими схемами системної терапії для пацієнтів з HR(+) рецидивуючим нерезектабельним (локальним чи регіональним) або IV (M1) стадією РМЗ у фазі постменопаузи є:

- інгібітор ароматази + інгібітор CDK4/6:

¹⁸<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

¹⁹Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений Наказом МОЗ №396 від 30.06.2015, https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmr_rmz.pdf

²⁰ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, 2021; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf)

²¹5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7510449/>

²²NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

- інгібітор ароматази + рибоцикліб (категорія 1*);
- інгібітор ароматази + абемацикліб;
- інгібітор ароматази + палбоцикліб;
- фулвестрант + інгібітор CDK4/6:
 - фулвестрант + рибоцикліб (категорія 1*);
 - фулвестрант + абемацикліб (категорія 1*);
 - фулвестрант + палбоцикліб.

*В рандомізованих контрольованих дослідженнях фази 3 продемонстрована клінічна перевага OS на першій лінії терапії при застосуванні: інгібітора ароматази + рибоциклібу, фулвестранту + рибоциклібу, фулвестранту + абемациклібу.

Інші рекомендовані схеми на першій та/або наступних лініях терапії:

- фулвестрант;
- фулвестрант+нестероїдний інгібітор ароматази (анастрозол, летрозол);
- нестероїдний інгібітор ароматази (анастрозол, летрозол);
- тамоксифен;
- екземестан.

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

Рекомендації Американського товариства клінічної онкології щодо системного лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози: Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource–Stratified Guideline, 2024²³.

Для пацієнтів із HR-позитивним і HER2-негативним РМЗ, якщо нестероїдні інгібітори ароматази та інгібітори CDK 4/6 недоступні, рекомендовано застосовувати лише гормональну терапію.

Пацієнтам з HR-позитивним, HER2-негативним РМЗ, яким пропонується хіміотерапія, слід призначати хіміотерапію одним препаратом, а не комбінованою хіміотерапією, комбіновані схеми можуть бути запропоновані для симптоматичних або небезпечних для життя випадків.

Пацієнтам із HR-позитивним РМЗ із прогресуванням захворювання, які перебувають у постменопаузі, рекомендовано запропонувати лікування за допомогою:

- ендокринної терапії з або без таргетної терапії або
- однокомпонентну хіміотерапію.

Оновлені рекомендації Американського товариства клінічної онкології: Ендокринна терапія та таргетна терапія метастатичного раку молочної залози з позитивним гормональним рецептором, рецептором людського епідермального фактора росту 2 – негативним. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update, 2021²⁴.

Рекомендація 3.1

Нестероїдний інгібітор ароматази та інгібітор CDK4/6 слід пропонувати пацієнтам у постменопаузі та пацієнтам у пременопаузі в поєднанні з медикаментозним пригніченням функції яєчників, а також пацієнтам чоловічої статі (з аналогом гонадотропіну, англ. gonadotropin-releasing hormone) у раніше не лікованих пацієнтів з HR-позитивним метастатичним РМЗ (тип: заснований на доказах, користь переважає шкоду; якість доказів: сильна).

²³Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource–Stratified Guideline, 2024. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.23.00285>

²⁴Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update, 2021. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01392>

Клінічні рекомендації, засновані на доказах Німецької програми рекомендацій в онкології щодо раннього виявлення, діагностики, лікування та спостереження за хворими на рак молочної залози. German Guideline Program in Oncology (GGPO). Evidence-based Guideline for the Early Detection, Diagnosis, Treatment and Follow-up of Breast Cancer, 2021²⁵.

Рекомендації щодо системної терапії у пацієток у постменопаузі з позитивним гормональним рецептором та негативним статусом HER2.

Рекомендація 5.32

У пацієток у постменопаузі ендокринна терапія можлива у поєднанні з таргетною терапією при наявності позитивного статусу гормональних рецепторів та негативного статусу HER2 (сильна рекомендація).

Рекомендація 5.33

Комбінація хіміо- та ендокринної терапії не рекомендована. Хоча це може призвести до збільшення частоти ремісії, вона також призводить до збільшення токсичності без збільшення PFS та OS.

Рекомендація 5.34

Комбіновану терапію інгібітору ароматази чи фулвестранту з інгібіторами CDK4/6 рекомендовано застосовувати, якщо раніше ця група препаратів не застосовувалась.

