

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб

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: 12.06.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 12.06.2025 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

ФЕСГО[®], розчин для ін'єкцій, 600 мг/600 мг; по 10 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці

РП UA/19640/01/01 термін дії з 29.08.2022 по 29.08.2027

ФЕСГО[®], розчин для ін'єкцій, 1200 мг/600 мг; по 15 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

РП UA/19640/01/02 термін дії з 29.08.2022 по 29.08.2027.

Виробник: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Заявник: Товариство з обмеженою відповідальністю "Рош Україна", Україна

2) торговельна назва лікарського засобу: ФЕСГО[®]

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: Пертузумаб та трастузумаб/Pertuzumab and trastuzumab

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини): 1 флакон містить пертузумабу 600 мг та трастузумабу 600 мг в 10 мл; 1 флакон містить пертузумабу 1200 мг та трастузумабу 600 мг в 15 мл; *допоміжні речовини:* рекомбінантна гіалуронідаза людини (rHuPH20), L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, α,α-трегалози дигідрат, сахароза, полісорбат 20, L-метіонін, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

розчин для ін'єкцій, 600 мг/600 мг; по 10 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці;

розчин для ін'єкцій, 1200 мг/600 мг; по 15 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування лікарським засобом Фесго® слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід призначення протипухлинних лікарських засобів. Лікарський засіб Фесго® має вводити лише лікар, підготований до лікування анафілактичних реакцій, ін'єкцію слід здійснювати у відділеннях з наявністю повноцінного реанімаційного обладнання.

З метою уникнення помилки застосування лікарського засобу важливо перевірити маркування флаконів, щоб впевнитися, що лікарський засіб, який підготований та вводиться, є лікарським засобом Фесго®. Пацієнти, які на даний час отримують пертузумаб і трастузумаб внутрішньовенно, можуть бути переведені на лікування препаратом Фесго®.

Пухлина у пацієнтів, які отримують лікування лікарським засобом Фесго®, повинна мати HER2-позитивний статус, що визначається як показник 3+ бали за результатами імуногістохімічного аналізу (IHC) та/або співвідношення $\geq 2,0$ за результатами гібридизації *in situ* (ISH), отриманими за допомогою валідованих методів.

Для забезпечення точності та відтворюваності результатів дослідження слід проводити в спеціалізованій лабораторії, у якій можна забезпечити валідацію методів дослідження.

Таблиця 1. Рекомендовані дози та схеми застосування лікарського засобу Фесго®

Введення	Доза (незалежно від маси тіла)	Приблизна тривалість підшкірної ін'єкції	Час спостереження
Навантажувальна доза	1200 мг пертузумабу/600 мг трастузумабу	8 хвилин	30 хвилин
Підтримувальна доза (вводити кожні 3 тижні)	600 мг пертузумабу/600 мг трастузумабу	5 хвилин	15 хвилин

Пацієнтам, які отримують таксан, лікарський засіб Фесго® слід застосовувати перед таксаном.

Рекомендована початкова доза доцетакселу при застосуванні у комбінації з лікарським засобом Фесго® становить 75 мг/м², надалі дозу доцетакселу слід підвищити до 100 мг/м² залежно від обраного режиму та переносимості початкової дози. Можлива рекомендована початкова доза доцетакселу, яка становить 100 мг/м² кожні 3 тижні, залежно від обраного режиму. Якщо

застосовується режим на основі карбоплатину, рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м² постійно (без підвищення дози). При застосуванні у комбінації з лікарським засобом Фесго® в ад'ювантному режимі рекомендована доза паклітакселу становить 80 мг/м² один раз на тиждень протягом 12 тижневих циклів. Пацієнтам, які отримують терапію на основі антрациклінів, лікарський засіб Фесго® слід застосовувати після завершення повного курсу терапії антрацикліном.

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

ФЕСГО® - розчин для ін'єкцій, 600 мг/600 мг; по 10 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці; РП UA/19640/01/01 термін дії з 29.08.2022 по 29.08.2027

ФЕСГО® - розчин для ін'єкцій, 1200 мг/600 мг; по 15 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці; РП UA/19640/01/02 термін дії з 29.08.2022 по 29.08.2027

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

Лікарський засіб Фесго® містить пертузумаб і трастузумаб, які забезпечують його терапевтичний ефект, та воргіалуронідазу альфа – фермент, який використовується для збільшення дисперсії та абсорбції комбінованих лікарських засобів при підшкірному введенні. Пертузумаб і трастузумаб є рекомбінантними гуманізованими моноклональними антитілами класу IgG1, мішенню впливу яких є рецептори епідермального фактора росту людини 2 (HER2). Обидві діючі речовини зв'язуються із різними субдоменами HER2 без конкуруючого впливу і мають комплементарні механізми порушення сигналізації HER2:

Пертузумаб вибірково взаємодіє з позаклітинним доменом димеризації (субдомен II) HER2 і таким чином блокує ліганд-залежну гетеродимеризацію HER2 з іншими білками сімейства HER, включаючи рецептори епідермального фактора росту (EGFR), HER3 і HER4. У результаті пертузумаб пригнічує ініційовану лігандом передачу внутрішньоклітинних сигналів двома основними шляхами, мітоген-активованої протеїнкінази (MAP) і фосфоінозитид-3-кінази (PI3K). Пригнічення цих сигнальних шляхів може призвести до зупинки росту клітин і апоптозу відповідно.

Трастузумаб зв'язується з субдоменом IV позаклітинного домену білка HER2 з метою пригнічення ліганд-незалежних HER2-опосередкованих сигналів проліферації і виживаності пухлинних клітин людини з гіперекспресією HER2.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Комбіновані антинеопластичні препарати. Пертузумаб і трастузумаб. Код АТХ L01X Y02.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява: лікарський засіб Фесго® показаний для застосування у комбінації з доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або

місцеворецидивуючим, нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

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

Ранній рак молочної залози (РРМЗ):

Лікарський засіб Фесго® показаний для застосування у комбінації з хіміотерапією для:

- неoad'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним місцевопоширеним, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву;

- ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву.

Метастатичний рак молочної залози (МРМЗ):

Лікарський засіб Фесго® показаний для застосування у комбінації з доцетакселом для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим неоперабельним раком молочної залози, які раніше не отримували анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

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:

Рак молочної залози (код за МКХ-10 C50-C50.9, D05-D05.9, D24-D24.9, D48.6, D49.3, N60-N60.9) внесений до Національного переліку пріоритетних захворювань в Україні у вікових групах 15-49 років, 50-69 років та 70+ років². Також, слід зазначити, відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки”, онкологічні захворювання внесені до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025³.

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”⁵ 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

² <https://drive.google.com/file/d/1mz8CBmTwCBxdh2dF889rhtxME6dhFYgd/view>

³ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

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 КМУ 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):

Впродовж багатьох років рак молочної залози (далі – РМЗ) стабільно займає провідне місце у загальній структурі онкологічної захворюваності та смертності серед жіночого населення в Україні та багатьох країнах світу.

На жаль, рівень захворюваності на РМЗ в Україні не має тенденції до зменшення. Спостерігається також стійка тенденція до збільшення поширення захворювання серед жінок середнього (30-54 роки) і старшого віку (55-74 роки). Щорічно в Україні реєструється біля 12 тис. нових випадків РМЗ, з них до 25 % складають жінки репродуктивного віку⁴.

До чинників ризику розвитку зазначеної патології відносять ендогенні та екзогенні фактори. До групи високого ризику належать, насамперед, жінки з поєднанням певних генетичних та фенотипічних факторів.

До факторів, які підвищують ризик захворювання на РМЗ відносяться вік, спадкова і сімейна схильність (жінки, у яких матері або сестри хворіли на РМЗ, мають значно більше шансів захворіти на ту ж хворобу), пізня менопауза, ранній початок менструацій (до 12 років), народження першої дитини у віці понад 30 років, переривання вагітності, жінки, які ніколи не народжували, наявність фіброзно-кістозної мастопатії, ожиріння (понад 40% нормальної ваги), цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, систематичне паління та вживання алкоголю тощо⁵.

Стадія розвитку пухлини та її біологічний підтип залишаються найважливішими визначальними факторами вибору терапевтичної стратегії та прогнозу для життя жінок. Існує висока кореляція між розміром пухлини і ступенем поширення пухлинного процесу на аксиллярні лімфатичні вузли. Це означає, що ідеальний режим виявлення РМЗ — це режим, що дозволяє виявити пухлину, перш ніж вона стане достатньо великою, щоб пальпуватися.

Вибір методу лікування проводиться в залежності від морфологічної структури, рецепторного статусу, стадії процесу, віку та стану пацієнтки. Можуть застосовуватися наступні методи лікування: хірургічний, променевий,

⁴ <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2013/12/326.pdf>

⁵ <https://www.uzhnu.edu.ua/uk/infocentre/get/2703>

системний та різні їх комбінації у поєднанні з гормональною, хіміотерапією та таргетною терапією.

Медикаментозна терапія РМЗ займає одне з ключових місць у комплексному лікуванні хвороби. Разом з гормональною та хіміотерапією протягом останніх 20 років успішно застосовують таргетну терапію.

Цільовою популяцією за даними досьє є дорослі жінки з метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Враховуючи факт 100% державного забезпечення хворих з HER2-позитивним раком молочної залози хіміопрепаратами та трастузумабом, заявником було зроблено припущення, що всі пацієнтки, яким встановлено діагноз “HER2-позитивний метастатичний або місцеворецидивуючий нерезектабельний РМЗ” у попередні роки, вже отримали відповідне лікування у державних лікувальних закладах і відповідно до показання, не можуть бути цільовою популяцією для комбінації заявленого лікарського засобу та доцетакселу.

Для розрахунків потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі використовувались: дані щодо показника захворюваності за період з 2014 по 2019 рр.; кількість пацієнток, яким було встановлено діагноз на ранніх стадіях у попередні роки, і у яких відбудеться прогресування хвороби до IV стадії (з'являться віддалені метастази) протягом 2024-2028 рр.; кількість пацієнток з місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ на основі даних про захворюваність з Національного канцер-реєстру України (далі – НКРУ) та екстраполяції світових даних щодо частки цієї когорти серед європейської популяції.

Так як показник щодо розподілу пацієнток з РМЗ в залежності від молекулярного підтипу пухлин у НКРУ не представлений, для розрахунків заявником були використані дані міжнародних та вітчизняних джерел, а саме - частка пацієнток серед загальної популяції, що мають HER2-позитивний тип пухлини, яка становить ~20%^{6,7}.

