



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

№ _____ На № _____ від _____

**Висновок уповноваженого органу з державної оцінки
медичних технологій: палбоцикліб**

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 01.09.2022

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 01.09.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ІБРАНС, капсули по 75 мг, 100 мг, 125 мг по 7 капсул у блістері; по 3 блістери у картонній коробці;

РП UA/15747/01/01, РП UA/15747/01/02, РП UA/15747/01/03 термін дії необмежений з 11.01.2022.

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

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

Виробник - Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ, Німеччина.

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

2) торговельна назва лікарського засобу:

ІБРАНС/ІБРАНС®.

¹<http://www.dr1z.com.ua/>

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Палбоцикліб /Palbociclib.

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

Діюча речовина: палбоцикліб;

1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, желатин, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171), шелаку Glaze 45% розчин в етанолі, спирт ізопропіловий, амонію гідроксид 28 %, спирт N-бутиловий, пропіленгліколь, симетикон;

1 таблетка містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний, кросповідон, магнію стеарат, кислота янтарна,

Оболонка таблетки по 75 мг та 125 мг: Опадрай пурпуровий 03K1000008 (Гіпромелоза (E464), титану діоксид (E171), триацетин, FD&C Блакитний #2/ індиго кармін алюмінієвий лак (E132), заліза оксид жовтий (E172));

Оболонка таблетки по 100 мг: Опадрай зелений 03K110010 (Гіпромелоза (E464), титану діоксид (E171), триацетин, FD&C Блакитний #2/ індиго кармін алюмінієвий лак (E132), заліза оксид жовтий (E172)).

5) форма випуску:

Капсули та таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

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

При одночасному застосуванні з палбоциклібом інгібітор ароматази слід застосовувати за схемою, зазначеною в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу. При лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом та інгібітором ароматази слід завжди поєднувати з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізінгового гормону (ЛГРГ).

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

РП UA/15747/01/01, UA/15747/01/02, UA/15747/01/03 термін дії необмежений з 11.01.2022;

РП UA/18795/01/01, UA/18795/01/2, UA/18795/01/03 термін дії з 20.07.2021 по 20.07.2026.

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

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

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

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

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

Місцевопоширений чи метастатичний рак молочної залози HR (+), HER2 (-) у попередньо нелікованих (через метастази) пацієнток у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що загрожує життю.

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

Палбоцикліб показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози:

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

У жінок в пременопаузі і перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізингового гормону (ЛПРГ).

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

У досьє зазначено, що заявлений лікарський засіб, призначений для лікування місцевопоширеного чи метастатичного HR (+), HER2 (-) раку молочної залози.

Постановою Кабінету Міністрів України від 15.02.2021 № 133 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II-IV кварталах 2021 року» (далі – Постанова КМУ від 15.02.2021 № 133)² визначено Програму медичних гарантій з переліком медичних послуг, які пацієнт зможе гарантовано отримати безоплатно. За даними досьє до переліку послуг, включені й послуги з лікування та супроводу пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах. Даною Постановою не виокремлюється, що лікуванням та супроводом будуть забезпечені саме пацієнти з РМЗ, але той факт, що наразі існує програма закупівель на 2021 та 2022 роки, в які включено лікарські засоби й для лікування РМЗ включно, доводить той факт, що дане захворювання є пріоритетним для держави станом на сьогодні.

До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 № 1708 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки” відносяться онкологічні захворювання. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування місцевопоширеного чи метастатичного РМЗ HR (+), HER2 (-) у попередньо нелікованих (через метастази) пацієнток у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що загрожує життю.

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)

У досьє зазначено, що згідно з даними Національного канцер-реєстру в Україні³, РМЗ - патологія, яка залишається актуальною не тільки в масштабах окремої країни, але й для світової спільноти, оскільки високий рівень захворюваності (20,2-104,3 на 100 тис. населення) реєструється у когортах жіночого населення репродуктивного віку, що безумовно має вплив на демографічну ситуацію. За показником захворюваності жіночого населення України РМЗ зберігає тенденцію до зростання. За оперативними даними, у 2020 році в Україні на РМЗ захворіли 12 164 жінки і померли 5 156, тобто на кожні 10 нових випадків РМЗ зареєстровано 4 смерті від нього.