Отже, відповідно до клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2024, рекомендацій Американського товариства клінічної онкології, 2024, рекомендацій Американського товариства клінічної онкології, 2021, клінічних рекомендацій, заснованих на доказах Німецької програми рекомендацій в онкології, 2021 палбоцикліб рекомендований як терапія першої лінії для лікування HR(+), HER2(-) PM3 у фазі постменопаузи.

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

Для оцінки переваг застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом заявником було використано аналіз “витрати-користь” з огляду на доцільність отримання комплексного результату від застосування інноваційної терапії, а саме у контексті збільшення тривалості якісного життя.

Уповноважений орган погоджується з вибором заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь”, оскільки він обґрунтований статистично достовірною різницею в показниках виживаності без прогресування, яка досягається при застосуванні палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно із застосуванням монотерапії летрозолом, та відповідним збільшенням тривалості якісного життя у клінічному дослідженні PALOMA-2 (NCT01740427)²⁶.

Фармакоекономічні розрахунки методом “витрати-користь” базуються на моделі Маркова з 28-денними циклами та часовим горизонтом тривалістю 15 років, що відповідає характеру перебігу захворювання та, як зазначає заявник, є максимальним при такому стані. Модель Маркова розроблена з використанням підходу “площа під кривою”. Показники витрат і ефективності у моделі були дисконтовані за ставкою 3%. У фармакоекономічний аналіз включені тільки прямі витрати.

Структура моделі фармакоекономічного аналізу передбачає три стани: без прогресування (лікування першої лінії), прогресування, смерть. Модель враховує побічні явища

²⁵German Guideline Program in Oncology (GGPO). Evidence-based Guideline for the Early Detection, Diagnosis, Treatment and Follow-up of Breast Cancer, 2021. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/S3_Guideline_Breast_Cancer.pdf

²⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01740427>

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

на фоні досліджуваного лікування у стані без прогресування та застосування наступних ліній терапії (ендокринної терапії (ЕТ), хіміотерапії (ХТ) або паліативного лікування) у випадку прогресування захворювання у пацієнтів у групі втручання та контролю.

Представлений заявником аналіз виживаності адаптовано з базової (глобальної) моделі фармакоекономічного аналізу з використанням регресійного методу підбору параметричного розподілу на основі даних, отриманих від пацієнтів (patient-level data, далі – PLD) дослідження PALOMA-2 (NCT01740427).

У якості підібраних параметричних кривих для виживаності без прогресування та загальної виживаності використано лог-нормальний та лог-логістичний розподіли відповідно. Дані відібрано на основі розрахованих значень AIC/BIC.

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

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу палбоциклібу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> комбінація палбоциклібу та летрозолу. <i>Компаратор:</i> летрозол. Марківську модель розділеної виживаності з використанням підходу “площа під кривою” було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: жінки з розповсюдженим HR/ER (+), HER2 (-) РМЗ у фазі постменопаузи, що не отримували попереднього лікування метастазів, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю.
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров’я – державного платника.
		Часовий горизонт моделювання становить 15 років.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності: дослідження PALOMA-2 (виживаність без прогресування (Rugo et al., 2019, зріз даних – 31.05.2017 ²⁷) та загальна виживаність (Slamon et al., 2024, зріз даних – 15.10.2021 ²⁸)). Дані щодо безпеки: заявником було агреговано дані щодо побічних реакцій з дослідження PALOMA-2 (Rugo et al., 2019, Salmon et al., 2024), дані з публікації Lloyd et al., 2006 ²⁹ та інформацію, надану клінічним фахівцем. Дані щодо користі: Заявником запропоновано два опціональні набори корисностей для стану виживаності без прогресування:

²⁷ Rugo, H.S., Finn, R.S., Diéras, V. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat 174, 719–729 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>

²⁸ Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, Lipatov ON, Walshe JM, Martin M, Chavez-MacGregor M, Bananis E, Gauthier E, Lu DR, Kim S, Finn RS. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2024 Mar 20;42(9):994-1000. doi: 10.1200/JCO.23.00137. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38252901; PMCID: PMC10950136.

²⁹ 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.