Заявником було зроблено додатковий запит до НКРУ та отримано відповідь, що пацієнти з місцеворецидивуючим РМЗ не входять до когорти пацієнтів з IV ст. хвороби і станом на сьогодні немає технічної можливості відокремити їх на основі даних реєстру. Враховуючи цей факт, було відокремлено когорту з місцеворецидивуючим неоперабельним раком із загальної популяції шляхом екстраполяції світових даних щодо частки цієї когорти серед європейської популяції. На першому етапі було виділено частку пацієнток, що мають місцеворецидивуючий РМЗ, яка була розрахована від загальної кількості

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39186675/>

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760491/>

випадків захворювання, що в середньому становить – 20%^{8,9}. На наступному етапі, серед загальної когорти пацієнток з місцеворецидивуючим раком, було виділено частку пацієнток, яким неможливо провести оперативне втручання, що в середньому становить – 15%¹⁰.

Отже, за розрахунками заявника загальна кількість нових пацієнток з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання становить у 2024 році – 707 пацієнтів, 2025 році – 700 пацієнтів, 2026 році – 694 пацієнтів, 2027 році – 688 пацієнтів, 2028 році – 683 пацієнтів.

Для визначення кількості пацієнтів, що будуть потребувати лікування протягом наступних 5 років від початку лікування, було застосовано показники виживаності без прогресування та загальної виживаності з клінічного дослідження CLEOPATRA для окремих когорт комбінації доцетакселу з пертузумабом+трастузумабом в порівнянні з трастузумабом+доцетакселом, що дозволило заявнику спрогнозувати відсоток пацієнтів, які будуть продовжувати терапію з урахуванням смертності та частоти припинення лікування у разі прогресування хвороби чи токсичної непереносимості обраної схеми. В подальшому даний прогноз використовувався в аналізі впливу на бюджет.

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі (далі – ЛЗ) та зазначає, що підхід заявника до розрахунку потреби в заявленому ЛЗ є прийнятним.

Враховуючи те, що у 2023 році уповноваженим органом була проведена оцінка лікарського засобу пертузумаб у комбінації з трастузумабом та доцетакселом (висновок з державної ОМТ: пертузумаб від 07.12.2023) за аналогічним показанням, уповноваженим органом було додатково здійснено порівняння результатів розрахунку кількості пацієнтів, проведеного в рамках оцінки фіксованої комбінації пертузумабу+трастузумабу, із результатами, які були розраховані заявником в рамках державної ОМТ пертузумабу за відповідним показанням.

Варто зазначити, що в рамках даної оцінки фіксованої комбінації пертузумабу+трастузумабу кількість пацієнтів, що потенційно будуть потребувати застосування заявленої медичної технології, є більшою, оскільки заявником були враховані зауваження уповноваженого органу, описані у висновку з державної ОМТ щодо пертузумабу, а також надані заявнику під час проведення експертизи державної ОМТ фіксованої комбінації пертузумабу+трастузумабу.

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16199315/>

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34658592/>

¹⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396099/>

Зокрема, заявник в рамках оцінки фіксованої комбінації пертузумабу+трастузумабу, на відміну від державної ОМТ лікарського засобу пертузумаб, при розрахунку кількості пацієнтів врахував всіх пацієнток з РМЗ не виокремлюючи відсоток пацієнток, охоплених спеціальним лікуванням, а також додатково врахував пацієнток з HER2-позитивним РМЗ з рецидивом (метастатичний або місцеворецидивуючий неоперабельний рецидив). Крім того, у даному досьє заявником були використані більш актуальні джерела для розрахунку частки пацієнток, що мають HER2-позитивний тип пухлини, серед загальної популяції, що теж вплинуло на збільшення розрахованої кількості пацієнтів, що можуть потребувати застосування заявленого лікарського засобу.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнтки з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Втручання (I, intervention) - Фесго® (пертузумаб + трастузумаб) в дозі 1200 мг/600 мг (початкова навантажувальна доза) та 600 мг/600 мг (підтримуюча доза) шляхом підшкірного введення в комбінації з доцетакселом внутрішньовенно (початкова доза 75 мг/м² із підвищенням до 100 мг/м², залежно від обраного режиму та переносимості початкової дози).

Компаратор (C, comparator) - трастузумаб у комбінації з доцетакселом.

Кінцеві точки (O, outcomes) - виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS) та безпека.

Тип дослідження (S, study type) - рандомізоване клінічне дослідження.

Заявником зазначено, що згідно Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова), компаратором має бути препарат, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовуються в клінічній практиці, включений до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, та в установленому порядку зареєстрований в Україні для відповідного показання та лінії лікування.

Трастузумаб та доцетаксел входять до стандартів надання допомоги хворим на РМЗ в Україні - “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України №396 від 30.06.2015 року “Рак молочної залози”, до чинної версії 16 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 12.03.2024 № 418.

Трастузумаб та доцетаксел включено до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі – Національний перелік)¹¹.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратора комбінації трастузумабу з доцетакселом та встановлено наступне.

Уповноважений орган підтверджує наявність трастузумабу та доцетакселу в галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я за відповідним показанням, зокрема у Стандарті медичної допомоги “Рак молочної залози” затвердженому наказом МОЗ України від 3 лютого 2025 року № 195, а також наявність обох лікарських засобів у розділі VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби” Національного переліку. Варто відзначити, що трастузумаб з доцетакселом включені до Постанови КМУ від 7 березня 2022 р. № 216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” до напрямку “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих”. Також додатково з метою аналізу реальної клінічної практики в Україні, уповноважений орган звернувся до спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я. Клінічні фахівці ДНП “Національний інститут раку” зазначили, що за кошти державного бюджету при лікуванні пацієнток з HER2-позитивним РМЗ застосовують хіміопрепарати групи антрациклінів (доксорубіцин, епірубіцин), таксанів (доцетаксел, паклітаксел), препарати платини (карбоплатин), а також таргетну терапію (трастузумаб).

Отже, вибір компаратора здійснено відповідно до рекомендацій Настанови, що є коректним та відповідає реальній клінічній практиці України з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

У зв'язку з тим, що в 2023 році уповноваженим органом було проведено державну ОМТ лікарського засобу пертузумаб (висновок уповноваженого органу від 07.12.2023) за аналогічним показанням та рекомендовано розглянути можливість щодо проведення договорів керованого доступу для вказаного лікарського засобу, під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом було рекомендовано заявнику представити в дос'є результати порівняння витрат на заявлений лікарський засіб з доцетакселом та пертузумабом для внутрішньовенного введення у комбінації з трастузумабом і доцетакселом в рамках додаткового сценарію моделі фармакоекономічного аналізу. Результати додаткового сценарію фармакоекономічного аналізу представлені у висновку уповноваженого органу нижче (підпункт 3 пункту 3 висновку).

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в дос'є:

¹¹Постанова 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>

У досьє дані щодо порівняльної клінічної ефективності представлено за результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження пертузумабу та трастузумабу в комбінації з доцетакселом в порівнянні з плацебо та трастузумабом в комбінації з доцетакселом для дорослих пацієнтів з HER2 - позитивним, метастатичним або місцеворецидивуючим раком молочної залози, які раніше не отримували анти - HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, CLEOPATRA (ClinicalTrials.gov NCT00567190).

Однак у дослідженні CLEOPATRA пертузумаб та трастузумаб застосовувались окремо шляхом внутрішньовенного введення, що не відповідає визначеній у досьє інтервенції. У зв'язку з цим заявником було додатково проаналізовано рандомізоване, відкрите, міжнародне, багатоцентрове, дослідження фази 3 FeDeriCa¹², в якому оцінювалась фармакокінетика, ефективність та безпека підшкірного введення фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу порівняно з внутрішньовенним введенням пертузумабу та трастузумабу у пацієнтів із HER2-позитивним раннім РМЗ.

Дане дослідження було розроблене для того, щоб продемонструвати не меншу ефективність пертузумабу у мінімальній концентрації в сироватці крові у циклі 7 (тобто, до введення дози циклу 8) у складі препарату Фесго® порівняно з пертузумабом для внутрішньовенного введення (первинна кінцева точка). Вторинні кінцеві точки включали мінімальну концентрацію трастузумабу в сироватці крові у циклі 7, ефективність (повна патологічна відповідь (pCR), визначена як відсутність інвазивних злоякісних клітин в молочній залозі та пахвових лімфатичних вузлах) та безпеку.

За результатами дослідження FeDeriCa за оцінкою фармакокінетики за первинною кінцевою точкою C_{min} пертузумабу в циклі 7 (тобто перед введенням препарату в циклі 8) встановлено не меншу ефективність пертузумабу у складі препарату Фесго® (середнє геометричне 88,7 мкг/мл) у порівнянні з пертузумабом для внутрішньовенного введення (середнє геометричне 72,4 мкг/мл) із співвідношенням середніх геометричних 1,22 (90% CI 1,14–1,31). Нижня межа двобічного 90% довірчого інтервалу для співвідношення середніх геометричних значень пертузумабу у складі препарату Фесго® та пертузумабу для внутрішньовенного введення становила 1,14, тобто вище заздалегідь визначеної межі 0,8.

Результати оцінки фармакокінетики за вторинною кінцевою точкою C_{min} трастузумабу в циклі 7 (тобто перед введенням препарату в циклі 8) продемонстрували не меншу ефективність трастузумабу в складі препарату Фесго® (середнє геометричне 57,5 мкг/мл) у порівнянні з трастузумабом для внутрішньовенного введення (середнє геометричне 43,2 мкг/мл) із співвідношенням середніх геометричних 1,33 (90% CI 1,24–1,43). При цьому частота патологічної повної відповіді на лікування (pathological complete response, pCR) була майже однаковою і становила 59,7 % (95 % CI 53,3 – 65,8) в

¹² [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30536-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30536-2/abstract)

групі лікування препаратом Фесго® і 59,5% (95% CI 53,2 - 65,6) в групі отримання пертузумабу і трастузумабу для внутрішньовенного введення.

Таким чином, заявником була підтверджена відповідність обох форм введення та взаємозамінність фіксованої комбінації трастузумабу з пертузумабом для підшкірного введення з окремим введенням трастузумабу та пертузумабу внутрішньовенно. Тому в подальшому заявником розглядалось дослідження CLEOPATRA для аналізу порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та визначеного компаратору.