²Постанова Кабінету Міністрів України від 15.02.2021 № 133 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II-IV кварталах 2021 року», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/133-2021-%D0%BF#n446>

³Онкоепідеміологічна ситуація та стан організації онкологічної допомоги в Україні, 2019-2020 рр., http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/BULL_22.pdf

Відповідно до посібників Національного канцер-реєстру в Україні “Питома вага основних п’яти нозологічних форм злоякісних новоутворень у статеві-віковій структурі захворюваності та смертності населення України у 2019 році” РМЗ є лідером та займає перше місце за показником захворюваності у жінок 30-74 р.р. та за показником смертності - 30-75+ р.р.

У досьє зазначено, що в Україні існує два офіційних джерела, які збирають дані щодо захворюваності пацієнтів з діагнозом РМЗ: Національний канцер-реєстр України⁴ та Центр медичної статистики МОЗ України⁵. Розподіл пацієнтів за віком з діагнозом РМЗ у жінок наявний лише у даних Центру медичної статистики МОЗ України, тому заявником були використані ці дані. Заявником було представлено дані щодо пацієнток віком 50-84 років, оскільки концентрація піку випадків встановлення діагнозу постменопаузального РМЗ у жінок припадає саме на цей віковий діапазон. Дані щодо захворюваності жінок 50-84 років на РМЗ наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Захворюваність жінок 50-84 років на РМЗ за даними Центру медичної статистики МОЗ України

Джерело даних/ захворюваність (абс. к-ть пацієнтів) по рокам	2016	2017	2018	2019	2020
Центр статистики МОЗ України	10 828	10 576	10 946	10 852	8 973

Заявником було виконано прогноз захворюваності жінок з РМЗ у віці 50-84 р. в Україні на 2021-2026 р.р. Для розрахунку кількості пацієнтів були використані: частка пацієнтів з HR (+) та HER (-) РМЗ, що становить 68% відповідно до даних Програми спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)⁶, частка пацієнтів з РМЗ без вісцерального ураження, що загрожує життю, що становить 85% відповідно до рекомендацій Європейського товариства з медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO)⁷, частка пацієнтів з IV стадією РМЗ було спрогнозовано, використовуючи дані Національного канцер-реєстру України, дані щодо частки пацієнтів з РМЗ, які охоплені спеціальним лікуванням, що становить 82,7% відповідно до даних Національного канцер-реєстру України. Відповідно до отриманих результатів, орієнтовна кількість пацієнтів, які будуть потребувати застосування палбоциклібу у рамках системи охорони здоров’я України, становитиме від 457 осіб у 2022 році до 375 осіб у 2026 році.

При цьому заявник зазначає, що згідно з офіційними даними Національного канцер-реєстру та Центру медичної статистики не можливо визначити частку пацієнтів з локально-поширеним РМЗ, тобто статистичні дані щодо пацієнтів з стадією III присутні, але як в цій групі пацієнти розподіляються в залежності первинного чи повторно діагностованого РМЗ невідомо. Статистика за гормон-рецепторним статусом (HR+ або HR-) та імуногістохімічними типами РМЗ також не ведеться. Тому при розрахунку потреби заявником було включено популяцію, яка складає більшість і яку об’єктивно можна порахувати – це пацієнти з метастатичним РМЗ (IV стадія). Отже цільова популяція, яка розглядається у досьє, містить невизначеності щодо її кількісного складу, розрахунок якого не залежать від заявника.

⁴<http://www.ncru.inf.ua/publications/>

⁵<http://medstat.gov.ua/ukr/main.html>

⁶<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

⁷<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510449/pdf/main.pdf>

Також у досьє зазначено, що за даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, РМЗ у жінок у 2019 році в Україні спричинив втрату 239 676,33 років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY), для порівняння, будь-який вид раку спричинив втрату 1 087 945,58 DALY у тієї ж когорти, що складає близько 22%.

Уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) була знайдена додаткова інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)⁸. За даними IHME у 2019 році РМЗ посідає 23 місце в Україні за показником DALY. Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році поширеність РМЗ становила 174 784 особи, захворюваність - 17 869 осіб, смертність - 8 560 осіб. Таким чином, захворюваність на РМЗ за 2019 рік за даними IHME перевищує статистичні дані Національного канцер-реєстру України (14 855 осіб).