		За даними дослідження PALOMA-2 (Rugo et al., 2018³⁰): · 0,736 для комбінації палбоциклібу та летрозолу; · 0,712 для летрозолу. Розраховані заявником показники: · 0,756 для комбінації палбоциклібу та летрозолу; · 0,817 для летрозолу. <i>Показники корисностей для стану прогресування захворювання:</i> За даними дослідження PALOMA-2 (Rugo et al., 2018): · 0,630 наступна лінія терапії; Розраховані заявником показники: · 0,582 надання паліативної допомоги. Обчислення показників корисності заявником здійснювалось відповідно до підходу, викладеного у публікації Lloyd et al., 2006. За результатами економічної оцінки у межах 15-річного часового горизонту за базовим сценарієм було отримано наступний результат: ● 5,86 LYG для комбінації палбоциклібу та летрозолу; ● 5,67 LYG для летрозолу; <i>Використання набору значень корисностей для стану здоров'я без прогресування з дослідження PALOMA-2:</i> ● 3,79 QALY для комбінації палбоциклібу та летрозолу; ● 3,37 QALY для летрозолу. <i>Використання набору розрахованих значень корисностей для стану здоров'я без прогресування відповідно до методики Lloyd et al., 2006:</i> ● 3,88 QALY для комбінації палбоциклібу та летрозолу; ● 3,62 QALY для летрозолу. Додавання палбоциклібу до летрозолу для лікування дорослих пацієнтів із розповсюдженим HR/ER (+), HER2 (-) PM3 у фазі постменопаузи, що не отримували попереднього лікування метастазів, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю порівнюючи лише з летрозолом та враховуючи дисконтування забезпечує додаткові: ● 0,19 LYG; ● 0,42 QALY при застосуванні значень корисностей для стану здоров'я без прогресування з дослідження PALOMA-2; ● 0,25 QALY при застосуванні розрахункових значень корисностей для стану здоров'я без прогресування.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: ● витрати на лікарські засоби (комбінація палбоциклібу та летрозолу, монотерапія летрозолом); ● витрати на лікарські засоби наступної лінії терапії (ЕТ – фулвестрант, екземестан, комбінація екземестан + еверолімус, еверолімус; ХТ – доксорубіцин монотерапія; паліативне лікування); ● витрати на медичні послуги та моніторинг пацієнтів на початку, у період лікування та диспансеризації;

³⁰ Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CHUANG, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. Ann Oncol. 2018 Apr 1;29(4):888-894. doi: 10.1093/annonc/mdy012. PMID: 29360932; PMCID: PMC5913649.

		витрати на лікування ПР. Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ вартість палбоциклібу (ТН Ібранс) у формі капсул та таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 125 мг, 100 мг та 75 мг №21 є однаковою для всіх трьох доз та складає 73 137,20 грн (наказ МОЗ України від 14.01.2023 № 82³¹). Витрати на палбоцикліб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████ грн за упаковку капсул та таблеток, вкритих оболонкою по 125 мг, 100 мг та 75 мг №21, співпадають з витратами на палбоцикліб на один цикл – ██████ грн, а річні витрати на палбоцикліб становлять ██████ грн. Вартість летрозолу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 2,5 мг №28 (ЛЕТРОМАРА®), включеного у модель, розрахована заявником на основі даних електронної системи публічних закупівель Prozo³², становить 97,30 грн, співпадає з витратами на один цикл, а річні витрати на летрозол становлять 1 264,90 грн. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат: ██████ грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: ██████ грн/LYG; ██████ грн/QALY при застосуванні значень корисностей для стану здоров'я без прогресування з дослідження PALOMA-2; ██████ грн/QALY при застосуванні значень корисностей стану здоров'я без прогресування, розрахованих заявником. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості. В рамках однофакторного аналізу чутливості було досліджено вплив на ICER зміни на +/- 10% таких вхідних параметрів як показники корисності, розраховані за методикою Lloyd et al., 2006, відсотковий розподіл пацієнтів з ПР, відсоток відповіді пацієнтів на лікування заявленою медичною технологією та медичною технологією порівняння, розподіл пацієнтів на наступні лінії терапії (ЕТ – фулвестрант, екземестан, комбінація екземестан + еверолімус, еверолімус; ХТ – доксорубіцин монотерапія; паліативне лікування), вартість лікарських засобів, включених у модель, та інші категорії витрат. Встановлені параметри, щодо яких результат ICER є найбільш чутливим, а саме – вартість палбоциклібу, віковий коефіцієнт для розрахунку корисностей