Дослідження CLEOPATRA описано у публікаціях *Baselga et al., 2012*¹³ (первинний аналіз PFS станом на 13.05.2011), *Swain et al., 2013*¹⁴ (другий проміжний аналіз OS станом на 14.05.2012), *Swain et al., 2015*¹⁵ (остаточний аналіз OS станом на 11.02.2014) та *Swain et al., 2020*¹⁶ (кінцевий аналіз станом на 23.11.2018).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: дорослі пацієнти (>18 років) з метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, мали статус за класифікацією Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) не менше 50%, не отримували попередню хіміотерапію або біологічну терапію з приводу метастатичного захворювання, але могли отримувати хіміотерапію з трастузумабом або без нього в неoad'ювантному або ад'ювантному режимах за умови, що між завершенням усієї терапії та встановленням діагнозу метастатичного захворювання пройшов щонайменше 12-місячний інтервал.

Пацієнти могли отримувати до одного курсу гормонального лікування метастатичного захворювання, але не мали супутньої гормональної терапії до прогресування захворювання.

Досліджувані лікарські засоби вводили внутрішньовенно кожні 3 тижні. Пертузумаб і трастузумаб призначали до прогресування захворювання або неприйнятних токсичних ефектів, а доцетаксел призначали протягом щонайменше 6 циклів. Зменшення дози пертузумабу або трастузумабу не допускалося.

Первинною кінцевою точкою була PFS, оцінена незалежним дослідницьким центром (час від рандомізації до першого задокументованого рентгенологічного доказу прогресування захворювання згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах v 1.0).

Вторинними кінцевими точками були OS, PFS оцінена дослідником, частота об'єктивної відповіді, тривалість об'єктивної відповіді, безпека, час до прогресування симптомів та зв'язок біомаркерів з клінічними результатами (наприклад, експресія HER3, Fcγ, концентрація позаклітинного домену HER2 та лігандів HER у сироватці крові).

¹³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149875/>

¹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602601/>

¹⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693012/>

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171426/>

У групу пертузумабу було рандомізовано 402 пацієнти для отримання пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу, у групу плацебо - 406 пацієнтів, які отримували плацебо, трастузумаб та доцетаксел.

Результати дослідження CLEOPATRA, які описані у публікації *Baselga et al., 2012, Swain et al., 2013, Swain et al., 2015 та Swain et al., 2020* представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати дослідження CLEOPATRA

Автор, рік, період спостереження	Пертузумаб+ трастузумаб+доцетаксел	Плацебо+ трастузумаб+доцетаксел
Baselga et al., 2012 (05.2008 - 05.2011)	PFS медіана 18,5 міс	PFS медіана 12,4 міс
	HR 0,62 (95% CI 0,51-0,75) $p < 0,001$	
Swain et al., 2013 (05.2008 - 05. 2012)	OS HR 0,66 (95% CI 0,52-0,84) $p = 0,0008$	
Swain et al., 2015 (05.2008 - 05.2014)	OS медіана 56,5 міс 6-річна виживаність 45% (95% CI 40-50)	OS медіана 40,8 міс 6-річна виживаність 28% (95% CI 24-33)
	OS HR 0,68 (95% CI 0,56-0,84) $p < 0,001$	
Swain et al., 2020 (05.2008 - 12.2019)	OS медіана 57,1 міс	OS медіана 40,8 міс
	OS HR 0,69 (95% CI 0,58-0,82) $p < 0,001$	
	8-річна виживаність 37% (95% CI 31-42)	8-річна виживаність 23% (95% CI 19-28)

Заявником були зроблені висновки, що у первинному аналізі дослідження клінічної оцінки пертузумабу й трастузумабу (CLEOPATRA) додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу при лікуванні першої лінії HER2-позитивного метастатичного РМЗ покращило клінічні результати та привело до значного поліпшення незалежно оціненої медіани PFS порівняно з плацебо, трастузумабом і доцетакселом (HR 0,62, 95% CI, 0,51–0,75; $p < 0,001$). За результатами другого проміжного аналізу оцінка OS показала значне покращення у групі пертузумабу (HR 0,66, 95% CI 0,52–0,84; $p = 0,0008$).

Аналіз наприкінці дослідження CLEOPATRA показав, що покращення OS при застосуванні комбінації пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу в першій лінії порівняно з плацебо, трастузумабом і доцетакселом при HER2-позитивному метастатичному РМЗ зберігалось під час спостереження в середньому 99 місяців. Медіана OS становила 57,1 місяця (95% CI, 50–72) у групі пертузумабу та 40,8 місяця (36–48) у групі плацебо (HR 0,69, 95% CI 0,58–0,82); показники 8-річної OS становили 37% (95% CI 31–42) у групі пертузумабу та 23% у групі плацебо.

Отже, за висновками заявника дослідження CLEOPATRA продемонструвало, що комбінація пертузумабу з трастузумабом та доцетакселом може значно покращити результати лікування хворих з метастатичним HER2-позитивним РМЗ у першій лінії терапії та подовжити їх виживання.

У досьє була проведена методологічна оцінка клінічного дослідження за 5-бальною шкалою Джадад та встановлена висока методологічна якість дослідження CLEOPATRA (5 балів із 5).

Результати аналізу профілю безпеки лікарського засобу пертузумабу у комбінації з трастузумабом та доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання представлено у досьє за результатами дослідження CLEOPATRA (NCT00567190) з найдовшим періодом спостереження згідно з публікацією Swain *et al.*, 2020.

Аналіз безпеки включав пацієнтів, які отримували досліджуване лікування (n=408 у групі пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу та n=396 у групі трастузумабу з доцетакселом). Також безпека була окремо проаналізована для пацієнтів, які перейшли з лікування трастузумабом з доцетакселом в контрольній групі на застосування пертузумабу на додаток до трастузумабу з доцетакселом (n=50).

Найчастішими серйозними побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були фебрильна нейтропенія (в групі пертузумабу 11% vs 5% в групі плацебо) і нейтропенія (в групі пертузумабу 4% vs 5% у групі плацебо).

Для аналізу безпеки у досьє були оцінені узагальнені дані про побічні реакції ступеню тяжкості 3 та вище (Grade ≥ 3) з частотою виникнення $\geq 2\%$, (представлені у таблиці 3), які виникали або погіршувались впродовж дослідження за довготривалий період аналізу безпеки.

Таблиця 3. Побічні реакції ступеня тяжкості 3 та вище (Grade ≥ 3) з частотою виникнення $\geq 2\%$

	Перед кросовером (популяція безпеки)		Популяція кросоверу
	Пертузумаб, трастузумаб і доцетаксел (n=408)	Плацебо, трастузумаб і доцетаксел (n=396)	Пертузумаб, трастузумаб і доцетаксел (n=50)
Нейтропенія	200 (49%)	183 (46%)	0
Лейкопенія	50 (12%)	59 (15%)	0
Фебрильна нейтропенія	56 (14%)	30 (8%)	0
Діарея	39 (10%)	20 (5%)	1 (2%)
Анемія	10 (2%)	14 (4%)	2 (4%)
Слабкість	9 (2%)	13 (3%)	0

Дисфункція лівого шлуночка	6 (2%)	13 (3%)	2 (4%)
Астенія	11 (3%)	7 (2%)	0
Гіпертензія	10 (3%)	7 (2%)	1 (2%)
Периферична нейропатія	11 (3%)	7 (2%)	0
Пневмонія	7 (2%)	10 (3%)	1 (2%)
Гранулоцитопенія	6 (1%)	9 (2%)	0
Диспное	4 (1%)	8 (2%)	0
Головний біль	8 (2%)	4 (1%)	0
Біль у спині	6 (1%)	4 (1%)	1 (2%)
Целюліт (запалення підшкірної клітковини)	8 (2%)	2 (1%)	1 (2%)
Дегідратація	5 (1%)	2 (1%)	1 (2%)
Смерть	1 (<1%)	0	1 (2%)
Грип	1 (<1%)	0	1 (2%)
Гострий гепатит В	0	0	1 (2%)
Травма спини	0	0	1 (2%)
Бронхоспазм	0	0	1 (2%)
Карієс	0	0	1 (2%)
Гангренозний целюліт	0	0	1 (2%)
Перелом променевої кістки	0	0	1 (2%)

Отже, найчастішими побічними реакціями 3-4-го ступеня була нейтропенія (49% у групі пертузумабу, 46% у групі плацебо), лейкопенія (12% у групі пертузумабу та 15% у групі плацебо), фебрильна нейтропенія (14% у групі пертузумабу та 8% в групі плацебо), діарея (10% в групі пертузумабу та 5% у групі плацебо).

Профілі безпеки в популяції вивчення безпеки й популяції перехресного лікування відповідали відомим профілям безпеки пертузумабу, довгострокова кардіологічна безпека також зберігалась.

Побічні явища призвели до смерті у восьми (2%) пацієнток у групі пертузумабу та дванадцяти (3%) пацієнток у групі плацебо. Найчастішими побічними явищами, що призвели до смерті, були фебрильна нейтропенія в групі пертузумабу – три (1%) з 408 пацієнток та інфаркт міокарда в групі плацебо – три (1%) з 396 пацієнток.

Заявником також проаналізовано дослідження FeDeriCa (NCT03493854), оскільки дане дослідження містить результати аналізу профілю безпеки заявленої інтервенції, тобо фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу для підшкірного введення.

За результатами аналізу профілю безпеки пертузумабу і трастузумабу шляхом внутрішньовенного введення (група А, n=252) порівняно із підшкірним введенням (група В, n=248) встановлено, що побічні реакції будь-якого ступеня

спостерігалися у 99,6% порівняно з 100% відповідно, що свідчить про високу частоту побічних реакцій незалежно від способу введення. Побічні реакції 3–5 ступеня тяжкості зареєстровано у 52,8% у групі А та 48,8% у групі В. Серйозні побічні реакції мали місце у 17,9% у групі А та 16,1% у групі В, а серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням, – у 9,9% у групі А та 10,5% у групі В. Побічні реакції, що призвели до смерті, спостерігалися в обох групах у 0,4%, а побічні реакції, що спричинили відміну HER2-терапії, – у 2,8% у групі А та 2,4% у групі В, що вказує на низьку частоту критичних подій і подібну переносимість.

Профіль безпеки заявленого лікарського засобу загалом збігався з відомим профілем безпеки пертузумабу для внутрішньовенного введення у комбінації з трастузумабом, додатковою побічною реакцією є реакція в місці ін'єкції (14,9 % проти 0,4 %).

Були також проаналізовані побічні реакції, які описані в інструкціях для медичного застосування, затверджених МОЗ України лікарського засобу Фесго® (комбінація пертузумабу та трастузумабу) та пертузумабу (Пер'єта®), де зазначено, що безпека пертузумабу у комбінації з трастузумабом вивчалася за участю більше ніж 6000 пацієнтів із різними злоякісними новоутвореннями в дослідженнях I, II та III фази, які переважно отримували лікування пертузумабом у комбінації з трастузумабом та іншими протипухлинними засобами, у тому числі, в базових дослідженнях CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) і TRYPARNAENA (n=225) та APHINITY (n=4804), FEDERICA в якому лікарський засіб Фесго® (n =243) або пертузумаб для внутрішньовенного введення та трастузумаб (n=247) застосовувались у комбінації з хіміотерапією. Дані з безпеки в цілому були подібними в усіх дослідженнях, хоча частота і найбільш поширені побічні реакції варіювали залежно від того, чи було застосування одночасно з протипухлинними препаратами.