Під час проведення фахової експертизи уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі. За результатами аналізу даних, використаних при розрахунку, встановлено, що розбіжності у розрахунках кількості пацієнтів відсутні.

З метою визначення статистичних даних щодо кількості пацієнток, яка перебуває на обліку у вказаних закладах охорони здоров'я, з HR(+), HER2(-) РМЗ будь-якої стадії на момент встановлення діагнозу з прогресуванням захворювання (місцеве поширення та/або поява метастазів) станом на серпень 2022 року, але які ще не отримували лікування з приводу метастазів, уповноважений орган додатково звернувся до КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради», Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, Національного інституту раку та Кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Відповідно до отриманих відповідей встановити кількість таких пацієнток неможливо, оскільки більшість з зазначених критеріїв не реєструються у базі даних Національного канцер-реєстру України.

Уповноважений орган приймає такий підхід до розрахунку цільової популяції пацієнтів лише в поточних умовах, а також підтверджує, що вказані заявником фактори ускладнюють оцінку цільової популяції через обмеженість статистичних даних, а саме відсутність статистики за гормон-рецепторним статусом та імуногістохімічними типами та даних щодо частки пацієнтів, які мали прогресування захворювання від постановки діагнозу.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - жінки з HR/ER(+), HER2(-) поширеним РМЗ у фазі постменопаузи, пацієнтки не повинні були отримувати попереднього лікування метастазів.

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

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

Кінцеві точки (O, outcomes) - загальна виживаність (overall survival) та/або виживаність без прогресування (progression-free survival).

Тип дослідження (S, study type) - прями рандомізовані клінічні дослідження (далі – РКД) III фази (head-to-head).

Цільовою популяцією є пацієнтки з місцевопоширеним чи метастатичним раком молочної залози HR (+), HER2 (-) попередньо неліковані (через метастази) у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що загрожує життю.

Як зазначено у досьє, гормон рецептор позитивний «HR+» РМЗ включає естроген-рецептор позитивний (ER+), естроген-рецептор позитивний (ER+)/ прогестерон-рецептор

⁸<http://www.healthdata.org>

позитивний (PR+) та прогестерон-рецептор позитивний (PR+)⁹. Структура HR+ РМЗ за імуногістохімічними типами наступна: тільки ER-позитивний - 80%¹⁰, в Канаді до 70%¹¹; з них до 65% є одночасно ER та PR-позитивний; тільки PR-позитивний (рецептори до естрогенів відсутні) РМЗ - до 1%¹². Таким чином, зазначене вище дозволяє використовувати в даному контексті HR+ та ER+ в якості еквівалентів. Відповідно до рекомендацій ESMO¹³ поширений РМЗ включає неоперабельний місцево поширений РМЗ та метастатичний РМЗ.

У досьє надано обґрунтування вибору лікарського засобу порівняння - летрозолу. При виборі лікарського засобу порівняння заявником було проаналізовано нормативно-правове поле, що забезпечує доступ до лікування РМЗ в Україні (проаналізовані позитивні переліки, галузеві стандарти), міжнародні підходи у лікуванні відповідної когорти пацієнток, споживання лікарських засобів в Україні за державні кошти, які призначені для лікування пацієнток із РМЗ, проведене інтерв'ю з к.м.н., лікарем-онкохірургом вищої категорії, яка працює у Національному медичному університеті та у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» щодо застосування відповідних лікарських засобів у реальній клінічній практиці. За результатами аналізу було встановлено, що летрозол має відповідне показання, наявний у Номенклатурі лікарських засобів, які закупаються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, Національному переліку основних лікарських засобів, Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ", рекомендований міжнародними настановами для лікування РМЗ.

Уповноваженим органом проведено верифікаційний аналіз та встановлено, що лікарський засіб летрозол включено до чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів (затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011)¹⁴, уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ", затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 396 від 30.06.2015¹⁵, до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого Постановою КМУ № 1431 від 23.12.2021¹⁶, Номенклатури лікарських засобів за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих", затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1723 від 11.08.2021 (зі змінами)¹⁷. Тому, вибір компаратора в досьє є послідовним, методологічно коректним та обґрунтованим для локальних умов клінічної практики в Україні.

