



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
рибоцикліб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 01.10.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 01.10.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

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

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

Виробник Новартіс Сінгапур Фармасьютікал Меньюфекчерінг Пте. Лтд. (виробництво), Сінгапур; Новартіс Фарма Продакшн ГмбХ (частковий контроль

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

якості, первинне та вторинне пакування)/Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ЛЛС (виробництво, частковий контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії), Німеччина/Словенія; Новартіс Фарма Штейн АГ (частковий контроль якості, первинне та вторинне пакування), Швейцарія; Фарманалітика СА (частковий контроль)/Лек Фармасьютикалс д.д. (частковий контроль якості, випуск серії), Швейцарія/Словенія; Новартіс Фарма ГмбХ (випуск серії)/Сандоз С.Р.Л. (контроль якості), Німеччина/Румунія

Заявник Новартіс Фарма АГ, Швейцарія

2) торговельна назва лікарського засобу:

КІСКАЛІ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Рибоцикліб/Ribociclib

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

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

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

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування препаратом Кіскалі повинен починати і контролювати лікар, який має досвід застосування протипухлинної терапії. Рекомендована доза становить 600 мг (три таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг) рибоциклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл з 28 днів. Лікування слід продовжувати до збереження клінічної ефективності або до появи неприйнятної токсичності.

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

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

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

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

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

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

Фармакодинаміка

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

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

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

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

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

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

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

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

ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію.

У жінок в пременопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ).

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

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

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Рак молочної залози (далі - РМЗ) - найпоширеніше онкологічне захворювання серед жінок. Щороку понад півмільйона жінок у всьому світі помирає через цю недугу. У загальній нозологічній структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень жіночого населення РМЗ посідає перше місце. Кожній четвертій жінці РМЗ діагностують уже на стадії III-IV, коли ефективність лікування значно знижується².

За даними Національного канцер-реєстру України (далі - НКРУ) у 2020 р. зареєстровано 12 824 випадки РМЗ (12 736 жінок і 88 чоловіків), з яких 4 998 пацієнтів померли через цю хворобу (4 960 жінок і 38 чоловіків). На кожні 10 нових випадків захворювання в Україні реєструють 3 смерті від нього³.

РМЗ займає перше місце у структурі захворюваності і смертності жінок в економічно розвинених країнах. Щорічно у світі виявляють не менш як 1,3 млн нових випадків РМЗ. Щорічна захворюваність на РМЗ в Європі становить 50-105, а смертність - 21,5 випадків на 100 тис. жіночого населення. Згідно з даними GLOBOCAN за 2018 р., РМЗ був діагностований приблизно у 2,1 млн жінок, що становить 11,6% загальної кількості злоякісних новоутворень. Це свідчить про те, що РМЗ діагностують у кожній четвертій жінки із злоякісним новоутворенням⁴.

Згідно зі звітом про захворюваність на злоякісні новоутворення в Україні за 2022 р. (Форма № 7) Центру громадського здоров'я МОЗ України, всього зареєстровано хворих на РМЗ жінок (вік старше 20 років) 11 067 осіб; переважна

² ЦГЗ. 20 ЖОВТНЯ — ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ДЕНЬ БОРОТЬБИ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. 20.10.2020.
<https://www.phc.org.ua/news/20-zhovtnya-vseukrainskiy-den-borotbi-iz-zakhvoryuvanniam-na-rak-molochnoi-zalozi-0>

³ <http://www.ncru.inf.ua/>

⁴ СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. Гаращенко О.О., Коноваленко В.Ф. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна.
<https://www.oncology.kiev.ua/article/9320/suchasni-pidxodi-do-diaagnostiki-i-likuvannya-xvorix-na-rak-molochnoi-zalozi>

кількість хворих - пацієнти віком ≥ 25 років⁵. Загальна кількість хворих на обліку: РМЗ - 168 836 осіб, із них жінок - 167 848.

За статистикою ВООЗ, РМЗ є найбільш поширеним типом серед усіх онкологічних захворювань у жінок. В Україні РМЗ теж лідирує серед жіночих онкологічних хвороб: щорічно ~16,5 тис. жінок дізнаються про свій діагноз, а щогодини від РМЗ помирає одна жінка. Головна причина високої смертності через цю хворобу в нашій країні - пізня діагностика. У більшості випадків РМЗ спорадичне захворювання, але у 5-10% може бути спадковим та виявляється через мутації у генах. Ризик значно підвищується після 40 років, але зараз захворювання стрімко молодшає. Запорукою успішного лікування є рання діагностика. Про це свідчать результати 5-річного виживання хворих на РМЗ залежно від стадії захворювання: стадія I - 92%, стадія ІА - 82%, стадія ІБ - 65%, стадія ІІА - 47%, стадія ІІБ - 44%, стадія IV - 14%.

Отже, патологія грудних залоз є глобальною проблемою, а її вирішення має здійснюватись спільними зусиллями терапевтів, сімейних лікарів, гінекологів, хірургів, онкологів.

За даними досьє, **цільовою популяцією** є жінки у постменопаузальному періоді з місцево поширеним або метастатичним РМЗ і HR(+)/HER2(-) статусом, які попередньо отримували або не отримували ендокринну терапію.

Варто зазначити, що в досьє досліджуваною інтервенцією є рибоцикліб + летрозол. Відповідно до Стандарту медичної допомоги “Рак молочної залози”, затвердженого наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195⁶ (далі – Стандарт медичної допомоги) рибоцикліб + інгібітор ароматази рекомендовано застосовувати в якості 1 лінії терапії для лікування пацієнтів з HR(+)/HER2(-) рецидивуючим нерезектабельним (локальним чи регіонарним) або метастатичним (M1) РМЗ у фазі постменопаузи або пременопаузи із застосуванням абляції або супресії яєчників (категорія 1), тобто для лікування пацієнтів, які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного РМЗ.

Враховуючи вищевказане, при проведенні державної оцінки медичних технологій лікарського засобу рибоцикліб розглядалися жінки у фазі постменопаузи з місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-) статусом, які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання.

За даними проведеного регресійного аналізу на основі показників захворюваності жінок вікової категорії від 55 років за даними «Центру медичної статистики» МОЗ України (форма № 7) з 2014 по 2023 рік⁷ заявником в досьє була розрахована орієнтовна кількість пацієнток у фазі постменопаузи (~8000 пацієнток у 2024-2029 роках).

⁵ Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення в Україні (Форма № 7). ЦГЗ. <http://medstat.gov.ua/ukr/reports.html>

⁶ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd_195_rak-molochnoyi-zalozy.pdf

⁷ Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення в Україні (форма № 7). ЦГЗ. <http://medstat.gov.ua/ukr/reports.html>

Далі заявником було враховано частку пацієнтів з люмінальним типом А РМЗ (68%), люмінальним типом В (3,5%) на основі даних публікації *Lao et al., 2021*⁸ як пацієнтів з РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-). Відповідно до даних Національного канцер-реєстру України також було враховано розподіл пацієнтів за стадіями РМЗ від загальної кількості нововиявлених пацієнтів з РМЗ.

Показник поширеності РМЗ заявником оцінено на основі частки пацієнтів із прогресуванням захворювання до метастатичної форми (стадія IV) на кінець 10-го року за даними *Lao et al., 2021*: для люмінального типу А зі стадій I та II – 4,7% і 16,5%, для люмінального типу В зі стадій I та II – 11,2% і 30,1% відповідно.

На наступному етапі розрахунку потреби заявником було застосовано відсоток пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням (орієнтовно 80,8%) відповідно до даних Національного канцер-реєстру України та відсоток пацієнток з місцево поширеним або метастатичним РМЗ без вісцерального кризу (87,5% за даними *Benvenuti et al., 2023*)⁹, оскільки при наявності вісцерального кризу гормональна терапія не показана.

Таким чином, на основі вищезазначених даних та проведеного регресійного аналізу заявником була розрахована кількість пацієнток з РМЗ у постменопаузальному періоді, яким можливе застосування комбінованої терапії рибоцикліб + летрозол (таблиця 1).