Таким чином, заявник зауважує, що профіль ризику Фесго® залишається узгодженим з поточною стандартною інформацією з безпеки, пошук літератури не виявив жодної додаткової інформації, яка б вплинула на раніше зареєстрований профіль безпеки фіксованої комбінації пертузумабу з трастузумабом (Фесго®) за будь-яким із затверджених показань, також відповідає звіту з безпеки довготривалого спостереження з дослідження CLEOPATRA.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних, наданих заявником у дос'є щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленої фіксованої комбінації пертузумабу з трастузумабом у вигляді підшкірної ін'єкції та доцетакселу порівняно з внутрішньовенним введенням трастузумабу та доцетакселу та зазначає наступне.

Для аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником було відібрано дослідження CLEOPATRA, в якому представлені результати клінічної ефективності комбінації пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу

внутрішньовенно в порівнянні з трастузумабом та доцетакселом внутрішньовенно.

Варто зауважити, що у дослідженні CLEOPATRA лікарські засоби пертузумаб та трастузумаб вводили окремо внутрішньовенно, на відміну від заявленого лікарського засобу – фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу, яка вводиться підшкірно. Уповноваженим органом був проведений пошук доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності саме заявленої фіксованої комбінації для підшкірного введення (ТН ФЕСГО) та визначеного компаратору для заявленої цільової популяції, проте таких даних знайдено не було.

Надане заявником дослідження FeDeRica підтверджує не меншу ефективність та переносимість фіксованої підшкірної комбінації пертузумабу та доцетакселу в порівнянні з пертузумабом та доцетакселом у формі внутрішньовенної ін'єкції за оцінкою фармакокінетичних параметрів, а саме мінімальної концентрації пертузумабу та трастузумабу (C_{min}) в циклі 7 (тобто перед введенням препарату в циклі 8).

Уповноваженим органом додатково було проаналізовано інструкції для медичного застосування лікарського засобу з ТН ФЕСГО за даними Державного реєстру лікарських засобів¹⁷, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA)¹⁸, Європейського агентства з лікарських засобів (EMA)¹⁹ та встановлено, що затвердження заявленого лікарського засобу для підшкірного введення для лікування пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання базується на даних дослідження CLEOPATRA, а також дослідження FeDeRiCa, в якому було продемонстровано однакові фармакокінетичні параметри та профілі безпеки фіксованої комбінації підшкірної ін'єкції пертузумабу та трастузумабу порівняно з внутрішньовенним введенням пертузумабу та трастузумабу.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган приймає такий підхід заявника з екстраполяцією даних щодо клінічної ефективності внутрішньовенного застосування пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу у дослідженні CLEOPATRA на клінічну ефективність фіксованої комбінації підшкірного введення пертузумабу та трастузумабу.

Варто зауважити, що уповноважений орган розглядав дослідження CLEOPATRA у 2023 році в рамках державної ОМТ лікарського засобу пертузумаб за аналогічним показанням, а саме для застосування у комбінації трастузумабу з доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше

¹⁷ <http://www.drlz.com.ua/>

¹⁸ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf

¹⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_en.pdf

не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Уповноваженим органом підтверджено високу методологічну якість дослідження CLEOPATRA, результати якого представлені в публікаціях Baselga et al., 2012, Swain et al., 2013, Swain et al., 2015 та Swain et al., 2020 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи (Додаток 2 Настанови).

Отже, за результатами дослідження CLEOPATRA встановлено значну клінічну перевагу додавання пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу при лікуванні HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози за оцінкою PFS та OS. При додаванні пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу медіана PFS була довшою на 6,1 місяць порівняно із трастузумабом та доцетакселом (18,5 місяця проти 12,4 місяця; HR 0,62, 95% 0,51–0,75; $p < 0,001$). При медіані спостереження в середньому 99 місяців медіана OS була довшою на 16,3 місяці при додаванні пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу (57,1 місяці проти 40,8 місяці; HR 0,69, 95% CI 0,58–0,82; $p < 0,001$); показники 8-річної загальної виживаності становили 37% у групі пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу та 23% у групі плацебо, трастузумабу та доцетакселу.

Аналіз порівняльної безпеки представлено заявником за даними дослідження CLEOPATRA з найдовшим періодом спостереження (Swain et al., 2020). Оскільки згідно з результатами дослідження FeDeRica, профіль безпеки підшкірної фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу є подібним з внутрішньовенним введенням пертузумабу та трастузумабу, а єдиною відмінністю між формами випуску є наявність побічних реакцій, пов'язаних із різними шляхами введення, зокрема біль у місці ін'єкції, який спостерігається частіше при підшкірному введенні, уповноважений орган приймає підхід заявника до аналізу порівняльної безпеки згідно з результатами дослідження CLEOPATRA.

За результатами аналізу профілю безпеки пертузумабу в комбінації з трастузумабом і доцетакселом порівняно із трастузумабом і доцетакселом встановлено подібну переносимість обох режимів. Частота побічних реакцій ≥ 3 ступеня була децю вищою при додаванні пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу (нейтропенія – 49%, фебрильна нейтропенія – 14%, діарея – 8%) порівняно з групою трастузумабу та доцетакселу (46%, 8%, 5% відповідно). Смертельні випадки склали 1% в обох групах (фебрильна нейтропенія у групі з пертузумабом, інфаркт міокарда у групі плацебо). Загалом профіль безпеки залишався стабільним протягом 8 років спостереження, підтверджуючи прийнятність режиму з пертузумабом.

*Лікарський засіб Фесго® (фіксована комбінація пертузумабу та трастузумабу) не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ**.*

Експертний комітет ВООЗ (далі – Комітет) при розгляді питання включення пертузумабу до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ в 2021 році відмітив, що результати показали значну клінічну користь пертузумабу при метастатичному HER2-позитивному раку молочної залози при застосуванні в комбінації з трастузумабом і таксаном (наприклад, доцетакселом). За результатами дослідження CLEOPATRA, додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу для лікування першої лінії метастатичного раку молочної залози збільшило загальну виживаність приблизно на 16 місяців.

Варто зазначити, що трастузумаб включений до останньої 23 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 у розділ “Лікарські засоби, що використовуються як таргетна терапія”²⁰. Пертузумаб не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ.

Як зазначено в досьє, трастузумаб входить до переліку препаратів, необхідних для лікування раку молочної залози, визначених **Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затвердженим Наказом МОЗ України №396 від 30.06.2015 року**. Положенням протоколу встановлено, що пертузумаб може використовуватися при достатньому матеріально-технічному забезпеченні.

Уповноважений орган зазначає, що наказом МОЗ України від 3 лютого 2025 року № 195 було затверджено Стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, в якому зазначено, що комбінація пертузумабу+трастузумабу разом з доцетакселом вважається першою лінією терапії у пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози.

Трастузумаб та пертузумаб в комбінації з доцетакселом як засіб для лікування метастатичного або місцеворецидивуючого нерезектабельного HER2-позитивного раку молочної залози входить в наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн:

1. Настанова з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN). Breast Cancer, Version 4, 2024²¹

В якості терапії першої лінії для пацієнтів з HER2+ метастатичним РМЗ рекомендовано комбінацію трастузумаб, пертузумаб та доцетаксел (Category 1, preferred).

2. Клінічна настанова ESMO з діагностики, стадіювання та лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. (ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer), 2021²²

Лікування першої лінії. Запропонована стратегія лікування першої лінії HER2-позитивного раку молочної залози: відповідно до дослідження

²⁰ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

²¹ https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stage_iv_breast-patient.pdf

²² [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)

CLEOPATRA встановлено стандарт у лікуванні першої лінії, а саме: додавання пертузумабу до доцетакселу та трастузумабу (I, A). Бал за шкалою ESMO-MCBS, v1.1 (англ. European Society for Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale) становить 4, що свідчить про високу клінічну користь та значне покращення виживаності. Рівень за шкалою ESCAT (англ. European Society for Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) – I-A, що свідчить про найвищий рівень доказовості.

3. Рекомендації німецької групи гінекологічної онкології (AGO) щодо діагностики та лікування пацієнтів з місцево-поширеним та метастатичним раком молочної залози. (AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer), 2021²³

При HER2-позитивному метастатичному раку молочної залози хіміотерапія на основі таксанів плюс подвійна блокада рецептора HER2 трастузумабом і пертузумабом рекомендована як **комбінація першої лінії**. (LoE 1b/A/AGO++)

Уповноваженим органом було додатково знайдено та проаналізовано наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування HER2 - позитивного раку молочної залози.

Системна терапія HER2-позитивного, метастатичного раку молочної залози: Оновлення настанови ASCO. (Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update), 2022²⁴

HER2-таргетну терапію рекомендують пацієнтам з HER2-позитивним, поширеним раком молочної залози, за винятком пацієнтів із клінічною застійною серцевою недостатністю або значним порушенням фракції викиду лівого шлуночка, яких слід оцінювати в кожному конкретному випадку. Рекомендуються трастузумаб, пертузумаб і таксан для лікування першої лінії. (Тип: На основі доказів, користь переважає шкоду; Якість доказів: Висока; Сила рекомендації: Сильна)

Отже, за даними джерел третинної інформації ЛЗ пертузумаб+трастузумаб в комбінації з доцетакселом рекомендовано як перша лінія для лікування пацієнтів з HER2-позитивним, метастатичним раком молочної залози.

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 визначення ефективності витрат фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) порівняно із комбінацією трастузумабу та доцетакселу (внутрішньовенно), за

²³ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8248779/>

²⁴ <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.00519?af=R>

даними досьє, було використано методи «витрати-ефективність», що дозволяє оцінити додані роки життя (LYG) та метод «витрати-користь», що дозволяє оцінити додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб.

Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу «витрати-ефективність» та «витрати-користь» був зумовлений визначеною статистично значущою позитивною різницею в ефективності (виживаність без прогресування та загальна виживаність) для дорослих пацієнток, у яких діагностовано HER2-позитивний метастатичний або місцеворецидивуючий нерезектабельний рак молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, що досягається при застосуванні комбінації пертузумабу, трастузумабу із доцетакселом порівняно із комбінованою терапією за схемою трастузумаб та доцетаксел (дослідження CLEOPATRA: публікації Baselga et al., 2012²⁵, Swain et al., 2015²⁶, Swain et al., 2020²⁷).