Заявником був проведений пошук доказових даних щодо ефективності та безпеки застосування палбоциклібу на додаток до летрозолу, у порівнянні зі стандартною практикою в Україні – летрозолом у пацієнток з місцевопоширеним чи метастатичним РМЗ HR/ER(+), HER2(-) у попередньо нелікованих (через метастази) жінок у фазі постменопаузи, за даними прямих РКД III фази у базах даних PubMed та Cochrane library. За результатами пошуку було знайдено в PubMed 50 публікацій, в Cochrane library – 72. Після виключення дублікатів та виключення публікацій, які не відповідали критеріям, повнотекстовій вичитці підлягало 3 публікації. Всі публікації містять результати дослідження PALOMA-2. При цьому у досьє були представлено результати лише з 1 публікації H.S. Rugo et al., 2019. Дана публікація містить

⁹ <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-hormone-receptor-status.html>

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7869562/>

¹¹ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_rec.pdf

¹² <https://www.healthline.com/health/breast-cancer/er-positive-prognosis-life-expectancy#overview>

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510449/pdf/main.pdf>

¹⁴ https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf

¹⁵ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmr_rmz.pdf

¹⁶ <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-vnesennya-zmin-do-nacionalnogo-pereliku-osnovnih-likarskih-t291221>

¹⁷ <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33019>

віддалені результати дослідження III фази PALOMA-2, зріз яких було виконано у 2017 році, а медіана спостереження складала 37,4 місяці.

Дослідження PALOMA-2 було міжнародним подвійним сліпим дослідженням III фази. Метою дослідження було продемонструвати подовжену ефективність та безпеку застосування палбоциклібу на додаток до летрозолу у порівнянні з летрозолом окремо для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним HR/ER(+), HER2(-) РМЗ у фазі постменопаузи у якості першої лінії терапії, тобто пацієнток, які попередньо не отримували лікування з приводу метастазів. Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), оцінена дослідниками, визначена як час з моменту рандомізації до вперше зареєстрованого об'єктивного прогресування захворювання (за оцінкою Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) чи смерті за будь-яких причин, незалежно від того, що саме було зафіксовано. Вторинними кінцевими точками були: загальна виживаність (overall survival, OS), пацієнт-повідомлені результати (загальний бал за шкалою функціональної оцінки лікування РМЗ (Functional Assessment of Cancer Therapy of Breast, FACT-B) та за загальною шкалою оцінки якості життя онкологічних хворих (Functional Assessment of Cancer Therapy General, FACT-G)), фармакокінетичні результати, час до початку застосування наступної терапії (першої та другої) РМЗ, включаючи ХТ, безпека. Результати дослідження PALOMA-2 наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати оцінки ефективності палбоцикліб+летрозол у порівнянні з плацебо+летрозол

Показник	Палбоцикліб + летрозол (n=444)	Летрозол + плацебо (n=222)
PFS, оцінена дослідниками		
Медіана у місяцях (95 % CI)	27,6 (95% CI, 22,4-30,3)	14,5 (95% CI, 12,3-17,1)
HR	0,563 (95% CI, 0,461-0,687) p<0,0001	
PFS, оцінена незалежним засліпленим центральним органом		
Медіана у місяцях (95 % CI)	35,7 (95% CI, 27,7-38,9)	19,5 (95% CI, 16,6-26,6)
HR	0,611 (95% CI, 0,485-0,769) p<0,0001	
OS – остаточний аналіз заплановано на серпень 2023 За пацієнтами продовжують спостерігати і остаточний аналіз буде проведений, коли буде повідомлено про 390 смертей. Як зазначено у досьє результати OS не повідомляються, оскільки дані все ще відстежуються		
Час до початку застосування наступної системної терапії, першої від моменту припинення досліджуваних лікарських засобів		