Таблиця 1. Спрогнозована кількість пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) у фазі постменопаузи (віком >55 років), яка потребуватиме застосування комбінації рибоцикліб + летрозол при застосуванні 10-річного кумулятивного показника прогресування захворювання за даними публікації *Lao et al., 2021*

Роки	2025	2026	2027	2028	2029
Кількість пацієнтів	1013	997	981	966	950

Отже, за даними заявника загальна кількість пацієнток у фазі постменопаузи із місцево поширеним або метастатичним HR(+)/HER2(-) РМЗ, яким можливе призначення рибоциклібу, може становити від 1013 осіб у 2025 до 950 осіб у 2029 р.

За підсумками верифікації уповноваженим органом даних щодо розрахунку потреби у досліджуваному лікарському засобі встановлено наступне.

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

⁸ Lao C, Kuper-Hommel M, Elwood M, Campbell I, Lawrenson R. Metastatic relapse of stage I-III breast cancer in New Zealand. *Cancer Causes Control*. 2021 Jul;32(7):753-761. doi: 10.1007/s10552-021-01426-0.

⁹ Benvenuti C., Gaudio M., Jacobs F., Saltalamacchia G., De Sanctis R., Torrisi R., Santoro A., Zambelli A. Clinical Review on the Management of Breast Cancer Visceral Crisis. *Biomedicines*. 2023 Apr 3;11(4):1083. doi: 10.3390/biomedicines11041083

З урахуванням рекомендацій Стандарту медичної допомоги щодо застосування рибоциклібу для пацієнтів із HR(+)/HER2(-) рецидивуючим нерезектабельним (локальним або регіонарним) РМЗ в постменопаузальній фазі, включення всіх нововиявлених пацієнтів із III стадією є сумнівним, оскільки рецидив не є первинним захворюванням. Натомість доцільніше враховувати показник прогресування хвороби у нововиявлених пацієнтів із III стадією РМЗ до метастатичної форми.

Однак, слід підкреслити, що брак статистичних даних про кількість пацієнтів із можливим локальним або регіонарним нерезектабельним рецидивом ускладнює оцінку потреби.

В якості показника поширеності заявником в досьє представлено відсоток прогресування раніше діагностованого РМЗ зі стадій I та II до метастатичного РМЗ за даними публікації Lao et al., 2021. Проте, у досьє та моделі MS Excel заявником не було враховано показник прогресування РМЗ від III стадії (IIIA, IIIB, IIIC) до метастатичної форми серед загальної кількості нововиявлених пацієнтів із III стадією. Неможливість використання показника загальної кількості пацієнтів за нозологічною рубрикою "Рак молочної залози", які перебувають на обліку, відповідно до даних Національного канцер-реєстру України, для розрахунку потреби пояснюється заявником відсутністю розподілу по стадіях РМЗ, а також відсутністю дати встановлення діагнозу для прогнозування прогресування РМЗ. Тому в даному випадку такий підхід заявника до розрахунку потреби є прийнятним.

Використання заявником показника "охоплено спеціальним лікуванням" на основі даних Національного канцер-реєстру України може призводити до заниження фактичної потреби.

За результатами звернення уповноваженим органом до клінічних фахівців з метою з'ясування особливостей щодо ведення пацієнтів із досліджуваною нозологією було встановлено, що середній вік встановлення діагнозу РМЗ у пацієнток у фазі постменопаузи варіюється в межах 47-65 років; частка пацієнток зі статусом HR(+)/HER2(-) РМЗ становить 45-70%; у жінок у постменопаузі ризик прогресування до місцево поширеного раку становить 15-25% за 3-5 років, якщо лікування неефективне; у 20% пацієнтів прогресування до метастатичного РМЗ відбувається протягом 5-8 років; частка пацієнток з метастатичним/місцево поширеним РМЗ HR(+)/HER2(-), у яких зустрічається вісцеральний криз, становить в межах від 5 до 20%. Таким чином, вищезазначені результати опитування клінічних фахівців в переважній більшості послідовні з даними, представленими заявником в досьє.

Отже, підсумовуючи вищезазначене, представлена потреба є орієнтовно мінімальною, а кількість пацієнтів, які потребують застосування рибоциклібу, може бути більшою, оскільки:

- на обліку за нозологічною рубрикою “Рак молочної залози” перебуває значна кількість пацієнтів (за даними Національного канцер-реєстру України - 175 565 жінок станом на 2023 рік¹⁰);

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

Невизначеність щодо кількості пацієнтів, які можуть потребувати заявленої інтервенції, зумовлена обмеженістю статистичних даних про кількість хворих із локальним або регіонарним нерезектабельним рецидивом, а також неврахуванням показника прогресування РМЗ у пацієнтів із III стадією.

Імуногістохімічне дослідження, що застосовується для визначення HR-позитивного HER2-негативного статусу у жінок із РМЗ, виконується в рамках надання медичних послуг відповідно до пакету медичних гарантій “Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах”¹¹ станом на 2025 рік за кошти державного бюджету, що підтверджено при проведенні опитування клінічних експертів.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - жінки у постменопаузальному періоді з місцево поширеним або метастатичним РМЗ і HR(+)/HER2(-) статусом, які попередньо отримували або не отримували ендокринну терапію.

З огляду на те, що досліджуваною інтервенцією в досьє є рибоцикліб у поєднанні з летрозолом, а відповідно до Стандарту медичної допомоги рибоцикліб рекомендується для терапії пацієнтів із HR-позитивним рецидивуючим нерезектабельним (локальним або регіонарним) або метастатичним (M1) РМЗ у постменопаузальній фазі в комбінації з інгібітором ароматази (категорія I) як перша лінія лікування, **пацієнти, які раніше отримували ендокринну терапію для лікування поширеного захворювання, не можуть бути розглянуті в межах даної оцінки медичних технологій.**

Втручання (I, intervention) - рибоцикліб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг №21. Рекомендована доза становить 600 мг (3 таблетки), рибоциклібу 1 раз на добу впродовж 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл із 28 днів у поєднанні з летрозолом.

Компаратор (C, comparator) - летрозол (таблетки 2,5 мг/доб). Рекомендована доза 2,5 мг 1 р/добу до прогресування захворювання.

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

¹¹ <https://contracting.nszu.gov.ua/storage/editor/files/dodatok-khimioterapiya-paket-2025-1.pdf>

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

Тип дослідження (S, study type) - систематичні огляди, метааналізи рандомізованих клінічних досліджень (далі - РКД), РКД фаз III і IV.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора летрозолу у досьє були враховані наступні критерії:

- наявність летрозолу (таблетки 2,5 мг) в Національному переліку основних лікарських засобів за напрямом «Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби»), затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 р. №333¹²;

- наявність летрозолу (таблетки, капсули, драже 2,5 мг) у Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», затверджені постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 07.03.2022 р.¹³;

- рекомендації застосування гормональної терапії, в т.ч. із використанням летрозолу в міжнародних стандартах лікування: згідно з рекомендаціями ASCO, 2024¹⁴; NCCN, 2024¹⁵; ASCO, 2021¹⁶; ESMO, 2021¹⁷ пацієнтам з метастатичним або поширеним РМЗ, яким показана гормональна терапія, рекомендують застосування інгібіторів CDK4/6 у поєднанні з інгібіторами ароматази, насамперед із летрозолом;

- показання в інструкції для медичного застосування летрозолу¹⁸;

- наявність фактичних закупівель летрозолу за даними електронної платформи публічних і державних закупівель ProZorro за бюджетні кошти ДП «Медичні закупівлі України»¹⁹;

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

Наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195 було затверджено Стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, в якому наявні рекомендації

¹² Постанова Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 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>

¹³ Постанова Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 р. № 216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

¹⁴ ASCO. HR – positive, HER2 – negative Metastatic Breast Cancer. Endocrine treatment and targeted therapy. Recommendations from 2024 Rapid Recommendations updates. <https://www.guidelinecentral.com/guideline/1020448/pocket-guide/1020449/#section-2848548>

¹⁵ NCCN Breast cancer. 3, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

¹⁶ ASCO. HR – positive, HER2 – negative Metastatic Breast Cancer. Endocrine treatment and targeted therapy. Recommendations from 2024 Rapid Recommendations updates. <https://www.guidelinecentral.com/guideline/1020448/pocket-guide/1020449/#section-2848548>

¹⁷ ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. October 19, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>

¹⁸ <http://www.drlz.com.ua>

¹⁹ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-04-14-008096-a>

щодо застосування ендокринної терапії, в тому числі летрозолу, в складі комплексного лікування РМЗ²⁰.