Варто зазначити, що у дослідженні CLEOPATRA не досліджувалась фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб для підшкірного введення, а всі досліджувані лікарські засоби (пертузумаб, трастузумаб та доцетаксел) вводили внутрішньовенно. Проте заявником також було включено до аналізу клінічної ефективності та безпеки дослідження FeDeriCa, оскільки у ньому досліджувався підшкірна форма введення пертузумабу+трастузумабу порівняно із внутрішньовенною формою введення пертузумабу та трастузумабу. Заявником було зазначено, що відмінність шляхів введення може розглядатися як певне обмеження, водночас у досьє вказано, що результати дослідження FeDeriCa свідчать про відсутність впливу різних способів введення на клінічну ефективність та безпеку, таким чином обрані заявником методи фармакоекономічного аналізу є прийнятними.

З огляду на вищезазначене, уповноважений орган вважає прийнятним використання даних клінічної ефективності та безпеки із дослідження CLEOPATRA у фармакоекономічному аналізі для оцінки ефективності витрат фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) порівняно із комбінацією трастузумабу та доцетакселу (внутрішньовенно).

Оскільки пацієнти, які перенесли прогресування захворювання, мають гіршу якість життя за тих, хто не переніс прогресування захворювання - відповідні стани здоров'я мають різні показники корисності при застосуванні фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) порівняно із комбінованою терапією за схемою трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно), тому заявником представлено результати щодо ефективності лікування у роках життя, скоригованих на якість.

²⁵<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113216>

²⁶<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413513>

²⁷[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30863-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30863-0/fulltext)

Для фармакоекономічного аналізу заявником була розроблена модель Маркова з використанням підходу «площа під кривою». Модель складається з 3-х станів здоров'я: «без прогресування», «прогресування» та «смерть». Усі пацієнтки починають свій шлях зі стану «без прогресування». Протягом кожного циклу пацієнтки можуть перебувати у стані «без прогресування» або перейти в стан «прогресування».

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

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу порівняння фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) порівняно із комбінацією трастузумабу та доцетакселу (внутрішньовенно) із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб (підшкірно) із доцетакселом (внутрішньовенно) (ПТД). <i>Компаратор:</i> трастузумаб (внутрішньовенно) та доцетаксел (внутрішньовенно) (ТД). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Дорослі пацієнти з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Часовий горизонт моделювання становить 46,5 років (пожиттєвий). Початковий середній вік пацієнта становить 53,5 років, середня вага – 66,6 кг, середній зріст – 158,8 см, площа поверхні тіла – 1,69 м ² (дані дослідження CLEOPATRA). Дані відображають особливості української популяції, оскільки дослідження проходило в декількох центрах України та включало переважну кількість жінок європеїдної раси. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: дослідження CLEOPATRA, публікації Baselga et al., 2012 (дані щодо виживаності без прогресування – зріз на 13.05.2011), Swain et al., 2015, Swain et al., 2020 (дані щодо загальної виживаності – зріз на 11.02.2014 та 23.11.2018). <i>Як було зазначено вище, у дослідженні CLEOPATRA не досліджувалась фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб для підшкірного введення, а всі досліджувані лікарські засоби (пертузумаб, трастузумаб та доцетаксел) вводили внутрішньовенно окремо, проте у дослідженні FeDeriCa було встановлено не меншу ефективність підшкірної форми порівняно із внутрішньовенною формою введення пертузумабу у комбінації із трастузумабом.</i>

		Дані щодо безпеки: дослідження CLEOPATRA, публікація Swain et al., 2020. Дані щодо корисності: показники корисності розраховані з використанням моделі Lloyd et al., 2006²⁸. За результатами економічної оцінки у межах життєвого часового горизонту було отримано результат: • 7,15 LYG для ПТД • 5,32 LYG для ТД • 4,81 QALY для ПТД • 3,45 QALY для ТД Комбінація ПТД для дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,83 LYG та 1,36 QALY порівняно зі схемою ТД.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на лікарські засоби, в т. ч. витрати на наступну лінію терапії, у випадку прогресування хвороби; • витрати на адміністрування та медичні послуги; • витрати на лікування побічних реакцій. Непрямі витрати не включені в модель. Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби, ціна на фіксовану комбінацію пертузумаб+трастузумаб підшкірно становить 179 688,12 грн за р-н для ін. 1200 мг/600 мг, по 15 мл у флаконі № 1 (наказ МОЗ України від 23.02.2024 №320²⁹); 105 028,11 грн за р-н для ін. 600 мг/600 мг, по 10 мл у флаконі № 1 (наказ МОЗ України від 08.06.2023 №1045³⁰). Витрати на фіксовану комбінацію пертузумаб+трастузумаб підшкірно розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████ грн за флакон по 1200 мг/600 мг та ██████ грн за флакон по 600 мг/600 мг. Ціни на трастузумаб (внутрішньовенний) та доцетаксел обрані відповідно до останніх наказів ДП «Медичні закупівлі України» про розподіл та безоплатне постачання (передачу) лікарських засобів для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих на 2023 рік та становлять: • 1 568,00 грн за порошок д/конц. для р-ну д/інф. по 150 мг трастузумабу у флаконі³¹; • 147,83 грн та 328,30 грн за р-н для інфузій 40 мг/мл доцетакселу по 0,5 мл та по 2 мл у флаконі відповідно³². Відповідно витрати на перший та наступні цикли лікування пацієнта схемами ПТД та ТД, а також щорічні витрати на лікування становлять:

²⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16967055/>

²⁹ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23022024--320-pro-deklaruvannja-zmini-optovo-vidpuskних-cin-na-likarski-zasobi-stanom-na-21-ljutogo-2024-roku>

³⁰ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-08062023--1045-pro-deklaruvannja-zmini-optovo-vidpuskних-cin-na-likarski-zasobi-stanom-na-6-chervnja-2023-roku>

³¹ https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20240705_842498.pdf

³² https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20240704_128545.pdf

		Перший цикл лікування: • [REDACTED] грн – схема ПТД; • [REDACTED] грн – схема ТД. Наступні цикли лікування: • [REDACTED] грн – схема ПТД; • [REDACTED] грн – схема ТД. Перший рік лікування: • [REDACTED] грн – схема ПТД; • [REDACTED] грн – схема ТД. Наступні роки лікування: • [REDACTED] грн – схема ПТД; • [REDACTED] грн – схема ТД. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 46,5 роки із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 46,5 роки із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Різниця витрат: [REDACTED] грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: • [REDACTED] грн/LYG, • [REDACTED] грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, в рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни на +/-10% таких вхідних параметрів як ціна лікарських засобів, часовий горизонт моделювання, вік пацієнтів, показники корисності (але не більше 1), вартість адміністрування, вартість лікування побічних реакцій, частота виникнення побічних реакцій. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі - показники корисності у стані без прогресування (після застосування доцетакселу) в обох групах лікування, показник корисності у стані прогресування захворювання та вартість фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно. Отримані результати однофакторного аналізу чутливості підтверджують стійкість результатів фармакоекономічного аналізу.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: 1. Прогноз параметричних розподілів до спостережуваного часу PFS та OS у дослідженні CLEOPATRA проводився незалежно для кожної групи лікування припускаючи їх незалежну форму. 2. Ефективність та безпека, підтверджені у клінічних дослідженнях, будуть зберігатись впродовж всього курсу лікування. Обмеження дослідження: 1. В умовах відсутності сучасних вітчизняних стандартів лікування (Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги хворим на рак молочної залози, 2015р.), ідентифікація витрат на етапі аналізу

		витрат була проведена на основі іноземних стандартів лікування з урахуванням думки вітчизняних фахівців. Уповноважений орган зазначає, що наказом МОЗ України від 3 лютого 2025 року № 195 було затверджено Стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, в якому зазначено, що комбінація пертузумабу+трастузумабу разом з доцетакселом вважається першою лінією терапії у пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози. 2. Відсутність офіційних статистичних даних щодо вікового розподілу пацієнтів. 3. Для прогнозування перебігу хвороби, за рекомендацією Настанови було використано модель Маркова з урахуванням показників ефективності та частоти побічних реакцій, отриманих з дослідження CLEOPATRA, а також, показників корисності, отриманих з використанням моделі Lloyd et al., 2006. В реальній практиці динаміка перебігу хвороби та частота виникнення побічних реакцій може відрізнитись.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) забезпечує додаткові 1,83 LYG та 1,36 QALY порівняно з комбінацією трастузумабу та доцетакселу (внутрішньовенно), а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 46,5 років часового горизонту.

Згідно фармакоєкономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) у дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, становить ██████████ на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий QALY, що у ██████████ рази перевищує поріг ефективних витрат.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY (перевищують 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) порівняно з комбінацією трастузумабу та доцетакселу (внутрішньовенно).

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.

За рекомендацією уповноваженого органу, та враховуючи те, що у 2023 році уповноваженим органом була проведена оцінка лікарського засобу пертузумаб у комбінації з трастузумабом та доцетакселом (висновок з

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

державної ОМТ: пертузумаб від 07.12.2023³⁴) за показанням застосування у комбінації з трастузумабом і доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, з рекомендацією щодо укладання договорів керованого доступу (статус проведення переговорів - пропозицію надіслано на робочу групу³⁵), заявником в рамках додаткового сценарію моделі фармакоекономічного аналізу були представлені результати порівняння витрат на заявлену медичну технологію з пертузумабом для внутрішньовенного введення у комбінації з трастузумабом і доцетакселом (внутрішньовенно).

Згідно з даними щодо співставності показників ефективності та безпеки порівнюваних медичних технологій (дослідження FeDeriCa³⁶), для проведення додаткового сценарію заявником застосований метод фармакоекономічного аналізу «мінімізація витрат». Було зроблено припущення, що ефективність та безпека, підтверджені у клінічних дослідженнях, будуть зберігатись впродовж всього курсу лікування.

Заявником було описано два варіанти розрахунків в рамках додаткового сценарію: порівняння змодельованих витрат та порівняння витрат без проведення моделювання. Для представлення у фармакоекономічному розділі досьє заявником був обраний сценарій порівняння змодельованих витрат, оскільки він більш точно описує різницю витрат. Другий сценарій (порівняння незмодельованих витрат) був використаний для валідації першого сценарію.