Медіана у місяцях (95 % CI)	28,0 (95% CI, 23,6-29,6)	17,7 (95% CI, 14,3-21,5)
Час до початку застосування наступної системної терапії, другої від моменту припинення досліджуваних лікарських засобів		
Медіана у місяцях (95 % CI)	38,8 (95% CI, 34,4 – не досягнуто)	28,8 (95% CI, 25,7–33,5)
Час до початку застосування наступної ХТ, першої від моменту припинення досліджуваних лікарських засобів		
Медіана у місяцях (95 % CI)	40,4 (95% CI, 34,7-47,3)	29,9 (95% CI, 25,6-35,1)
Пацієнт-повідомлені результати		
Загальний бал за шкалою ФАСТ-B (95 % CI)	-0,615 (-3,11; 1,88)	
Загальний бал за шкалою ФАСТ-G (95 % CI)	-0,094 (-2,13; 1,95)	

Щодо результатів аналізу безпеки заявленого лікарського засобу палбоцикліб у досьє за основу взято результати клінічного дослідження PALOMA-2 (публікація *H.S. Rugo et al., 2019*). Побічні реакції, що виникали під час лікування, з будь-якої причини, про які повідомлялося у >10% пацієнтів в обох групах наведені у таблиці 3.

Таблиця 3. Побічні реакції, що виникали під час лікування, з будь-якої причини, про які повідомлялося у >10% пацієнтів

Побічні реакції, n (%)	Палбоцикліб+летрозол				Летрозол + плацебо			
	Ступінь				Ступінь			
	Будь-які	3	4	5	Будь-які	3	4	5
Всі побічні реакції	440 (99,1)	284 (64,0)	68 (15,3)	12 (2,7)	213 (95,9)	57 (25,7)	6 (2,7)	4 (1,8)
Гематологічні								
Нейтропенія	363 (81,8)	255 (57,4)	52 (11,7)	0	14 (6,3)	2 (0,9)	1 (0,5)	0

Лейкопенія	179 (40,3)	108 (24,3)	4 (0,9)	0	5 (2,3)	0	0	0
Анемія	117 (26,4)	25 (5,6)	1 (0,2)	0	21 (9,5)	4 (1,8)	0	0
Тромбоцитопенія	87 (19,6)	6 (1,4)	1 (0,2)	0	3 (1,4)	0	0	0
Негематологічні								
Інфекції	278 (62,6)	29 (6,5)	4 (0,9)	1 (0,2)	100 (45,0)	7 (3,2)	0	3 (1,4)
Втома	176 (39,6)	10 (2,3)	0	0	63 (28,4)	3 (1,4)	0	0
Артралгія	167 (37,6)	4 (0,9)	-	-	80 (36,0)	2 (0,9)	-	-
Нудота	165 (37,2)	1 (0,2)	0	0	60 (27,0)	4 (1,8)	0	0
Алопеція	149 (33,6)	-	-	-	36 (16,2)	-	-	-
Стоматит	140 (31,5)	5 (1,1)	0	0	33 (14,9)	0	0	0
Діарея	126 (28,4)	6 (1,4)	0	0	47 (21,2)	3 (1,4)	0	0
Кашель	118 (26,6)	1 (0,2)	-	-	45 (20,3)	0	-	-
Біль у спині	104 (23,4)	7 (1,6)	-	-	50 (22,5)	0	-	-
Головний біль	103 (23,2)	2 (0,5)	-	-	60 (27,0)	4 (1,8)	-	-
Закреп	96 (21,6)	2 (0,5)	0	0	35 (15,8)	1 (0,5)	0	0
Припливи	96 (21,6)	0	-	-	69 (31,1)	0	-	-