Також заявником повідомляється, що летрозол є інгібітором ароматази третього покоління з високою селективністю, оскільки ароматаза в периферичних тканинах є основним джерелом естрогенів у жінок у постменопаузі, а летрозол пригнічує активність ароматази в цих тканинах *in vivo* на >99%. Препарат широко використовують при поширеному, рецидивуючому або метастатичному РМЗ у пацієнтів у постменопаузі. Летрозол пригнічує вироблення естрогену та є більш ефективним, ніж інгібітор естрогенових рецепторів тамоксифен. Рівень захворюваності на РМЗ у жінок у постменопаузі поступово зростає, частково через старіння населення, підвищення обізнаності щодо РМЗ та активність скринінгу. Однак у літніх пацієнтів менш ефективні відновлення клітин, функція органів і катаболізм лікарських засобів. Також часто зустрічаються серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та інші захворювання. Отже, такі пацієнти вразливі до пов'язаної з хіміотерапією цитотоксичністю і побічними реакціями. Крім того, через побоювання щодо підвищеного ризику хірургічної захворюваності та смертності літнім пацієнтам рідко пропонують обширні хірургічні втручання.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору в якості компаратора лікарський засіб летрозол. При верифікації вибору компаратору відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженій наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова), уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє є коректним та відповідає умовам реальної клінічної практики системи охорони здоров'я України з перспективи державного платника.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки комбінації рибоцикліб + летрозол в порівнянні з летрозолом надана заявником в досьє за результатами дослідження III фази **MONALEESA-2 (NCT01958021)²¹, результати якого представлено в публікаціях:**

- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliegy M, Germa C, O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155 (далі - **Hortobagyi et al., 2018**)²²;

- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, Campone M, Petrakova K, Winer EP, Janni W, Conte P, Cameron DA, André F, Arteaga CL,

²⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd_195_rak-molochnoyi-zalozy.pdf

²¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01958021>

²² [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32105-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32105-2/fulltext)

Zarate JP, Chakravartty A, Taran T, Le Gac F, Serra P, O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663. PMID: 35263519 (далі - **Hortobagyi et al., 2022**)²³.

У багатоцентровому подвійно засліпленому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні фази III MONALEESA-2 приймали участь жінки з поширеним РМЗ. Серед 668 пацієток (1:1) 334 були включені до групи рибоциклібу + летрозол, 334 до групи плацебо + летрозол. Демографічні та вихідні характеристики захворювання пацієнтів були збалансованими у групах дослідження.

Серед критеріїв включення були пацієнтки у фазі постменопаузи (попередня двобічна оваріоектомія; вік ≥ 60 років; вік < 60 років та аменорея впродовж ≥ 12 міс. за відсутності хіміотерапії, тамоксифену, тореміфену або пригнічення яєчників); гістологічно та/або цитологічно підтверджений місцевою лабораторією діагноз РМЗ із статусом HR+/HER2(-); вимірюване захворювання відповідно критеріїв RECIST 1.1 або принаймні одне переважно літичне ураження кістки; функціональний статус 0 або 1 за класифікацією Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG).

Рибоцикліб застосовувався перорально у дозі 600 мг (3 таблетки по 200 мг) впродовж 21 дня плюс 1 тиждень перерви, формуючи 28-денний терапевтичний цикл. У комбінації з рибоциклібом застосовувався летрозол перорально у дозуванні 2,5 мг 1 раз на добу безперервно протягом усього циклу.

Первинна кінцева точка:

- виживаність без прогресування (час від рандомізації до першого задокументованого прогресування захворювання, відповідно до RECIST версії 1.1 або смерті з будь-якої причини).

Вторинні кінцеві точки:

- загальна виживаність (час від дати рандомізації до дати смерті з будь-якої причини);

- загальний рівень відповіді (ORR) - повна або часткова відповідь;

- показник клінічної ефективності (CBR) - загальна відповідь плюс стабілізація захворювання протягом 24 тижнів та більше;

- час до остаточного погіршення функціонального стану за класифікацією ECOG порівняно з вихідним рівнем;

- час до остаточного погіршення на 10% загального стану здоров'я/якості життя за шкалою основного опитувальника якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30);

- безпека.

Аналіз результатів було проведено для загальної популяції (ІТТ-популяція). За даними публікації **Hortobagyi et al., 2018** (зріз даних 02.01.2017, медіана

²³ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114663>

періоду спостереження 26,4 міс.) було встановлено наявність переваги що до лікування поширеного РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) у фазі постменопаузи за оцінкою PFS при застосуванні рибоциклібу + летрозол порівняно з плацебо + летрозол (HR 0,568; 95% CI: 0,457-0,704; $p = 9,63 \times 10^{-8}$). Медіана PFS в групі рибоциклібу + летрозол становила 25,3 міс. (95% CI: 23-30,3) проти 16,0 міс. (95% CI: 13,4-18,2) в групі плацебо + летрозол. Також було встановлено наявність клінічної переваги від застосування комбінації рибоцикліб + летрозол у підгрупах пацієнтів (функціональний статус ECOG, вік, раса, HR-статус (ER+ та PgR+ або інше), локалізація метастазів в печінці або легенях, відсутність ураження виключно кісток, нововиявлене або існуюче захворювання, попереднє застосування (нео)ад'ювантної ендокринної терапії або (нео)ад'ювантної хіміотерапії).

За даними **Hortobagyi et al., 2022** (зріз даних 10.06.2021, медіана тривалості спостереження 80 місяців) медіана OS у групі рибоциклібу становила 63,9 міс. (95% CI: 52,4-71,0) проти 51,4 міс. (95% CI: 47,2-59,7) у групі плацебо (HR 0,76; 95% CI: 0,63-0,93; двобічний $p = 0,008$). Загальна виживаність (OS), оцінена за кривими Каплана-Мейєра, через 60 місяців спостереження становила 52,3% (95% CI: 46,5–57,7%) у групі рибоциклібу та 43,9% (95% CI: 38,3–49,4%) у групі плацебо, а через 72 місяці - відповідно 44,2% (95% CI: 38,5–49,8%) і 32,0% (95% CI: 26,8–37,3%).

Показники якості життя в досьє представлені за даними публікації Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Dalal AA, Sutradhar S, Monaco M, Janni W. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Aug;170(3):535-545. doi: 10.1007/s10549-018-4769-z. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29654415; PMCID: PMC6022531²⁴. Було встановлено, що застосування рибоциклібу не призводило до погіршення показників якості життя та позитивно впливало на зменшення больових відчуттів у пацієнтів з дослідження MONALEESA-2.

Для проведення фармакоеконімічного аналізу були використані вищевказані показники клінічної ефективності за оцінкою PFS та OS за даними дослідження MONALEESA-2.

Отже, за висновками заявника проведений порівняльний клінічний аналіз ефективності застосування рибоциклібу у поєднанні із гормональною терапією та лише гормональної терапії у дорослих жінок в постменопаузі із місцево поширеним чи метастатичним РМЗ і HR(+)/HER2(-) на основі рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового клінічного дослідження MONALEESA-2 визначив вищу ефективність рибоциклібу у поєднанні із гормональною терапією за показниками PFS (HR 0,568; 95% CI 0,457-

²⁴https://www.researchgate.net/publication/345686772_Health-related_quality_of_life_HRQoL_of_postmenopausal_women_with_hormone_receptor-positive_HR_human_epidermal_growth_factor_receptor_2-negative_HER2-advanced_breast_cancer_ABC_treated_with_ribocicli

0,704, $p = 9,63 \times 10^{-8}$; медіана в групі рибоциклібу становила 25,3 міс. проти 16,0 міс. в групі плацебо) і OS (HR 0,76; 95% CI 0,63-0,93; двобічний $p=0,008$; медіана в групі рибоциклібу становила 63,9 міс. проти 51,4 міс. в групі плацебо) зі статистично значущою різницею в результатах.