Вартість лікарських засобів визначалась згідно з наказами про розподіл МОЗ України, детальна інформація наведена у таблиці 4 у рамках основного сценарію. Ціна пертузумабу для внутрішньовенного введення була обрана відповідно до спеціальної конфіденційної пропозиції заявника з досьє для проведення державної ОМТ за відповідним показанням у 2023 році (висновок з державної ОМТ: пертузумаб від 07.12.2023), що становить [REDACTED] грн за флакон 420 мг. Враховуючи, що обидві технології мають навантажувальну дозу у першому циклі та однакову обмежену кількість введень доцетакселу протягом першого року, з метою більш точного порівняння було розраховано вартість першого року та, окремо, вартість наступних років терапії.

Результати фармакоекономічного аналізу за методом “мінімізація витрат” за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу за методом “мінімізація витрат” фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно із

³⁴<https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/vysnovok-z-derzhavnoyi-omt-pertuzumab-peryeta-vid-07.12.2023.pdf>

³⁵https://mpu.gov.ua/uk/meas/contract-status?fbclid=IwY2xjawFYp1NleHRuA2FlbQIxMAABHUBAj2btEU7hnA14ID3AvR9-M-rYVZTGll8j9czMxrHfCWCCpz0S1wAnQg_aem_TiRDJgaplTfCTEg-w279AA

³⁶<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33357420/>

доцетакселом (внутрішньовенно) порівняно із комбінацією пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу (внутрішньовенно) за даними заявника

Досліджувана медична технологія	Перший рік лікування (17 циклів)	Наступні роки лікування	Разом (два роки)
Фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно)			
Пертузумаб (внутрішньовенно), трастузумаб (внутрішньовенно) та доцетаксел (внутрішньовенно)			
Різниця витрат (заявлена медична технологія мінус додатковий компаратор)			

За результатами додаткового сценарію аналізу мінімізації витрат для порівняння витрат схеми терапії пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) із схемою пертузумаб, трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно) заявником було встановлено, що при співставній ефективності та безпеці заявлена медична технологія є менш витратною, ніж компаратор, та призводить до заощаджень у розмірі [REDACTED] грн у перший рік застосування, та [REDACTED] грн у наступні роки, загальна різниця витрат на два роки становить [REDACTED] грн.

Додатково, заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, в рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни на +/-10% таких вхідних параметрів як ціна пертузумабу, ціна фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб, ціна трастузумабу та доцетакселу; витрати на адміністрування та середній вік пацієнтів.

За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі - ціна пертузумабу та фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб. Отримані результати однофакторного аналізу чутливості підтверджують стійкість результатів фармакоекономічного аналізу, оскільки при зміні параметрів висновок заявника щодо того, що заявлена медична технологія є дешевшою за компаратор, зберігається.

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

Використані заявником показники корисності для станів здоров'я у представленій фармакоекономічній моделі за методом "витрати-користь" були розраховані за підходом, викладеним у публікації Lloyd et al., 2006, проте

відповідно до пункту 4.3.5 Настанови, при виборі джерел вхідних даних щодо показників корисності та показників зниження корисності перевага надається даним, що збиралися у пацієнтів дослідження, або досліджень, з яких були отримані дані щодо порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології та медичної технології порівняння (показники корисності з дослідження CLEOPATRA, публікація J. Cortés et al., 2013³⁷), враховуючи розроблену модель статистичного перетворення опитувальника FACT-B у EQ-5D-3L (Gray et al. 2018³⁸), про що уповноважений орган зазначав заявнику.

Заявником обґрунтовано обрання такого підходу тим, що дослідження CLEOPATRA не було сфокусовано на встановленні абсолютних показників корисностей для станів здоров'я за допомогою опитувальників FACT-B та/або TOI-PFB. На основі зміни індексу TOI-PFB встановлювався час до прогресування симптомів, а сам опитувальник FACT-B в дослідженні CLEOPATRA застосовувався лише до прогресування захворювання пацієнтів. В такому випадку, застосування додаткових джерел показників корисності для пацієнтів в стані прогресування створює ряд додаткових невизначеностей.

Уповноважений орган погоджується з обраним заявником підходом, та додатково акцентує увагу на тому, що відповідно до дослідження CLEOPATRA (публікація J. Cortés et al., 2013), відсутні докази того, що додавання пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу призвело до негативного впливу на якість життя пацієнтів. Навпаки, показники якості життя, як правило, були кращими в групі заявленої медичної технології, ніж у групі компаратора (після циклу 20), оскільки на оцінку якості життя протягом перших 18 тижнів лікування, ймовірно, впливали побічні ефекти доцетакселу. Це може вказувати на те, що показники корисності для стану здоров'я після застосування доцетакселу можуть бути вищими, ніж розраховані за формулою Ллойда для групи заявленої медичної технології, оскільки статистична модель Ллойда була розроблена для розрахунку показників корисностей станів для пацієнтів, які застосовують хіміотерапію.

Проте, з огляду на відсутність даних щодо показників корисності, розрахованих за даними з дослідження CLEOPATRA, та неможливості їх розрахунку, за даними заявника, потенційний вплив вищезазначених факторів на показник ICER можливо оцінити лише за результатами аналізу чутливості. З огляду на те, що за результатами однофакторного аналізу чутливості показники корисності мали найбільший вплив на результати фармакоекономічного аналізу, розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат ICER може зменшитись до 2 разів при збільшенні показника корисності на 10% та становити [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY, проте витрати залишатимуться неефективними.

³⁷[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)37095-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)37095-4/fulltext)

³⁸[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)32246-](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)32246-0/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518322460%3Fshowall%3Dtrue)

[0/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518322460%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)32246-0/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518322460%3Fshowall%3Dtrue)

Пертузумаб та трастузумаб у комбінації з доцетакселом показаний дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, 12.06.2025

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу за методом “витрати-користь” можливе, якщо ціна на фіксовану комбінацію пертузумаб+трастузумаб для підшкірного введення буде знижена. Оскільки у першому на наступних циклах лікування використовуються різні дозування фіксованої комбінації (1200/600 мг - перший цикл лікування; 600/600 мг - наступні цикли лікування), було розглянуто декілька можливих сценаріїв знижки для заявлених дозувань фіксованої комбінації пертузумабу+трастузумабу, що представлені у таблиці 6.

Таблиця 6. Сценарії знижки конфіденційної цінової пропозиції Фесго для досягнення порогових значень ефективності витрат

Сценарії знижки	Однотимчасне зниження рівня ціни		Зниження рівня ціни на дозування 1200/600 мг		Зниження рівня ціни на дозування 600/600 мг	
	Фесго у дозуванні 1200/600 мг	Фесго у дозуванні 600/600 мг	Фесго у дозуванні 1200/600 мг	Фесго у дозуванні 600/600 мг	Фесго у дозуванні 1200/600 мг	Фесго у дозуванні 600/600 мг
Розрахована ціна для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн						
Відсоток знижки						
Розрахована ціна для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн						
Відсоток знижки						

Враховуючи те, що у 2023 році уповноваженим органом була проведена оцінка лікарського засобу пертузумаб у комбінації з трастузумабом та доцетакселом (висновок з державної ОМТ: пертузумаб від 07.12.2023) за аналогічним показанням, яка також ґрунтувалась на дослідженні CLEOPATRA, уповноваженим органом було додатково проведено порівняння результатів фармакоекономічного аналізу, проведеного в рамках оцінки фіксованої комбінації пертузумабу+трастузумабу, із результатами, які були розраховані заявником в рамках державної ОМТ пертузумабу за відповідним показанням.

Варто зазначити, що висновки за результатами аналізу не змінились (медичні технології є неефективними відповідно до шкали граничних значень

ICER в Україні), проте невелика різниця у результатах щодо змодельованих доданих років життя та доданих років життя, скоригованих на якість, обумовлюється різними часовими горизонтами моделей (30 років для пертузумабу і 50 років для фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб), а також тим, що заявником при проведенні моделювання в рамках досьє для оцінки лікарського засобу пертузумаб були враховані всі побічні реакції з дослідження CLEOPATRA (в тому числі витрати та зниження корисності від їх виникнення), а фармакоекономічний аналіз, проведений для фіксованої комбінації трастузумаб+пертузумаб, включає тільки тяжкі та часті побічні реакції, що відповідає рекомендаціям Настанови.

Незважаючи на таку розбіжність, підходи як при проведенні фармакоекономічного моделювання для фіксованої комбінації пертузумабу+трастузумабу, так і для оцінки лікарського засобу пертузумаб є прийнятними, оскільки більшість пацієнтів помирають протягом 30 років часового горизонту згідно з проведенням заявником моделюванням. Таким чином, довший часовий горизонт незначно впливає на результат, проте більш точно описує можливі наслідки для пацієнта та системи охорони здоров'я.

Отже застосування фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно та доцетаксел (внутрішньовенно) порівняно із схемою трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно) має додану користь, проте є більш витратним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить [REDACTED] грн/LYG та [REDACTED] грн/QALY, що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

За результатами аналізу мінімізації витрат фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб підшкірно та доцетаксел (внутрішньовенно) є менш витратною, ніж пертузумаб, трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно), та призводить до заощаджень у розмірі [REDACTED] грн у перший рік застосування, та [REDACTED] грн у наступні роки, загальна різниця витрат на два роки становить [REDACTED] грн.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років, враховуючи, що пацієнтки продовжували безперервне лікування фіксованою комбінацією строком більше 1 року.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 даного висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість дорослих жінок з метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним HER2-позитивним раком молочної

залози, які раніше не отримували терапію з приводу метастатичного захворювання, становить: у 2024 році – 707 особи, у 2025 році – 700 осіб, у 2026 році – 694 особи, у 2027 році – 688 осіб, у 2028 році – 683 особи.

Для визначення цільової когорти, що буде потребувати лікування протягом часового горизонту у 5 років від початку лікування, було застосовано показники PFS з клінічного дослідження CLEOPATRA. Даний показник дозволяє спрогнозувати відсоток пацієнток, що будуть продовжувати терапію з урахуванням смертності та частоти припинення лікування у разі прогресування хвороби чи токсичної непереносимості обраної схеми.

Обмеженнями аналізу впливу на бюджет заявник зазначає те, що під час прогнозування кількості пацієнтів було застосовано регресійний аналіз, який не враховував міграційні процеси в Україні у 2022–2023 рр., а також те, що наразі відсутні офіційні статистичні дані щодо поширеності та захворюваності на HER2-позитивний метастатичний або місцеворецидивуючий нерезектабельний рак молочної залози в Україні.

Заявником у досьє представлено сценарій поступового переходу на заявлену медичну технологію. Діючий сценарій відображає найпоширенішу клінічну практику використання порівнюваних медичних технологій впродовж найближчих 5 років, за якої дорослі жінки з метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше не отримували терапію з приводу метастатичного захворювання, отримують лише лікарські засоби за схемою трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно). Новий сценарій упродовж наступних 5 років передбачає поступовий 20%-й щорічний перехід зі схеми трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно) на фіксовану комбінацію пертузумаб+трастузумаб (підшкірно) із доцетакселом (внутрішньовенно).