Висип	88 (19,8)	4 (0,9)	0	0	28 (12,6)	1 (0,5)	0	0
Біль у кінцівці	82 (18,5)	1 (0,2)	-	-	41 (18,5)	3 (1,4)	-	-
Астенія	80 (18,0)	12 (2,7)	-	-	27 (12,2)	0	-	-
Зниження апетиту	75 (16,9)	3 (0,7)	0	0	20 (9,0)	0	0	0
Блювота	75 (16,9)	4 (0,9)	0	0	38 (17,1)	3 (1,4)	0	0
Задишка	73 (16,4)	6 (1,4)	0	0	34 (15,3)	4 (1,8)	0	0
Запаморочення	71 (16,0)	2 (0,5)	-	-	34 (15,3)	0	-	-
Безсоння	69 (15,5)	0	-	-	28 (12,6)	0	-	-
Міалгія	63 (14,2)	1 (0,2)	-	-	20 (9,0)	0	-	-
Біль у животі	59 (13,3)	6 (1,4)	-	-	15 (6,8)	0	-	-
Сухість шкіри	59 (13,3)	0	-	-	16 (7,2)	0	-	-
Пірексія	59 (13,3)	0	0	0	20 (9,0)	0	0	0
Периферичні набряки	57 (12,8)	0	-	-	15 (6,8)	0	-	-
Підвищення АЛТ	56 (12,6)	11 (2,5)	1 (0,2)	-	13 (5,9)	0	0	-
Підвищення АСТ	53 (11,9)	13 (2,9)	0	-	13 (5,9)	2 (0,9)	0	-
Падіння	50 (11,3)	3 (0,7)	-	-	15 (6,8)	0	-	-
Диспепсія	48 (10,8)	1 (0,2)	-	-	27 (12,2)	1 (0,5)	-	-
Біль у м'язах	47 (10,6)	1 (0,2)	-	-	19 (8,6)	0	-	-
Дисгевзія	46 (10,4)	-	-	-	11 (5,0)	-	-	-

За результатами проведеного інтерв'ю з клінічним фахівцем щодо застосування комбінації палбоцикліб+летрозол у рутинній клінічній практиці заявником було з'ясовано, що на практиці лікарі, застосовуючи ретельний моніторинг пацієнтів під час лікування, намагаються мінімізувати розвиток побічних реакцій тяжких ступенів у пацієнтів. В залежності від даних моніторингу, приймається рішення щодо або зниження дозування, або відміни досліджуваних лікарських засобів, іноді, необхідне медикаментозне втручання для їх вирішення. Було зазначено, що до реакцій, які потребують лікування, відносять гематоксичні побічні реакції ступеню 3 та вище, а саме: нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія. До негематоксичних реакцій 3 ступеня та які потребують додаткового лікування, були віднесені інфекції. Загалом, більшість негематоксичних реакцій не перевищують 1 та 2 ступені та не потребують додаткового лікування. Фахівець зазначила, що існують такі негематоксичні явища ступеню 3 та вище, які було доведено, що впливають на якість життя пацієнток з РМЗ (наприклад, діарея та блювання), а тому також повинні бути враховані.

Для подальшого фармакоеконічного аналізу заявник використав з дослідження PALOMA-2 (публікація *H.S. Rugo et al., 2019*) побічні реакції зі ступенем тяжкості 3 та вище, які були рекомендовані як важливі, згідно з даними клінічного фахівця. Побічні реакції, які були включені у фармакоеконічну модель, представлені у таблиці 4.

Таблиця 4. Побічні реакції, які включені у фармакоеконічну модель

Побічні реакції 3-5 ступеню за даними публікації H S Rugo, 2019	Палбоцикліб+летрозол, n=444		Плацебо+ летрозол, n=222	
	n	%	n	%
Фебрильна нейтропенія	9	2,03	0	0
Нейтропенія, ступеню 3-5	307	67,12	3	1,35
Лейкопенія	112	25,23	0	0
Втома	10	2,25	3	1,35
Нудота	1	0,23	4	1,80
Артралгія	4	0,90	2	0,90
Діарея	6	1,35	3	1,35
Анемія	26	5,9	4	1,8
Тромбоцитопенія	7	1,58	0	0

Бльовання	4	0,90	3	1,35
Стоматит	5	1,13	0	0
Зниження апетиту	3	0,68	0	0
Інфекції	34	7,66	10	4,50

Заявником була проведена оцінка методологічної якості публікації *H.S. Rugo et al., 2019* за листом оцінки SIGN 50, за результатом якої встановлена прийнятна методологічна якість.

Уповноваженим органом проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування палбоциклібу для лікування місцевопоширеного чи метастатичного раку молочної залози HR (+), HER2 (-) у попередньо нелікованих (через метастази) пацієнток у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що загрожує життю та було встановлено наступне. Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, у базах PubMed та Cochrane Library було знайдено 137 публікацій, з них у PubMed 56 публікації та Cochrane - 81 публікацію. Після видалення дублікатів, вичитки за абстрактами та повнотекстової вичитки уповноважений орган не виявив інших чи додаткових доказових даних, що відповідають PICOS заявника.