³¹ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-14012023--82-pro-deklaruvannja-zmini-optovo-vidpusknihi-cin-na-likarski-zasobi-stanom-na-11-sichnja-2023-roku>

³² <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-04-14-008096-a>

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

		станів здоров'я за методикою <i>Lloyd et al., 2006</i> , частка пацієнтів, що мали відповідь на лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: 1. Показник зниження корисності при виникненні токсичного ефекту – нейтропенії відповідає показнику зниження корисності фебрильної нейтропенії, а для інших побічних явищ, що були використані у моделі та призводили до змін якості життя, значення корисності були середнім значенням з чотирьох небажаних реакцій, включених до <i>Lloyd et al., 2006</i>. 2. Медіана стартового віку когорти складає 62 роки у групі палбоцикліб+летрозол та 61 рік у групі летрозол відповідно до даних дослідження PALOMA-2 (оцінювана когорта – жінки у фазі постменопаузи), що відповідатиме стартовому віку когорти у реальному житті. 3. Для розрахунку дозувань та вартості деяких лікарських засобів (що використовуються для лікування побічних ефектів) було зроблено припущення, що вага пацієнтів складає 70 кг, як рекомендує ВООЗ. 4. Пацієнти, які будуть застосовувати наступні лінії терапії, не будуть потребувати зниження доз при використанні відповідних ЛЗ. 5. Дозу доксорубіцину було розраховано, із припущення площі поверхні тіла пацієнта 1,73 м². Обмеження дослідження: До основних обмежень проведеного аналізу можна виділити такі, які були пов'язані із відсутністю даних на локальному рівні: - модель виконано відштовхуючись від базових характеристик пацієнтів дослідження, результатів дослідження, що може відрізнятися при практичній реалізації технології. Проте всі припущення у моделі було узгоджено із локальними спеціалістами.

Отже, за розрахунками заявника застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом забезпечує додаткові 0,19 LYG, 0,42 QALY при застосуванні значень корисностей стану здоров'я без прогресування з дослідження PALOMA-2 та 0,25 QALY при застосуванні розрахункових значень корисностей для стану здоров'я без прогресування порівняно із застосуванням монотерапії летрозолом, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом 15-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні палбоциклібу в комбінації з летрозолом для лікування дорослих жінок з розповсюдженим HR/ER (+), HER2 (-) РМЗ у фазі постменопаузи, що не отримували попереднього лікування метастазів, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю, становить [REDACTED] грн на один додатково набутий LYG, [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY при застосуванні значень корисностей з дослідження PALOMA-2 та [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY при застосуванні значень корисностей, розрахованих заявником.

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

11.03.2022³³.

Заявник зауважує, що розрахований показник ICER враховує витрати на монотерапію летрозолом, хоча на момент подачі даних оновлень підходи до лікування IV стадії РМЗ змінилися. Сучасні міжнародні настанови не розглядають застосування летрозолу в якості монотерапії взагалі. З точки зору раціонального використання державних коштів такі розбіжності в підходах до лікування варто відносити до категорії невизначеностей.

Уповноважений орган підтверджує, що відповідно до міжнародних третинних джерел для пацієнтів із HR-позитивним і HER2-негативним метастатичним РМЗ рекомендованим є застосування комбінації інгібіторів CDK4/6 та летрозолу, а не монотерапія летрозолом. Проте, в реальній клінічній практиці в Україні немає можливості дотримання міжнародних рекомендацій через відсутність забезпечення інгібіторів CDK4/6 за кошти державного бюджету. Це підтверджується даними фахівців профільних закладів охорони здоров'я. Спеціалісти ДНП "Національний інститут раку" зазначили, що мають обмежений досвід застосування інгібіторів CDK4/6, а фахівці КНП "Прикарпатських клінічний онкологічний центр" відмітили, що пріоритетною терапією є застосування інгібітору ароматази в комбінації з інгібітором CDK4/6, проте досвід застосування є лише при лікуванні пацієнтів, які брали участь в клінічних дослідженнях.

Також заявник зазначає, що формально відповідно до чинного законодавства фінансування медичних послуг базується на тому обсязі медичних послуг, які рекомендовані чинним галузевим стандартом. У випадку РМЗ такою базою для фінансування є Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Рак молочної залози", який не оновлювався тривалий час. Дана невизначеність пов'язана з принципами організації системи охорони здоров'я і не залежить від заявника.