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих жінок з метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше не отримували терапію з приводу метастатичного захворювання, наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника за умови поступового переходу на заявлену медичну технологію

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	707	700	694	688	683

Пертузумаб та трастузумаб у комбінації з доцетакселом показаний дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, 12.06.2025

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (комбінація ТД)	707	700	694	688	683
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати комбінацію ПТД	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (комбінація ТД)	566	420	278	138	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати комбінацію ПТД	141	280	416	551	683
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом					
- з них витрати на фіксовану підшкірну комбінацію пертузумаб+трастузумаб					
Вплив на бюджет, грн					

*ТД - трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно)

**ПТД - фіксована комбінація пертузумаб+ трастузумаб (підшкірно) із доцетакселом (внутрішньовенно)

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету заявником встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому переході нових пацієнтів на терапію фіксованою комбінацією пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно), який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на схему терапії з фіксованою комбінацією пертузумаб+трастузумаб підшкірно вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим у всі роки аналізу (більше 100 млн грн).

При застосуванні сценарію поступового переходу на заявлений лікарський засіб витрати на фіксовану комбінацію пертузумаб+трастузумаб підшкірно будуть перевищувати рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, з другого року аналізу.

Уповноваженим органом було додатково проведено порівняння результатів фармакоекономічного аналізу, проведеного в рамках оцінки фіксованої комбінації пертузумабу+трастузумабу, із результатами, які були розраховані заявником в рамках державної ОМТ пертузумабу за відповідним показанням та встановлено, що з огляду на більш коректний розрахунок кількості пацієнтів у даному досьє та зміну цін на лікарські засоби та супутні послуги, додатковий вплив на бюджет заявленої технології є вищим, ніж було розраховано під час проведення державної ОМТ пертузумабу.

За результатами додаткового сценарію для порівняння витрат схеми терапії пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) із схемою пертузумаб (внутрішньовенно), трастузумаб (внутрішньовенно) та доцетаксел (внутрішньовенно) заявником було встановлено, що при повному переході з першого року на заявлену медичну технологію заощадження бюджету становитимуть від [REDACTED] грн у перший рік аналізу до [REDACTED] грн у п'ятий рік. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб при повному переході на заявлену медичну технологію буде великим (більше 100 млн грн) у всі роки аналізу.

Звертаємо увагу, що оскільки при проведенні розрахунків в межах додаткового сценарію заявник розглядав 100% перехід на заявлену медичну технологію, це означає, що заявник готовий забезпечувати лікарським засобом усю когорту пацієнтів, що можуть потребувати застосування заявленого лікарського засобу, з першого року аналізу. Таким чином, у базовому сценарії порівняння з комбінацією трастузумабу (внутрішньовенно) та доцетакселу (внутрішньовенно) на думку уповноваженого органу теж доцільно розглядати повний перехід на заявлену медичну технологію з першого року аналізу.

Таким чином, уповноваженим органом було проведено альтернативні розрахунки та встановлено, що повний перехід пацієнтів на схему терапії із фіксованою комбінацією пертузумаб+трастузумаб підшкірно у комбінації з доцетакселом порівняно із комбінацією трастузумабу (внутрішньовенно) та доцетакселу (внутрішньовенно) призводить до додаткових витрат бюджету в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб при повному переході буде великим (більше 100 млн

грн) у всі роки аналізу і перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, з першого року аналізу.

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

У досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленої фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу для підшкірного введення для лікування у комбінації з доцетакселом дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання компаратором було визначено трастузумаб у комбінації з доцетакселом. Вибір компаратором даної комбінації є коректним, відповідає рекомендаціям Настанови та реальній клінічній практиці України з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора у досьє представлена за даними дослідження CLEOPATRA (NCT00567190), в якому лікарські засоби пертузумаб та трастузумаб вводили внутрішньовенно, на відміну від заявленого лікарського засобу – фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу, яка вводиться підшкірно. Враховуючи результати наданого заявником дослідження FeDeRica, що підтверджують не меншу ефективність та переносимість фіксованої підшкірної комбінації пертузумабу та трастузумабу в порівнянні з пертузумабом та доцетакселом у формі внутрішньовенної ін'єкції за оцінкою фармакокінетичних параметрів, уповноважений орган приймає підхід заявника з екстраполяцією даних щодо клінічної ефективності внутрішньовенного застосування пертузумабу та трастузумабу в дослідженні CLEOPATRA на клінічну ефективність фіксованої комбінації підшкірного введення пертузумабу та трастузумабу.

За даними дослідження CLEOPATRA додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу при лікуванні першої лінії HER2-позитивного метастатичного РМЗ покращило клінічні результати та привело до значного поліпшення незалежно оціненої медіани PFS порівняно з плацебо, трастузумабом та доцетакселом (медіана PFS пацієнтів групи пертузумабу - 18,5 місяці, групи порівняння - 12,4 місяці; HR 0,62, 95% CI, 0,51–0,75; $p < 0,001$). Встановлено, що покращення OS при застосуванні пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу в першій лінії порівняно з плацебо, трастузумабом і доцетакселом при HER2-позитивному метастатичному РМЗ зберігалось під час спостереження в середньому 99 місяців. Медіана OS була довшою на 16,3 місяці при додаванні пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу (57,1 місяці проти 40,8 місяці; HR

0,69, 95% CI 0,58– 0,82; $p < 0,001$); показники 8-річної загальної виживаності становили 37% у групі пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу та 23% у групі плацебо, трастузумабу та доцетакселу.

Аналіз порівняльної безпеки представлено заявником за даними дослідження CLEOPATRA з найдовшим періодом спостереження (Swain et al., 2020). Оскільки згідно з результатами дослідження FeDeRica профіль безпеки підшкірної фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу є подібним з внутрішньовенним введенням пертузумабу та трастузумабу (єдиною відмінністю є наявність побічних реакцій, пов'язаних із різними шляхами введення, зокрема біль у місці ін'єкції, який спостерігається частіше при підшкірному введенні), уповноважений орган приймає підхід заявника до аналізу порівняльної безпеки згідно з результатами дослідження CLEOPATRA.

Найчастішими серйозними побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були фебрильна нейтропенія (в групі пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу 11% vs група трастузумабу та доцетакселу 5%) і нейтропенія (в групі пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу 4% vs група трастузумабу та доцетакселу 5%). Частота побічних реакцій ≥ 3 ступеня була дещо вищою при додаванні пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу (нейтропенія – 49%, фебрильна нейтропенія – 14%, діарея – 8%) порівняно з групою трастузумабу та доцетакселу (46%, 8%, 5% відповідно). Смертельні випадки склали 1% в обох групах (фебрильна нейтропенія у групі з пертузумабом, інфаркт міокарда у групі плацебо). Загалом профіль безпеки залишався стабільним протягом 8 років спостереження, підтверджуючи прийнятність режиму з пертузумабом.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно та доцетаксел (внутрішньовенно) у дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, має додану користь, проте є більш витратним порівняно із схемою трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно), що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить [REDACTED] на один додатково набутий LYG та [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY, що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Заявником було встановлено, що кількість дорослих жінок з метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним HER2- позитивним раком молочної залози, які раніше не отримували терапію з приводу метастатичного захворювання, становить: у 2024 році – 707 особи, у 2025 році – 700 осіб, у 2026 році – 694 особи, у 2027 році – 688 осіб, у 2028 році – 683 особи.

На підставі розрахунків заявником було встановлено, що застосування фіксованої комбінації пертузумаб+трастузумаб підшкірно та доцетаксел

(внутрішньовенно) пов'язане з вищими витратами, порівняно із діючою практикою (комбінація трастузумабу та доцетакселу (внутрішньовенно)), що є коректним. Повний перехід пацієнтів на схему терапії із фіксованою комбінацією пертузумаб+трастузумаб підшкірно у комбінації з доцетакселом порівняно із комбінацією трастузумабу та доцетакселу призводить до додаткових витрат бюджету в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим у всі роки аналізу (понад 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, з першого року аналізу.

Заявником на запит уповноваженого органу в рамках додаткового сценарію моделі фармакоекономічного аналізу були представлені результати порівняння витрат на заявлену медичну технологію з схемою пертузумаб (внутрішньовенно), трастузумаб (внутрішньовенно) та доцетаксел (внутрішньовенно), оскільки уповноваженим органом уже була проведена державна ОМТ лікарського засобу пертузумаб у комбінації з трастузумабом та доцетакселом для внутрішньовенного введення за аналогічним показанням з рекомендацією щодо укладання договорів керованого доступу (статус проведення переговорів - пропозицію надіслано на робочу групу). За результатами аналізу мінімізації витрат фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб підшкірно та доцетаксел (внутрішньовенно) є менш витратною, ніж пертузумаб, трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно), та призводить до заощаджень у розмірі [REDACTED] грн у перший рік застосування, та [REDACTED] грн у наступні роки, загальна різниця витрат на два роки становить [REDACTED] грн.

За результатами додаткового сценарію для порівняння витрат схеми терапії пертузумаб+трастузумаб підшкірно із доцетакселом (внутрішньовенно) із схемою пертузумаб (внутрішньовенно), трастузумаб (внутрішньовенно) та доцетаксел (внутрішньовенно) заявником було встановлено, що при повному переході з першого року на заявлену медичну технологію заощадження бюджету становитимуть від [REDACTED] грн у перший рік аналізу до [REDACTED] грн у п'ятий рік.

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 Фесго® (комбінація пертузумабу та трастузумабу/Pertuzumab and trastuzumab у двох варіантах: розчин для ін'єкцій, 600 мг/600 мг; по 10 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці, РП UA/19640/01/01 термін дії з 29.08.2022 по 29.08.2027; розчин для ін'єкцій, 1200 мг/600 мг; по 15 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці, РП UA/19640/01/02 термін дії з 29.08.2022 по 29.08.2027), запропонованого для лікування (у комбінації з доцетакселом) дорослих пацієнток з HER2-позитивним метастатичним або місцево рецидивуючим, нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, щодо можливості включення препарату до переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, регіональних цільових програм з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», в т. ч. шляхом укладення договорів керованого доступу.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності пертузумабу та трастузумабу у комбінації з доцетакселом для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, 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):

Для аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником було відібрано дослідження CLEOPATRA (NCT00567190) з доведеною високою методологічною якістю за шкалою Джадат, в якому представлені результати клінічної ефективності комбінації пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу (402 пацієнти) внутрішньовенно в порівнянні з комбінацією плацебо з трастузумабом та доцетакселом (406 пацієнтів) внутрішньовенно за публікаціями Baselga et al., 2012, Swain et al., 2013, Swain et al., 2015 та Swain et al., 2020.