Профіль безпеки рибоциклібу у комбінації з летрозолом в порівнянні з летрозолом у жінок у фазі постменопаузи з місцево поширеним або метастатичним РМЗ з HR(+)/HER2(-) статусом в досьє представлена за даними публікації *Hortobagyi et al., 2022*, оскільки в зазначеній публікації наявні оновлені дані результатів дослідження MONALEESA-2 з найдовшим періодом спостереження (80 місяців).

Найпоширенішою побічною реакцією ступеня 3-4 була нейтропенія, яка виникла у 63,8% пацієнтів групи рибоциклібу і у 1,2% пацієнтів групи плацебо. Додатковими ключовими побічними реакціями ступеня 3-4 у групах рибоциклібу та плацебо були гепатобіліарні токсичні ефекти (14,4% проти 4,8%) і подовження QT-інтервалу (4,5% проти 2,1%). Інтерстиціальна хвороба легень (далі - ІХЛ) ступеня 3 або пневмоніт виникли у 2 пацієнтів (0,6%) групи рибоциклібу. У групі рибоциклібу не відзначали побічні реакції ступеня 4 або летальних випадків, пов'язаних із ІХЛ або пневмонітом.

Для аналізу були відібрані побічні реакції ступеня 3-4, які мали вірогідність виникнення $\geq 1\%$ хоча б в одній із груп (таблиця 2).

Таблиця 2. Побічні реакції ступеня тяжкості ≥ 3 за даними дослідження MONALEESA-2 (*Hortobagyi et al., 2022*) при застосуванні рибоциклібу або плацебо у $\geq 1\%$ пацієнтів

Побічні реакції	Рибоцикліб +летрозол (N = 334)		Плацебо + летрозол (N = 330)	
	n	%	n	%
Нейтропенія	174	52,1	3	0,9
Нудота	9	2,7	3	0,9
Втома	11	3,3	3	0,9
Артралгія	5	1,5	6	1,8
Діарея	8	2,4	3	0,9
Блювання	13	3,9	3	0,9
Закреп	4	1,2	0	0
Біль у спині	11	3,3	4	1,2
Анемія	12	3,6	6	1,8
Зменшення числа нейтрофілів	61	18,3	1	0,3
Зниження апетиту	5	1,5	1	0,3
Артеріальна гіпертензія	52	15,6	47	14,2
Зниження числа білих кров'яних тілець	46	13,8	2	0,6

Рибоцикліб показаний в комбінації з летрозолом для лікування жінок у постменопаузальному періоді з місцево поширеним (місцево рецидивуючим) або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу), які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання, 01.10.2025

Підвищення рівня АлАТ	38	11,4	4	1,2
Підвищення рівня АсАТ	21	6,3	4	1,2
Лейкопенія	33	9,9	2	0,6
Інфекції сечовидільної системи	5	1,5	0	0
Диспное	8	2,4	2	0,6

Для розрахунку відносного ризику (relative risk, RR) і відмінності ризику (risk difference, RD) за даними публікації *Hortobagyi et al., 2022* заявником було використано онлайн калькулятор²⁵ (таблиця 3).

Таблиця 3. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування

Показник	Рибоцикліб + летрозол (N = 334)	Плацебо + летрозол (N = 334)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Загальна кількість побічних реакцій	331	323	1,025 1,002–1,048	0,024 0,002–0,046
Загальна кількість серйозних побічних реакцій (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)*	71	39	1,821 1,27–2,609	0,096 0,04–0,152
Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями	НД**	НД**	-	-
Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	37	9	4,111 2,016–8,383	0,096 0,046–0,122
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через побічні реакції	НД**	НД**	-	-

*Дані із ClinicalTrials.gov: таблиця «Serious Adverse Events» (NCT01958021).

НД** - дані недоступні (у подовженому спостереженні дослідження MONALEESA-2 (публікація *Hortobagyi et al., 2022*) відсутні дані щодо загальної кількості смертей, пов'язаних із побічними реакціями, загальної кількості побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування, загальної кількості пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через побічні реакції).

рибоцикліб + летрозол і плацебо + летрозол у дослідженні MONALEESA-2

Було проведено аналіз періодичного звіту з 13.03.2022 по 13.03.2023 рр. про оцінку переваг і ризику застосування рибоциклібу (PSUR). Аналіз даних про ефективність і безпеку показав, що загальний профіль користі та ризику рибоциклібу залишається сприятливим.

Оцінка методологічної якості дослідження MONALEESA-2 була проведена заявником за шкалою Джадад. За 5-бальною шкалою Джадад було встановлено

²⁵ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

високу якість дослідження (4 бали з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

За результатами проведеного аналізу дослідження MONALEESA-2 (Hortobagyi et al., 2018 та Hortobagyi et al., 2022), що представлено в досьє, уповноваженим органом було встановлено наступне.

Метою дослідження MONALEESA-2, що було відібрано заявником, було визначити клінічну ефективність та безпеку застосування комбінації рибоцикліб + летрозол в порівнянні з комбінацією плацебо + летрозол в якості першої лінії лікування пацієнтів з поширеним РМЗ зі статусом HR+/HER2(-) у фазі постменопаузи, які не отримували попереднє системне лікування з приводу поширеного захворювання.

До дослідження MONALEESA-2, яке є завершеним, було залучено жінок у фазі постменопаузи з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним) РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-), які раніше не отримували системну терапію (гормональна терапія та хіміотерапія) з приводу поширеного РМЗ. Серед критеріїв включення/виключення в дослідження MONALEESA-2 вказано, що безрецидивний період з моменту останнього ад'ювантного лікування повинен бути більше 12 місяців до рандомізації. Попередня терапія летрозолом або анастрозолом у (нео)ад'ювантному режимі дозволялась за умови безрецидивного періоду більше 12 місяців з моменту завершення лікування.

Враховуючи, що серед включених пацієнтів в дослідженні MONALEESA-2, 99% мали метастатичну форму РМЗ, результати клінічної ефективності щодо застосування рибоциклібу + летрозол в порівнянні з плацебо + летрозол за даними дослідження MONALEESA-2 наявні для пацієнтів з метастатичною формою РМЗ зі статусом HR+/HER2(-) у фазі постменопаузи. Також, варто підкреслити, що пацієнти з дослідження MONALEESA-2 відповідають зазначеній цільовій популяції в досьє в частці тих пацієнток, які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання та рекомендаціям Стандарту медичної допомоги.

За даними дослідження MONALEESA-2 при медіані спостереження 26,4 міс. (Hortobagyi et al., 2018) було підтверджено наявність клінічної переваги рибоциклібу + летрозол порівняно з плацебо + летрозол за оцінкою PFS зі статистично значущою різницею в результаті, що призводило до подовження медіани PFS на 9,3 міс. та зменшення ризику прогресування захворювання на 43% (HR 0,568; 95% CI 0,457-0,704; log-rank $p=9,63 \times 10^{-8}$).

Результати фінального аналізу загальної виживаності дослідження MONALEESA-2, які були попередньо визначені протоколом, представлені в публікації Hortobagyi et al., 2022 з найдовшим періодом спостереження (медіана спостереження 6,6 років). Було встановлено, що застосування рибоциклібу + летрозол порівняно з плацебо + летрозол призводить до подовження загальної виживаності на 12,5 міс. та знижує ризик смерті на 24% зі статистично

значущою різницею в результаті (HR 0,76; 95% CI 0,63-0,93; двосторонній $p = 0,008$).