Заявник розглядає можливість проведення переговорів в рамках процедури договору керованого доступу (ДКД) і готовий до обговорення і надання пропозицій, які дозволять розділити ризики щодо існуючих невизначеностей і досягти оптимальних для сторін прогнозованих економічно-фінансових результатів при забезпеченні доступу до палбоциклібу.

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

1. Під час проведення фармакоеконічного аналізу палбоциклібу у якості компаратора та як складову оцінюваної технології було обрано лікарський засіб летрозол (ЛЕТРОМАРА®) з ціною за 1 мг ЛЗ 1,39 грн³⁴. Уповноваженим органом було верифіковано використані заявником дані та встановлено, що остання доступна закупівельна ціна на лікарський засіб летрозол, відповідно до наказу ДП «Медичні закупівлі України» про розподіл та безоплатне постачання (передачу) лікарських засобів для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих на 2023 рік³⁵ – 1,39 грн є ціною за одну таблетку ЛЗ летрозол у дозуванні 2,5 мг.

Використання у моделі фармакоеконічного аналізу заявника останньої закупівельної ціни за таблетку ЛЗ летрозол незначно впливає на ICER, витрати залишаються неефективними, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення.

³³ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

³⁴ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-04-14-008096-a>

³⁵ https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20231011_581892.pdf

2. Певні обмеження на отримані результати накладають підходи до вибору показників користі, що використані у фармакоекономічному моделюванні. Для стану виживаності без прогресування заявником запропоновано два сценарії: використання показників користі за даними дослідження PALOMA-2 або використання розрахованих заявником показників користі відповідно до підходу, викладеного у публікації Lloyd et al., 2006. Для стану після прогресування передбачалось використання показників користі за даними дослідження PALOMA-2 (наступна лінія терапії) та розрахованих показників користі за публікацією Lloyd et al., 2006 (паліативна допомога).

Уповноважений орган зазначає, що використання значень користі для стану здоров'я без прогресування з дослідження PALOMA-2 є більш релевантними в контексті досягнення мети аналізу – визначення ефективності витрат використання лікарського засобу палбоцикліб, так як дані показники користі були отримані безпосередньо для популяції з дослідження PALOMA-2, за результатами якого представлена порівняльна клінічна ефективність та безпека застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу порівняно з монотерапією летрозолом у досьє.

Також слід зазначити, що для розрахунку показників користі для стану до прогресування захворювання за підходом, викладеним у публікації Lloyd et al., 2006, заявником були використані оцінки параметрів (коефіцієнти) для побічних реакцій лейкопенія, анемія, артралгія, тромбоцитопенія, нудота та зниження апетиту, розраховані заявником самостійно. Вони представляють собою середнє арифметичне суми коефіцієнтів для чотирьох з шести побічних реакцій, включених у модель змішаних ефектів (фебрильної нейтропенії, стоматиту, втоми, діареї та блювання). Проте відповідно до логіки побудови статистичних моделей, предиктори корисностей для станів здоров'я (всі хворобливі стани та токсичність), їх значущість та оцінки параметрів для них (розрахунок коефіцієнтів) не можливо визначити емпірично, а отже, використання зазначеного заявником підходу до розрахунку коефіцієнтів моделі змішаних ефектів для гіпотетичних предикторів таких як лейкопенія, анемія, артралгія, тромбоцитопенія, нудота та зниження апетиту призводить до невизначеності щодо їх реального впливу на показники користі станів здоров'я відповідно до представленого сценарію.