За результатами дослідження CLEOPATRA встановлено значну клінічну перевагу додавання пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу при лікуванні HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози за оцінкою PFS та OS. При додаванні пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу медіана PFS була довшою на 6,1 місяць порівняно із схемою плацебо з трастузумабом та доцетакселом (18,5 місяця проти 12,4 місяця; HR 0,62, 95% 0,51–0,75; $p < 0,001$). При медіані спостереження в середньому 99 місяців медіана OS була довшою на 16,3 місяці при додаванні пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу (57,1 місяці проти 40,8 місяці; HR 0,69, 95% CI 0,58–0,82; $p < 0,001$); показники 8-річної загальної виживаності становили 37% у групі пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу та 23% у групі плацебо, трастузумабу та доцетакселу.

Оскільки у дослідженні CLEOPATRA лікарські засоби пертузумаб та трастузумаб вводили окремо внутрішньовенно, на відміну від заявленого лікарського засобу – фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу, яка вводиться підшкірно, то оцінка фармакологічних параметрів була здійснена шляхом екстраполяції результатів дослідження FeDeRica (NCT03493854), в якому було підтверджено не меншу ефективність фіксованої підшкірної комбінації пертузумабу та доцетакселу в порівнянні з пертузумабом та доцетакселом у формі внутрішньовенної ін'єкції, що можна вважати коректним.

Експертний комітет ВООЗ при розгляді питання включення пертузумабу до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ в 2021 році відмітив, що результати показали значну клінічну користь пертузумабу при метастатичному HER2-позитивному раку молочної залози при застосуванні в комбінації з трастузумабом і таксаном (наприклад, доцетакселом). За результатами дослідження CLEOPATRA, додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу для лікування першої лінії метастатичного раку молочної залози збільшило загальну виживаність приблизно на 16 місяців.

Таким чином, комбінація пертузумабу з трастузумабом та доцетакселом може значно покращити результати лікування хворих з метастатичним HER2-позитивним РМЗ у першій лінії терапії та подовжити їх виживання.

Безпечність:

Аналіз порівняльної безпеки представлено заявником за даними дослідження CLEOPATRA з найдовшим періодом спостереження (Swain et al., 2020). Оскільки згідно з результатами дослідження FeDeRica (NCT03493854), профіль безпеки підшкірної фіксованої комбінації пертузумабу та трастузумабу є подібним з внутрішньовенним введенням пертузумабу та трастузумабу, а єдиною відмінністю між формами випуску є наявність побічних реакцій, пов'язаних із різними шляхами введення, зокрема біль у місці ін'єкції, який спостерігається частіше при підшкірному введенні, уповноважений орган приймає підхід заявника до аналізу порівняльної безпеки згідно з результатами дослідження CLEOPATRA.

За результатами аналізу профілю профілю безпеки пертузумабу в комбінації з трастузумабом і доцетакселом порівняно із трастузумабом і доцетакселом встановлено подібну переносимість обох режимів. Частота побічних реакцій ≥ 3 ступеня була дещо вищою при додаванні пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу за наступними варіантами: нейтропенія – 49%, фебрильна нейтропенія – 14%, діарея – 8%, порівняно з групою трастузумабу та доцетакселу відповідно 46%, 8%, 5%. Смертельні випадки склали 1% в обох групах (фебрильна нейтропенія у групі з пертузумабом, інфаркт міокарда у групі з плацебо). Загалом профіль безпеки залишався стабільним протягом 8 років спостереження, підтверджуючи прийнятність профілю безпеки для режиму з пертузумабом.

В інструкції для медичного застосування лікарського засобу з ТН Фесго® (фіксована комбінація пертузумабу та трастузумабу), яка затверджена МОЗ України, зазначено, що безпека пертузумабу у комбінації з трастузумабом вивчалася за участю більше ніж 6000 пацієнтів із різними злоякісними новоутвореннями в базових дослідженнях CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) і TRYPHAENA (n=225) та APHINITY (n=4804), FEDERICA, дані з безпеки в цілому були подібними в усіх дослідженнях. Таким чином, можна вважати, що профіль ризику лікарського засобу з ТН Фесго® залишається узгодженим з поточною стандартною інформацією з безпеки, відповідає звіту з безпеки довготривалого спостереження з дослідження CLEOPATRA.

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:

Аналіз ефективності витрат показав, що, згідно фармакологічної моделі заявника, значення ICER при застосуванні фіксованої комбінації пертузумаб + трастузумаб (підшкірно) із доцетакселом (внутрішньовенно) для лікування цільової популяції пацієнтів, за конфіденційною ціною заявника (██████████ грн за флакон по 1200 мг/600 мг та ██████████ грн за флакон по 600 мг/600 мг) становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY), що є неефективними витратами і перевищує 5 ВВП/на душу населення відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Варто зазначити, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу за методом “витрати-користь” можливе, якщо ціна на фіксовану комбінацію пертузумаб+трастузумаб для підшкірного введення буде знижена.

Прийнятною ефективності витрат на рівні 5 ВВП/душу населення можна досягти, якщо вартість фіксованої комбінації пертузумаб + трастузумаб (підшкірно) буде знижена до ██████████ грн (для дозувань 1200/600 мг та 600/600 мг відповідно на ██████████ і ██████████), а для значення ICER на рівні

3 ВВП/душу населення вартість Фесго® повинна бути [REDACTED] грн (для дозувань 1200/600 мг та 600/600 мг знижка відповідно на [REDACTED] і [REDACTED]).

Розрахунок попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі показав, що кількість нових пацієнтів, які потребують лікування, складуть перший рік – 707, у другий – 700, у третій – 694, у четвертий – 688, у п'ятий – 683.

За цією кількістю пацієнтів витрати у схемі поступового переходу лікування на фіксовану комбінацію пертузумаб + трастузумаб (підшкірно) з доцетакселом складуть від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. З них витрати власне на фіксовану комбінацією пертузумаб + трастузумаб (підшкірно) становитимуть від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року аналізу при поступовому переході на заявлений лікарський засіб.

Отже, за умови поступового переходу на застосування фіксованої комбінації пертузумаб + трастузумаб (підшкірно) із доцетакселом (внутрішньовенно) для лікування цільової популяції пацієнтів вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим у всі роки аналізу (більше 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності, з другого року аналізу. За умови повного переходу, додаткові витрати коливатимуться від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.

За результатами аналізу «мінімізації витрат» фіксована комбінація пертузумаб+трастузумаб підшкірно та доцетаксел (внутрішньовенно) є менш витратною, ніж пертузумаб, трастузумаб та доцетаксел (внутрішньовенно), та призводить до заощаджень на одного пацієнта у розмірі [REDACTED] грн у перший рік застосування та [REDACTED] грн у наступні роки, загальна різниця витрат на два роки становить [REDACTED] грн.

Якість доказових даних:

Дослідження CLEOPATRA (NCT00567190), в якому представлені результати клінічної ефективності комбінації пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу внутрішньовенно в порівнянні з плацебо, трастузумабом та доцетакселом, має високу методологічну якість за шкалою Джадад (5 з 5 балів). Вибір компаратором комбінації плацебо+трастузумаб та доцетаксел є коректним, відповідає рекомендаціям Настанови та реальній клінічній практиці України з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

Запропонована стратегія лікування першої лінії HER2-позитивного раку молочної залози (відповідно до дослідження CLEOPATRA) з додаванням пертузумабу до доцетакселу та трастузумабу за шкалою ESMO-MCBS, v1.1 (англ. European Society for Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale) становить 4 бали, що свідчить про високу клінічну користь та значне покращення виживаності. Рівень за шкалою ESCAT (англ. European Society for Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) – I-A, що свідчить

про найвищий рівень доказовості (Клінічна настанова ESMO з діагностики, стадіювання та лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози (ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, 2021).

Організаційні критерії:

Рак молочної залози (код за МКХ-10 C50-C50.9, D05-D05.9, D24-D24.9, D48.6, D49.3, N60-N60.9) внесений до Національного переліку пріоритетних захворювань в Україні у вікових групах 15-49 років, 50-69 років та 70+ років. Також слід зазначити, що, відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки”, онкологічні захворювання внесені до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025.

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 КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

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

Рак молочної залози (РМЗ) становить актуальну проблему громадського здоров'я в Україні, посідаючи перше місце у структурі захворюваності жіночого населення на злоякісні новоутворення та смертності від них. На жаль, рівень захворюваності на РМЗ в Україні не має тенденції до зменшення. Спостерігається також стійка тенденція до збільшення поширення захворювання серед жінок середнього (30-54 роки) і старшого віку (55-74 роки). За даними Національного канцер-реєстру щорічно в Україні реєструється біля 12 тисяч нових випадків РМЗ, вмирають близько 5 тисяч, з них до 25% складають жінки репродуктивного віку. У кожної четвертої жінки РМЗ діагностують уже на III–IV стадії, коли оперативні засоби лікування обмежені, а консервативні засоби вимагають застосування сучасних більш ефективних комбінацій таргетних протипухлинних препаратів у поєднанні з гормональною і хіміотерапією, які протягом останніх 20 років успішно застосовують у всьому світі.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Трастузумаб та пертузумаб в комбінації з доцетакселом як засіб для лікування метастатичного або місцево рецидивуючого нерезектабельного HER2-позитивного раку молочної залози входить в наступні вітчизняні і міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн:

- Стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози” (Наказ МОЗ України від 3 лютого 2025 року № 195).
- Настанова з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN). Breast Cancer, Version 4.
- Клінічна настанова ESMO з діагностики, стадіювання та лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. (ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer), 2021.
- Рекомендації німецької групи гінекологічної онкології (AGO) щодо діагностики та лікування пацієнтів з місцево-поширеним та метастатичним раком молочної залози. (AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer), 2021.
- Оновлення настанови ASCO. (Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update), 2022.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулося 05.06.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи високий рівень захворюваності та смертності жінок від раку молочної залози в Україні, рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів щодо лікування цього захворювання, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності та відносної безпечності комбінації пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцево рецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, що раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, які базуються на доказових даних високої якості, лікарський засіб з ТН Фесго® (комбінація пертузумабу, трастузумабу для підшкірного введення) рекомендований для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, регіональних цільових програм з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», в т. ч. шляхом укладення договорів керованого доступу, згідно з Порядком укладення, виконання, змін та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 р. № 61.

Пертузумаб та трастузумаб у комбінації з доцетакселом показаний дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, 12.06.2025

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.