Таким чином, за результатами дослідження MONALEESA-2 уповноваженим органом було встановлено наявність клінічної переваги щодо застосування рибоциклібу + летрозол порівняно з плацебо + летрозол за оцінками PFS та OS зі статистично значущою різницею в результатах у пацієнтів у постменопаузальному періоді з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним) РМЗ зі HR(+) та HER2(-). Включення вищезазначених результатів клінічної ефективності за оцінкою PFS та OS до фармакоекономічного аналізу є коректним та відповідає вимогам Порядку проведення державної оцінки медичних технологій із змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ № 1365 від 22.12.2023 та Настанови.

На випадок, якщо залишаємо про ORR в ФЕА

Також в дослідженні MONALEESA-2 представлені результати за вторинною кінцевою точкою клінічної ефективності “загальний рівень відповіді (ORR)”. Було встановлено, що при застосуванні рибоциклібу у пацієнтів з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним) РМЗ HR(+) та HER2(-) у фазі постменопаузи зберігається тенденція щодо наявності клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах за оцінкою ORR як при медіані спостереження 15,3 місяці (за даними публікації Hortobagyi et al., 2016²⁶: 40,7% в групі рибоциклібу проти 27,5% в групі плацебо, $p < 0,001$), так і при подовженому періоді спостереження (медіана 26,4 місяці) за даними публікації Hortobagyi et al., 2018 (42,5% в групі рибоциклібу проти 28,7% в групі плацебо ($p = 9,18 \times 10^{-5}$)).

За результатами проведеного аналізу профілю безпеки застосування рибоциклібу за даними дослідження MONALEESA-2 з найдовшим періодом спостереження (Hortobagyi et al., 2022) уповноваженим органом було встановлено, що найпоширенішою побічною реакцією ступеня 3-4 була нейтропенія. Також гепатобіліарні токсичні ефекти та подовження QT-інтервалу частіше виникали в групі рибоциклібу. За даними аналізу періодичного звіту про оцінку переваг і ризику застосування рибоциклібу було встановлено сприятливий профіль користі та ризику.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження MONALEESA-2 за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій та встановлено високу методологічну якість, оскільки дослідження вивчало чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізований, пацієнти та дослідники були засліплені, дозування та спосіб застосування інтервенції та технології порівняння були детально визначені. Базові характеристики загалом були балансовані між групами з незначними відмінностями щодо попереднього

²⁶ Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 3; 375 (18): 1738–1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709 https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609709?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

застосування летрозолу, екземестану та анастрозолу в якості (нео)ад'ювантної ендокринної терапії, кількості метастатичних уражень та локалізації метастазів. Розраховувались статистична потужність та розмір вибірки, результати клінічної ефективності представлені за всіма визначеними кінцевими точками.

Рибоцикліб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**²⁷.

ЛЗ рибоцикліб не включений до чинного **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2025 №971)²⁸.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений Наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195²⁹. У зазначеному стандарті рекомендовано застосовувати інгібітори CDK 4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб) у пацієнтів з люмінальним РМЗ зі статусом ER(-) і/або PR(+) та HER2(-) за відсутності вісцерального кризу + гормонотерапія (інгібітор ароматази або фулвестрант) у фазі постменопаузи на першій або другій лінії терапії (якщо інгібітор CDK4/6 не застосовувався раніше).

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування жінок у постменопаузальному періоді з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним) РМЗ з HR(+)/HER2(-), які попередньо не отримували ендокринну терапію, що представлені у досьє:

1. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Рак молочної залози (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer, Version 3.2024)³⁰

Уповноваженим органом було знайдено оновлену версію клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Рак молочної залози, Версія 3. 2025 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer)³¹

В якості системної терапії для лікування пацієнтів з HR(+) рецидивуючим нерезектабельним (локальним чи регіональним) або IV (M1) стадією РМЗ у фазі постменопаузи рекомендовано застосовувати:

інгібітор ароматази + інгібітор CDK4/6:

- інгібітор ароматази + рибоцикліб (категорія 1*);
- інгібітор ароматази + абемацикліб;
- інгібітор ароматази + палбоцикліб

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

²⁷<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/382243/B09474-eng.pdf?sequence=1>

²⁸<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

²⁹https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/smd_195_rak-molochnoyi-zalozy.pdf

³⁰ NCCNBreast cancer. 3, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

³¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Metastatic Breast Cancer. Endocrine treatment and targeted therapy. Recommendations from 2024 Rapid Recommendations updates), 2024³²

Лікування пацієнтів з поширеним або метастатичним раком молочної залози з HR(+)/HER2(-) статусом в постменопаузі

Перша лінія лікування: рекомендовані інгібітор ароматази у комбінації з інгібітором CDK4/6.

3. Клінічні рекомендації SEOM–GEICAM–SOLTI щодо поширеного раку молочної залози (2022) (SEOM–GEICAM–SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY. 2023), 2023³³

Рекомендації щодо лікування поширеного PM3 і HR(+)/HER2(-)

Завдяки високій ефективності, прийнятному профілю токсичності та поліпшенню якості життя ендокринна терапія у поєднанні з інгібіторами CDK4/6 (CDK4/6i) — стандарт першої лінії лікування HR(+)/HER2(-) поширеного PM3. У першій лінії терапії CDK4/6i рекомендовано застосовувати в комбінації з інгібітором ароматази.

4. Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів із метастатичним раком молочної залози (ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. October 19, 2021), 2021³⁴

Перша лінія терапії

Інгібітори CDK4/6 у поєднанні з інгібітором ароматази є стандартом лікування HR(+)/HER2(-) PM3; такий підхід демонструє покращення показників виживаності без прогресування, загальної виживаності і мають аналогічну або кращу клінічну ефективність порівняно із хіміотерапією і асоціюються з меншою токсичністю, що робить цю комбінацію кращим методом лікування за умови, якщо у пацієнта немає органної недостатності.

Інгібітори CDK4/6 ефективні при вперше виявленому або рецидивуючому PM3, при первинній або вторинній ендокринній резистентності у жінок у постменопаузі. Рибоцикліб рекомендовано комбінувати з ендокринною терапією, оскільки ЛЗ не продемонстрував ефективності в якості монотерапії [оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3].

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію Європейського товариства з медичної онкології щодо наявності клінічної ефективності застосування лікарського засобу рибоцикліб. За шкалою величини клінічної користі Європейського товариства з медичної онкології (ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale) ЛЗ рибоцикліб для лікування жінок з HR(+)/HER2(-) місцево поширеним (locally advanced) або метастатичним PM3 у фазі постменопаузи, які раніше не отримували ендокринну терапію, за даними

³² <https://www.guidelinecentral.com/guideline/1020448/pocket-guide/1020449/#section-anchor-3678643>

³³ <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03203-8>

³⁴ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf)

дослідження *MONALEESA-2 фази III (NCT01958021)* отримав оцінку 4 бали з 5 (суттєва користь)³⁵.

Отже, відповідно до клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2024; Американського товариства клінічної онкології, 2024; Іспанського товариства медичної онкології, 2022; Європейського товариства медичної онкології, 2021 рибоцикліб рекомендовано застосовувати в якості першої лінії терапії для лікування жінок з поширеним РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) у фазі постменопаузи в комбінації з інгібіторами ароматази.

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

Ефективність витрат рибоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з летрозолом в досьє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом. Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” був зумовлений визначеною статистично значущою різницею в показниках загальної виживаності у жінок в постменопаузі із місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози і HR(+)/HER2(-), яка досягається застосуванням рибоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно із застосуванням лише летрозолу на етапі клінічного аналізу. Метод фармакоекономічного аналізу «витрати – корисність» як окремий вид аналізу ефективності витрат був обґрунтований визначеними в літературі показниками корисності в станах здоров’я пацієнток «без прогресування» та «прогресування» при місцево поширеному або метастатичному раку молочної залози.

Фармакоекономічні розрахунки методом “витрати-ефективність” та “витрати-користь” базуються на моделі Маркова з циклами тривалістю 28 днів та часовим горизонтом тривалістю 35 років, що відповідає життєвому горизонту, початковий середній вік пацієнта – 60 років. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. При розрахунках у модель включено тільки прямі витрати.