3. Заявником зазначено, що для встановлення часток пацієнтів, що потребують наступної лінії терапії у стані здоров'я після прогресування використано дані настанов, публікацій Rugo et al., 2019, Slamon et al., 2024 та дані, надані локальним фахівцем, згідно з якими у групі палбоцикліб+летрозол 80,7% пацієнтів, а у групі плацебо+летрозол 87,6% отримали ≥ 1 системну терапію після дослідження (Slamon et al., 2024, додаток, таблиця S1), з наступним розподілом пацієнтів на ендокринну терапію, ХТ та паліативне лікування у групі палбоцикліб+летрозол: 60,8%, 36,6% та 2,6%, та у групі монотерапії летрозолом 58,0%, 34,0% та 8,0%, відповідно (Rugo et al., 2019, додаток, таблиця S4). При цьому заявник вказує, що розподіл пацієнтів на наступну ендокринну терапію між досліджуваними групами відрізнявся у фармакоекономічній моделі від зазначених у дослідженні PALOMA-2 (група палбоцикліб+летрозол: фулвестрант – 42,1%, екземестан – 31,8%, еверолімус – 27,3%; у групі плацебо+летрозол: 46,5%, 35%, 25,3% відповідно), оскільки згідно з даними локального фахівця у реальній практиці у пацієнтів після палбоцикліб+летрозол переважно застосовують фулвестрант – 85%, а після летрозолу – у 85% екземестан+еверолімус.

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори незначно впливають на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER), значення якого за заявленою конфіденційною ціною перевищує 5 ВВП на душу населення, що відповідає рівню неефективних витрат.

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

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років.

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

Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів (нововиявлених жінок 50-84 років), що потребують палбоцикліб у комбінації з летрозолом становить: у 2024 році – 580 осіб, у 2025 році – 611 осіб, у 2026 році – 598 осіб, у 2027 році – 627 осіб, у 2028 році – 654 особи.

Заявником було зроблено припущення, що нові пацієнти, які потребуватимуть лікування, будуть розподілятися впродовж кожного року поступово – 1/12 від кількості нових пацієнтів за рік щомісяця, відповідно, і вибувати з лікування та/або померати також.

Також заявник зазначає, що пацієнти, які розпочали лікування, продовжують його отримувати у наступні роки аналізу. Оскільки протягом року, після початку терапії палбоциклібом+летрозолом або монотерапією летрозолом їх кількісний склад буде змінюватися та залежати від лікування, що застосовується, загальну кількість цільової популяції представлено у вигляді пацієнтів, які вже отримують палбоцикліб + летрозол та нових пацієнтів, які щорічно протягом 5 років будуть долучатись до лікування заявленим лікарським засобом.

У досьє представлено діючий (летрозол) та новий (комбінація палбоциклібу та летрозолу) сценарії впливу на показники бюджету. Відповідно до “діючого сценарію”, всі нововиявлені пацієнти отримують монотерапію летрозолом, у “новому сценарії” передбачено 100% перехід на терапію палбоциклібом у комбінації з летрозолом для цільової когорти хворих.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих жінок з розповсюдженим HR/ER (+), HER2 (-) PM3 у фазі постменопаузи, що не отримували попереднього лікування метастазів, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю, наведено у таблиці 5.

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування технологій для лікування дорослих жінок з розповсюдженим HR/ER (+), HER2 (-) РМЗ у фазі постменопаузи, що не отримували попереднього лікування метастазів, IV стадія, без вісцерального ураження

Пацієнти	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Нові пацієнти на початок року	580	611	598	627	654
Кількість пацієнтів, які потребують лікування палбоцикліб+летрозол на кінець року	574	1 138	1 615	2 037	2 406
Кількість пацієнтів, які потребують лікування летрозолом на кінець року	567	1 105	1 545	1 931	2 272
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу					
• з них витрати на летрозол					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом					
• з них витрати на палбоцикліб + летрозол					
• з них витрати на палбоцикліб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при 100% переході нових пацієнтів на терапію палбоциклібом у комбінації з летрозолом, який коливається від [] грн до [] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при даному розподілі пацієнтів на терапію палбоциклібом у комбінації з летрозолом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) протягом кожного з п'яти років аналізу.

Заявник зазначає, що для інтервенції та компаратора витрати на моніторинг є приблизно однаковими (для летрозолу коливаються у межах [] грн – [] грн; для палбоциклібу+летрозол коливаються у межах [] грн до [] грн), а витрати на наступну терапію та паліативне лікування для технології порівняння є вищими, так як пацієнти, які отримували комбінацію палбоциклібу та летрозолу мають довшу виживаність без прогресування та кращу якість життя (діапазони витрат на наступну терапію у групі летрозолу становлять [] грн – [] грн проти [] грн – [] грн у групі палбоцикліб+летрозол; діапазон витрат на паліативне лікування у групі летрозол+плацебо становить [] грн – [] грн проти [] грн – [] грн у групі палбоцикліб+летрозолу). Для захворювань, які швидко розвиваються, це є цінним результатом.

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

1. Враховуючи те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє представлено для орієнтовно мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією; реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою, враховуючи дані поширеності РМЗ та відповідно кількості пацієнтів, які матимуть прогресію до метастатичного РМЗ.

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 переваг ефективності та безпеки комбінації палбоциклібу з летрозолом в порівнянні з монотерапією летрозолом для лікування метастатичного РМЗ пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю у раніше не лікованих пацієнтів з приводу метастазів надана коректно та представлена у досьє за даними подвійного сліпого, рандомізованого 2:1, плацебо-контрольованого дослідження PALOMA-2 (публікації *Rugo et al., 2019* та *Slamon et al., 2024*). Уповноважений орган погоджується із заявником, що за результатами представленими в публікації *Rugo et al., 2019* палбоцикліб+летрозол порівняно з летрозол+плацебо продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею щодо PFS оціненої дослідниками: HR 0,563 (95% CI 0,461-0,687), $p < 0,0001$ та PFS оціненої незалежним засліпленим центральним органом: HR 0,611 (95% CI 0,485-0,769), $p < 0,0001$. На момент фінального зрізу даних, що описане в публікації *Slamon et al., 2024* заявником виявлено, що медіана OS становила 53,9 місяці для палбоцикліб+летрозол проти 51,2 місяці для плацебо+летрозол: HR 0,96 (95% CI 0,78-1,18) та зазначено, що результати OS не є статистично значущі, але вони синхронізуються з даними щодо OS, що описані в дослідженні PALOMA-1 (публікація *Finn et al., 2020*): HR 0,897 (95% CI 0,623-1,294) $p = 0,281$.

Використаний заявником метод фармакоекономічного аналізу “витрати-користь”

обрано відповідно до отриманих результатів клінічної ефективності та безпеки, а підхід до моделювання та структура Марківської моделі враховує необхідні параметри, що впливають на кінцевий результат розрахунку – показник ICER. Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування лікарського засобу палбоцикліб у комбінації з летрозолом для лікування метастатичного РМЗ пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю у раніше нелікованих пацієнтів з приводу метастазів має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосування монотерапії летрозолом, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом було встановлено, що застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосування монотерапії летрозолом, що є коректним – додатковий вплив на бюджет при 100% переході пацієнтів на терапію палбоцикліб+летрозол коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (понад 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу.

Проте зауважимо, що подовження періоду захворювання без прогресування у пацієнтів, які потребуватимуть палбоцикліб, є тим фактором, з яким пов'язане зростання впливу на бюджет, що додатково обтяжується високим рівнем захворюваності РМЗ в Україні та відповідно збільшує витрати.

Також слід враховувати, що розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування палбоциклібу, що представлена у досьє, може бути більшою при врахуванні поширеності РМЗ та відповідно кількості пацієнтів, які матимуть прогресію до метастатичного РМЗ, що створює певну невизначеність щодо результатів аналізу впливу на показник 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 Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу палбоцикліб (станом на 24.10.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу ІБРАНС — таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг, 100 мг, 125 мг по 7 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці; РП UA/18795/01/01, РП UA/18795/01/02, РП UA/18795/01/03; термін дії з 20.07.2021 по 20.07.2026) для лікування розповсюдженого раку молочної залози

HR(+), HER2(-), IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю (пацієнтки у фазі постменопаузи, які не отримували попереднього лікування метастазів), щодо можливості включення препарату до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

4.1. Результати вивчення інформації щодо:

- порівняльної клінічної ефективності (результативність)

Інформація щодо наявності переваг ефективності та безпеки комбінації палбоциклібу з летрозолом в порівнянні з монотерапією летрозолом для лікування метастатичного РМЗ пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю у раніше нелікованих пацієнтів з приводу метастазів надана коректно та представлена за даними подвійного сліпого, рандомізованого 2:1, плацебо-контрольованого дослідження PALOMA-2 (публікації Rugo et al., 2019 та Slamon et al., 2024). За результатами представленими в публікації Rugo et al., 2019 палбоцикліб+летрозол порівняно з летрозол+плацебо продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею щодо PFS оціненої дослідниками: HR 0,563 (95% CI 0,461-0,687), $p < 0,0001$ та PFS оціненої незалежним засліпленим центральним органом: HR 0,611 (95% CI 0,485-0,769), $p < 0,0001$. На момент фінального зрізу даних, що описане в публікації Slamon et al., 2024 заявником виявлено, що медіана OS становила 53,9 місяці для палбоцикліб+летрозол проти 51,2 місяці для плацебо+летрозол: HR 0,96 (95% CI 0,78-1,18) та зазначено, що результати OS не є статистично значущі, але вони синхронізуються з даними щодо OS, що описані в дослідженні PALOMA-1 (публікація Finn et al., 2020): HR 0,897 (95% CI 0,623-1,294) $p = 0,281$.