Розроблена модель Маркова дозволяє прогнозувати розвиток хвороби у трьох взаємовиключних станах: “без прогресування”, “прогресування” і “смерть”. Стан “без прогресування” в моделі Маркова визначався як час від початку руху в моделі до прогресування захворювання або смерті. Після того, як пацієнт перейшов до стану “прогресування”, він не може повернутись до стану “без прогресування”. Стан “прогресування” був визначений як час від прогресування захворювання до настання смерті. Після прогресування захворювання пацієнт

³⁵ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-9-1>

може залишитись у тому ж стані здоров'я або перейти у стан “смерть”. Перебування пацієнта в стані “прогресування” передбачало застосування наступної лінії терапії раку молочної залози. Після того, як пацієнт перейшов у стан “смерть”, він залишається у ньому до кінця моделювання.

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

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу рибоциклібу у комбінації з летрозолом із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: рибоцикліб у комбінації з летрозолом. Компаратор: летрозол. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Дорослі жінки у постменопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ і HR(+)/HER2(-)
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи державного платника у якості потенційного джерела фінансування технологій.
		Тривалість циклу моделювання становить 28 днів, часовий горизонт – 35 років. Початковий середній вік пацієнток в моделі був визначений на основі аналізу звіту про захворюваність на рак молочної залози Центру громадського здоров'я МОЗ України за 2022 рік ³⁶ та прийнятий за 60 років.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження MONALEESA-2 (публікації Hortobagyi et al., 2019 ³⁷ , Hortobagyi et al., 2022 ³⁸). Дані щодо корисності: Suri G et al., 2019 ³⁹ , Mistry R. et al., 2019 ⁴⁰ . За результатами економічної оцінки у межах 35-річного часового горизонту було отримано результат: 5,69 LYG та 3,73 QALY для рибоциклібу у комбінації з летрозолом; 4,81 LYG та 2,94 QALY для летрозолу.

³⁶ <http://medstat.gov.ua/ukr/reports.html>

³⁷ Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1; 29 (7): 1541–1547. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30 (11): 1842.

³⁸ Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 10; 386 (10): 942–950.

³⁹ Suri G., Chandiwana D., Lee A., Mistry R. Cost-effectiveness Analysis of Ribociclib plus Letrozole versus Palbociclib plus Letrozole in the United Kingdom. JHEOR. 2019; 6 (2): 20–31.

⁴⁰ Mistry R., May J.R., Suri G. et al. Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2– Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Jun; 24 (6): 514–523.

Рибоцикліб показаний в комбінації з летрозолом для лікування жінок у постменопаузальному періоді з місцево поширеним (місцево рецидивуючим) або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу), які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання, 01.10.2025

		Рибоцикліб у комбінації з летрозолом забезпечує додаткові 0,88 LYG та 0,79 QALY для дорослих жінок у постменопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ і HR(+)/HER2(-).
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: – витрати на курс терапії лікарськими засобами при застосуванні заявленої медичної технології та компаратора; – витрати на діагностичні процедури; – витрати на призначення і моніторинг терапії; – витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; – витрати на лікування подальшого прогресування хвороби (лише в межах змодельованого аналізу). Непрямі витрати в аналіз включені не були. Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить ██████ грн за таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 200 мг № 63, що на ██████% нижче за задекларовану оптово-відпускну ціну, яка становить 76 022,51 грн (наказ МОЗ про декларування змін оптово-відпускну ціни на лікарські засоби від 03.04.2024 № 566). Ціна на рибоцикліб з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10% та ПДВ 7% становить ██████ грн. Вартість летрозолу, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 2,5 мг (ЛЕТЕРО®), розрахована заявником на основі даних електронної системи публічних закупівель Prozorro та становить 1,549 грн за одну таблетку⁴¹, а з урахуванням ПДВ 7% ціна за одну таблетку – 1,657 грн. Витрати на цикл застосування летрозолу становлять ██████ грн, а на рибоцикліб у комбінації із летрозолом – ██████ грн. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат: ██████ грн.
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: • ██████ грн/LYG, • ██████ грн/QALY. Аналіз чутливості Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 20%, зміною на +/- 5 років горизонту моделювання та зміною показників корисності в межах діапазону значень. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі: ціна рибоциклібу та ставка дисконтування, при цьому ICER коливається у межах ██████ від грн/QALY до ██████ грн/QALY.

⁴¹ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-04-12-011083-a?oldVersion=true>

Рибоцикліб показаний в комбінації з летрозолом для лікування жінок у постменопаузальному періоді з місцево поширеним (місцево рецидивуючим) або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу), які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання, 01.10.2025

		Проведений заявником аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічної моделі до зміни вхідних ключових параметрів. Технологія застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом у жінок в постменопаузі із місцево поширеним чи метастатичним РМЗ і HR(+)/HER2(-) залишається більш витратною та одночасно більш ефективною за показником QALY порівняно із летрозолом.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: 1. Оскільки у фармакоекономічному аналізі були оцінені побічні реакції 3 і 4 ступенів важкості, було зроблене припущення, що такі побічні реакції потребують стаціонарного лікування. 2. Для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта. 3. Ймовірність залишитись в поточному стані визначається як різниця між одиницею та сумою ймовірностей переходу в інші стани. 4. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги. <i>В дослідженні MONALEESA-2, на якому ґрунтується фармакоекономічний аналіз, рибоцикліб у комбінації із летрозолом використовується як перша лінія терапії HR(+)/HER2(-) поширеного раку молочної залози. Згідно з критеріями включення до дослідження, пацієнти не могли бути раніше проліковані з приводу поширеного раку молочної залози інгібіторами CDK4/6, системною хіміотерапією або ендокринною терапією.</i> 5. Вікові коефіцієнти смертності в Україні для певної вікової когорти були використані як референтні значення для показників загальної смертності з результатів клінічних досліджень. 6. Показники корисності для станів моделі є сталими впродовж застосування гормональної терапії. 7. Ймовірності переходів змінюються впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає кривим Каплана – Мейєра та результатам математичного моделювання. Обмеження дослідження: 1. Офіційних даних щодо вікового розподілу, менопаузального статусу та кількості хворих на РМЗ з гормональним статусом HR(+)/HER2(-) в Україні немає. Тому середній вік пацієнтів для моделювання був визначений на основі даних Звіту про захворювання на злоякісні новоутворення (форма № 7) Центру громадського здоров'я МОЗ України щодо вікового розподілу пацієнтів з РМЗ за 2022 рік і склав 60 років. 2. Через відсутність показників корисності для пацієнтів в умовах України, зокрема для жінок у постменопаузі з метастатичним РМЗ, при моделюванні було використано показники корисності для станів здоров'я з моделі, розробленої для умов Великої Британії.

Отже, за розрахунками заявника додавання рибоциклібу до летрозолу забезпечує додаткові 0,88 LYG та 0,79 QALY порівняно із застосуванням лише летрозолу. Сукупні витрати на додавання рибоциклібу до летрозолу ([REDACTED] грн) є на [REDACTED] грн більшими порівняно із сукупними витратами на летрозол ([REDACTED] грн).

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для рибоциклібу у комбінації із летрозолом для дорослих жінок у постменопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-) порівняно із летрозолом становить [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYG) та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом при місцево поширеному або метастатичному РМЗ із HR(+)/HER2(-) у жінок в постменопаузі характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY порівняно з лише летрозолом (ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, що становить 659 720,00 грн), однак забезпечує більше якісних років життя при значно більшому обсязі витрат.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴².

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

Для розрахунку років життя, скоригованих на якість, заявник використав для стану “Прогресування” показник корисності з публікації Suri et al, 2019, яка базувалась на раніше опублікованій публікації Lloyd et al., 2006. У зазначеній публікації були представлені дані стосовно показників корисності для пацієнток з метастатичним РМЗ, які проходили лікування хіміотерапією. Проте відповідно до Стандарту медичної допомоги для лікування пацієнток з метастатичним раком молочної залози з HR(+)/HER2(-) хіміотерапію використовують лише за умови потреби у швидкій відповіді на лікування через неминучу органну недостатність, у всіх інших випадках перевага надається гормональній терапії. Тому показники корисності для пацієнток, які отримують лікування після прогресування в умовах реальної клінічної практики в Україні, можуть відрізнятись від представлених заявником, що може незначно вплинути на розраховані додані роки життя, скориговані на якість, та, відповідно, на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат.

Також для стану “Без прогресування” заявником було використано два показники корисності: для пацієнтів, які мали відповідь на лікування, та для пацієнтів зі стабільним захворюванням. Для врахування частки пацієнтів, які

⁴² <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

мали відповідь на лікування, було використано загальний рівень відповіді на лікування з публікації Hortobagyi et al., 2018 (середня тривалість спостереження в дослідженні MONALEESA-2 – 26,4 місяці), де відсоток пацієнтів, які мали відповідь на лікування серед усіх пацієнтів з дослідження, в групі рибоциклібу у поєднанні із летрозолом становив 42,5%, а в групі летрозолу – 28,7%. Проте зазначаємо, що відповідь на лікування є кумулятивним показником, який змінюється з часом, тому частка пацієнтів, що мають відповідь на лікування, не з першого циклу моделі становитиме відсотки зазначені вище. Також в дослідженні представлений відсоток розраховувався серед усіх пацієнтів, тоді як заявник використав його для когорти пацієнтів, які були в стані “Без прогресування”, що занижує частку пацієнтів з відповіддю на лікування в стані “Без прогресування” та впливає на розраховані результати.

Крім того, відсотки пацієнтів, які мали стабільне захворювання заявником було розраховано як різниця між 100% пацієнтів у стані “Без прогресування” та часткою пацієнтів, що мали відповідь на лікування. Проте в публікації зазначено відсоток пацієнтів, які мали стабільне захворювання як для групи пацієнтів, які приймали рибоцикліб та летрозол, так і групи пацієнтів, які отримували лише летрозол, що можна було використати для розрахунку частки пацієнтів зі стабільним захворюванням в стані “Без прогресування”.

Відповідно, використання заявником сталого відсотку відповіді на лікування, а також некоректне врахування частки пацієнтів, що мали стабільне захворювання, не відображає можливих коливань частки пацієнтів, які мають відповідь на лікування або стабільне захворювання. Проте вищезазначене незначно впливає на розрахований загальний показник корисності для стану “Без прогресування” та, відповідно, на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат.

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведений вище фактор незначно впливає на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER), значення якого за заявленою конфіденційною ціною перевищує 5 ВВП на душу населення, що відповідає рівню неефективних витрат. Однак оскільки в аналізі чутливості зміна показників корисності має незначний вплив на інкрементальний показник ефективності витрат ICER, витрати на рибоцикліб залишаться неефективними, а показник ICER, ймовірно, буде наближений до розрахованого заявником.

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

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

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання рибоциклібу до летрозолу порівняно із летрозолом на підставі змодельованих недисконтованих витрат для лікування дорослих жінок у постменопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-).

Заявником було побудовано сценарій повного переходу пацієнтів на застосування рибоциклібу у комбінації із летрозолом протягом п'яти років. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість нових пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, буде коливатись у межах від 1013 до 950 осіб.

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

Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічну кількість живих та померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку. Крім того, з огляду на результати моделювання в аналізі впливу на бюджет, можна врахувати різну кількість пацієнтів для представлених медичних технологій, які за результатами клінічного аналізу характеризуються різними показниками виживаності.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнтки отримують летрозол, та “новий сценарій”, який передбачає, що всі пацієнтки отримують рибоцикліб у комбінації із летрозолом.

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

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

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість нових пацієнток щороку, які потребують	1013	997	981	966	950

Рибоцикліб показаний в комбінації з летрозолом для лікування жінок у постменопаузальному періоді з місцево поширеним (місцево рецидивуючим) або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу), які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання, 01.10.2025

лікування заявленим ЛЗ					
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнток, які використовують стандартну терапію (летрозол)	1013	997	981	966	950
Діючий сценарій - без втручання: кількість нових пацієнток, для яких планується використовувати рибоцикліб+ летрозол	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість нових пацієнток, які використовують стандартну терапію (летрозол)	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість нових пацієнток, для яких планується використовувати рибоцикліб+ летрозол	1013	997	981	966	950
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу					
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом (рибоцикліб)					
з них – витрати на рибоцикліб у комбінації з летрозолом					
з них – витрати на рибоцикліб					
Додатковий вплив на бюджет рибоциклібу, грн					

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

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при повному переході на рибоцикліб у комбінації з летрозолом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] разів, залежно від року прогнозування.

Також заявником було додатково представлено поступовий щорічний 30% – 50% – 70% – 80% – 100% перехід пацієнтів на застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом протягом п'яти років. При поступовому переході додатковий вплив на бюджет коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу, а вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та, починаючи з другого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] разів, залежно від року прогнозування.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом призводить до додаткових витрат порівняно з витратами на летрозол в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу при повному переході на рибоцикліб у комбінації з летрозолом. Проте як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє представлено для орієнтовно мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою, тому, відповідно, додатковий вплив на бюджет рибоциклібу теж може бути більшим.

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

Порівняльна клінічна ефективність, безпека та економічна доцільність рибоциклібу в комбінації з летрозолом у досьє представлена порівняно з летрозолом. Вибір компаратора у досьє є обґрунтованим та коректним.

Результати щодо наявності переваг клінічної ефективності рибоциклібу + летрозол порівняно з летрозолом представлено в досьє за даними багатоцентрового подвійно засліпленого плацебо-контрольованого РКД фази III MONALEESA-2 (Hortobagyi et al., 2018 та Hortobagyi et al., 2022) проведеного серед пацієнок з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним) раком молочної залози зі статусом HR(+)/HER2(-) у фазі постменопаузи. За даними

дослідження MONALEESA-2 встановлено наявність клінічної переваги застосування рибоциклібу порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею в результатах за оцінкою:

- PFS (HR 0,568; 95% CI: 0,457-0,704; $p = 9,63 \times 10^{-8}$), медіана PFS в групі рибоциклібу + летрозол становила 25,3 міс. (95% CI: 23-30,3) проти 16,0 міс. (95% CI: 13,4-18,2) в групі плацебо + летрозол за даними *Hortobagyi et al., 2018* (медіана спостереження 26,4 міс.);

- OS (HR 0,76; 95% CI: 0,63-0,93; двобічний $p = 0,008$), медіана OS у групі рибоциклібу становила 63,9 міс. (95% CI: 52,4-71,0) проти 51,4 міс. (95% CI: 47,2-59,7) у групі плацебо за даними *Hortobagyi et al., 2022* (медіана спостереження 80 міс.).