- безпечність

В результаті проведеного аналізу безпеки встановлено, що більш часто в групі палбоцикліб+летрозол порівняно з групою летрозол+плацебо спостерігались гематологічні порушення, що включали в себе нейтропенію, фебрильну нейтропенію, лейкопенію, анемію та тромбоцитопенію, що підтверджено даними реальної клінічної практики України, а саме даними клінічного фахівця, наданими заявником.

- 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

Інкрементальний показник ефективності витрат ICER склав: [REDACTED] грн/LYG; [REDACTED] грн/QALY при застосуванні значень корисностей для стану здоров'я без прогресування з дослідження PALOMA-2; [REDACTED] грн/QALY при застосуванні значень корисностей стану здоров'я без прогресування, розрахованих заявником.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є [REDACTED], оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

За розрахунками заявника застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом забезпечує додаткові 0,19 LYG, 0,42 QALY при застосуванні значень корисностей стану

здоров'я без прогресування з дослідження PALOMA-2 та 0,25 QALY при застосуванні розрахункових значень корисностей для стану здоров'я без прогресування порівняно із застосуванням монотерапії летрозолом, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом 15-річного часового горизонту.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при 100% переході нових пацієнтів на терапію палбоциклібом у комбінації з летрозолом, який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при даному розподілі пацієнтів на терапію палбоциклібом у комбінації з летрозолом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) протягом кожного з п'яти років аналізу.

- якість доказових даних

Встановлено високу методологічну якість дослідження PALOMA-2 (публікації Rugo et al., 2019 та Slamon et al., 2024).

- організаційні критерії

Пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що профілактика, діагностика і лікування онкологічних захворювань належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я).

На ринку України генеричні лікарські засоби палбоциклібу відсутні.

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

Згідно з даними Національного канцер-реєстру в Україні, рак молочної залози – патологія, яка залишається актуальною не тільки в масштабах окремої країни, але й для світової спільноти, оскільки високий рівень захворюваності (20,2-104,3 на 100 тис. населення), реєструється у когортах жіночого населення репродуктивного віку, що безумовно має вплив на демографічну ситуацію. Рак молочної залози є лідером та займає перше місце за показником захворюваності у жінок 30-74 років та за показником смертності — 30-75+ років.

За прогнозом захворюваності жінок з раком молочної залози у віці 50-84 років в Україні на 2024-2028 роки на основі даних Центру громадського здоров'я МОЗ України, кількість хворих становить у 2024 р. – 8945, у 2025 р. – 8756, у 2026 р. – 8567, у 2027 р. – 8378, у 2028 р. – 8189.

4.2. Результати вивчення інформації про соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти, пов'язані із включенням (виключенням) відповідного лікарського засобу до (з) Національного переліку та (або) Номенклатури

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

4.3. 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) регіональних цільових програм з охорони здоров'я, та (або)

Палбоцикліб для лікування метастатичного раку молочної залози пацієнтів HR(+), HER2(-) у фазі постменопаузи, IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю. Пацієнтки не отримували попереднього лікування метастазів, 11.11.2024

рекомендації щодо укладення або продовження дії (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 31.10.2024, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних, епідеміологічні дані щодо поширеності нозології, а також те, що за шкалою ICER в Україні витрати на додавання палбоциклібу до хіміотерапії (зазначено вище) визнані неефективними (показник ICER перевищує 5 ВВП на душу населення), а вплив на бюджет лікарського засобу є великим, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу палбоцикліб за показанням лікування розповсюдженого раку молочної залози HR(+), HER2(-), IV стадія, без вісцерального ураження, що загрожує життю у пацієток у фазі постменопаузи, які не отримували попереднього лікування метастазів з метою подальшого включення до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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.