Аналіз профілю безпеки щодо застосування рибоциклібу в комбінації з летрозолом представлено заявником за даними публікації *Hortobagyi et al., 2022* (дослідження MONALEESA-2). Найпоширенішою побічною реакцією при застосуванні рибоциклібу була нейтропенія. Гепатобіліарні токсичні ефекти та подовження QT-інтервалу частіше виникали в групі рибоциклібу. За результатами періодичного звіту про оцінку переваг і ризику застосування рибоциклібу було встановлено сприятливий профіль користі та ризику.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак потреба може бути більшою, враховуючи значну кількість пацієнток з РМЗ, які перебувають на обліку. На невизначеність щодо кількості пацієнтів, які можуть потребувати застосування досліджуваної інтервенції, впливає обмеженість статистичних даних щодо пацієнтів із локальним або регіонарним нерезектабельним рецидивом, а також неврахування показника прогресування захворювання у пацієнтів із III стадією раку молочної залози.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування лікарського засобу рибоцикліб у комбінації з летрозолом має додану користь, проте є більш витратним порівняно із летрозолом, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYG) та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу рибоцикліб у комбінації з летрозолом порівняно із летрозолом можливе, якщо ціна на лікарський засіб рибоцикліб буде знижена не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що рибоцикліб у комбінації з летрозолом є більш витратним порівняно із лише летрозолом, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при повному переході нових пацієнтів на терапію рибоциклібом у комбінації з летрозолом коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при повному переході на рибоцикліб у комбінації з летрозолом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] разів, залежно від року прогнозування. Проте враховуючи, що заявником представлено орієнтовно мінімальну кількість пацієнтів з досліджуваною нозологією, реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою, а відповідно може збільшитись і вплив на бюджет.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу КІСКАЛІ – рибоцикліб (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг, по 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці; по 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці; РП UA/18205/01/01, термін дії з 20.07.2020 до 20.07.2025 та РП UA/18157/01/01, термін дії з 19.08.2020 по 19.08.2025), запропонованого в комбінації з летрозолом за показанням для лікування жінок у постменопаузальному періоді з місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію, щодо можливості включення ЛЗ до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом

“Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих” у тому числі, шляхом укладення договорів керованого доступу.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності рибоциклібу в комбінації з летрозолом для лікування жінок у постменопаузальному періоді з місцево поширеним (місцево рецидивуючим) або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR та негативним статусом HER2, які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативність):

За результатами дослідження MONALEESA-2 уповноваженим органом було встановлено наявність клінічної переваги щодо застосування рибоциклібу + летрозол порівняно з плацебо + летрозол за оцінками PFS та OS зі статистично значущою різницею в результатах у пацієнтів у постменопаузальному періоді з поширеним (місцево рецидивуючим або метастатичним) РМЗ зі HR(+) та HER2(-). Включення вищезазначених результатів клінічної ефективності за оцінкою PFS та OS до фармакоекономічного аналізу є коректним та відповідає вимогам Порядку проведення державної оцінки медичних технологій із змінами, внесеними згідно з постановою КМУ № 1365 від 22.12.2023 та Настанови.

Безпечність:

За результатами проведеного аналізу профілю безпеки застосування рибоциклібу за даними дослідження MONALEESA-2 з найдовшим періодом спостереження (Hortobagyi et al., 2022) уповноваженим органом було встановлено, що найпоширенішою побічною реакцією ступеня 3-4 була нейтропенія. Також гепатобіліарні токсичні ефекти та подовження QT інтервалу частіше виникали в групі рибоциклібу. За даними аналізу періодичного звіту про оцінку переваг і ризику застосування рибоциклібу було встановлено сприятливий профіль користі та ризику.

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:

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для рибоциклібу у комбінації із летрозолом для дорослих жінок у постменопаузі із місцево поширеним або метастатичним РМЗ із HR(+)/HER2(-)

порівняно із летрозолом становить [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYG) та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу рибоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно із летрозолом можливе, якщо ціна на лікарський засіб рибоцикліб буде знижена не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення), та не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення).

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування рибоциклібу у комбінації з летрозолом призводить до додаткових витрат порівняно з витратами на летрозол в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу при повному переході на рибоцикліб у комбінації з летрозолом. Проте розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досє представлено для орієнтовно мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою, тому, відповідно, додатковий вплив на бюджет рибоциклібу теж може бути більшим.

Якість доказових даних:

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження MONALEESA-2 за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій та встановлено високу методологічну якість, оскільки дослідження вивчало чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізований, пацієнти та дослідники були засліплені, дозування та спосіб застосування інтервенції та технології порівняння були детально визначені. Базові характеристики загалом були балансовані між групами з незначними відмінностями щодо попереднього застосування летрозолу, екземестану та анастрозолу в якості (нео)ад'ювантної ендокринної терапії, кількості метастатичних уражень та локалізації метастазів. Розраховувались статистична потужність та розмір вибірки, результати клінічної ефективності представлені за всіма визначеними кінцевими точками.

Організаційні критерії

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195. У зазначеному стандарті рекомендовано застосовувати інгібітори CDK 4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб) у пацієнтів з люмінальним РМЗ зі статусом ER(-) і/або PR(+) та HER2(-) за відсутності вісцерального кризу + гормонотерапія (інгібітор ароматази або фулвестрант) у фазі постменопаузи на першій або другій лінії терапії (якщо інгібітор CDK4/6 не застосовувався раніше).

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

За даними Національного канцер-реєстру України у 2020 р. зареєстровано 12 824 випадки РМЗ (12 736 жінок і 88 чоловіків), з яких 4 998 пацієнтів померли через цю хворобу (4 960 жінок і 38 чоловіків). На кожні 10 нових випадків захворювання в Україні реєструють 3 смерті від нього. РМЗ займає перше місце у структурі захворюваності і смертності жінок в економічно розвинених країнах. Щорічно у світі виявляють не менш як 1,3 млн нових випадків РМЗ. Щорічна захворюваність на РМЗ в Європі становить 50-105, а смертність - 21,5 випадків на 100 тис. жіночого населення. Згідно з даними GLOBOCAN за 2018 р., РМЗ був діагностований приблизно у 2,1 млн жінок, що становить 11,6% загальної кількості злоякісних новоутворень. Це свідчить про те, що РМЗ діагностують у кожної четвертої жінки із злоякісним новоутворенням. Згідно зі звітом про захворюваність на злоякісні новоутворення в Україні за 2022 р. (Форма № 7) Центру громадського здоров'я МОЗ України, всього зареєстровано хворих на РМЗ жінок (вік старше 20 років) 11 067 осіб; переважна кількість хворих - пацієнти віком ≥ 25 років. Загальна кількість хворих на обліку: РМЗ - 168 836 осіб, із них жінок - 167 848. За статистикою ВООЗ, РМЗ є найбільш поширеним типом серед усіх онкологічних захворювань у жінок. В Україні РМЗ теж лідирує серед жіночих онкологічних хвороб: щорічно $\sim 16,5$ тис. жінок дізнаються про свій діагноз, а щогодини від РМЗ помирає одна жінка. Головна причина високої смертності через цю хворобу в нашій країні - пізня діагностика. У більшості випадків РМЗ спорадичне захворювання, але у 5-10% може бути спадковим та виявляється через мутації у генах. Ризик значно підвищується після 40 років, але зараз захворювання стрімко молодшає.

За даними заявника загальна кількість пацієнток у фазі постменопаузи із місцево поширеним або метастатичним HR(+)/HER2(-) РМЗ, яким можливе призначення рибоциклібу, може становити від 1013 осіб у 2025 до 950 осіб у 2029 р.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

ЛЗ рибоцикліб не включений до чинного 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13.06.2025 №971). У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний стандарт медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений Наказом МОЗ України від 03 лютого 2025 року № 195. У зазначеному стандарті рекомендовано застосовувати інгібітори CDK 4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб) у пацієнтів з люмінальним РМЗ зі статусом ER(-) і/або PR(+) та HER2(-) за відсутності вісцерального кризу + гормонотерапія (інгібітор ароматази або фулвестрант) у фазі постменопаузи на першій або другій лінії терапії (якщо інгібітор СКD4/6 не застосовувався раніше).

Відповідно до клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2024; Американського товариства клінічної онкології, 2024; Іспанського товариства медичної онкології, 2022; Європейського товариства медичної онкології, 2021 рибоцикліб рекомендовано застосовувати в якості

першої лінії терапії для лікування жінок з поширеним РМЗ зі статусом HR(+)/HER2(-) у фазі постменопаузи в комбінації з інгібіторами ароматази.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України”, що відбулось 11.09.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи результати оцінки клінічної ефективності, безпеки, які базуються на доказових даних, епідеміологічні дані щодо поширеності РМЗ, рекомендовано включити лікарський засіб рибоцикліб (ТН КІСКАЛІ) для лікування жінок у постменопаузальному періоді з місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу), які попередньо не отримували ендокринну терапію з приводу лікування поширеного захворювання, до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я, за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» для закупівлі із застосуванням механізму договорів керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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