Під час проведення фахової експертизи заявленого лікарського засобу уповноваженим органом було проаналізовано результати клінічного дослідження PALOMA-2.

У дослідження PALOMA-2 були включені пацієнтки з ER+, HER2- поширеним РМЗ, які не отримували попередньої системної терапії прогресуючого захворювання. Постменопаузальний статус був критерієм прийнятності. Пацієнтки могли отримувати попереднє ад'ювантне або неоад'ювантне лікування нестероїдними інгібіторами ароматази, за винятком випадків рецидиву захворювання під час лікування або протягом 12 місяців після завершення терапії. Критерії включення також включали адекватну функцію органів, функціональний статус відповідно Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) від 0 до 2 та вимірюване захворювання відповідно до Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), версія 1.1. або ураження тільки в кістках. З дослідження були виключені пацієнти з прогресуючим симптоматичним вісцеральним ураженням, які мали ризик короткочасних, небезпечних для життя ускладнень.

В групу палбоцикліб+летрозол було включено 444 пацієнтки, а у групу летрозол+плацебо - 222 пацієнтки. При цьому в групі палбоцикліб+летрозол було 66,2% пацієнтів з віддаленими (distant) метастазами та 31,3% з діагностованими de novo метастазами. В групі летрозол+плацебо було 65,3% пацієнтів з віддаленими метастазами та 32,0% з діагностованими de novo метастазами (у дослідженні термін de novo метастази застосовувався до метастазів у пацієнтів, які не отримували попередньої системної терапії і у яких не можна було визначити безрецидивний період). Отже, частка пацієнтів з віддаленими метастазами та діагностованими de novo метастазами у дослідженні PALOMA-2 становила 97,5% в групі палбоцикліб+летрозол та 97,3% в групі летрозол+плацебо. Таким чином, популяція включена у дослідження PALOMA-2 відповідає заявленій у досьє популяції.

У досьє були представлені результати дослідження PALOMA-2 для всіх рандомізованих пацієнтів, розбіжності відсутні. Як зазначено у досьє цільовою популяцією є пацієнтки з місцевопоширеним чи метастатичним раком молочної залози HR (+), HER2 (-) попередньо неліковані (через метастази) у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що

загрожує життю. Проте в досьє не були представлені результати для субгрупи без вісцерального ураження. Медіана PFS у пацієнток без вісцерального ураження в групі палбоцикліб+летрозол становила 35,9 місяців (27,7 - не піддається оцінці) порівняно з 17,0 місяців (95% CI 13,8-24,8) у пацієнток без вісцерального ураження в групі летрозол+плацебо (HR 0,50; 95% CI 0,37-0,67, $p < 0,0001$).

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials Notes for completion of checklist)¹⁸ була проведена оцінка методологічної якості публікації H. S. Rugo et al., 2019. За результатами оцінки уповноваженим органом встановлено, що методологічна якість дослідження PALOMA-2 (публікація H.S. Rugo et al., 2019) є прийнятною, що співпадає з оцінкою заявника.

В економічній частині заявником було використано значення HR 0,897 (95% CI 0,623-1,294) для OS при застосуванні палбоциклібу в комбінації з летрозолом порівняно з летрозолом у пацієнток у фазі постменопаузи з ER+/HER2- поширеним PM3 з дослідження PALOMA-1 (публікація Finn et al., 2020¹⁹). При цьому у клінічному розділі досьє не була представлена інформація з дослідження PALOMA-1.

Уповноважений орган додатково проаналізував результати дослідження PALOMA-1 (публікації Finn et al., 2014²⁰, Finn et al., 2020). Дослідження PALOMA-1 було міжнародним, багатоцентровим, відкритим рандомізованим дослідженням II фази. Метою дослідження було оцінити безпеку та ефективність палбоциклібу в комбінації з летрозолом як першої лінії терапії пацієнтів із поширеним ER+ HER2- PM3. В групу палбоцикліб+летрозол було включено 84 пацієнти, а в групу летрозолу - 81 пацієнт.

Досліджуваними лікарськими засобами були: палбоцикліб (125 мг/добу у режимі 3/1 тиждні) у комбінації з летрозолом (2,5 мг/добу щоденно) або летрозол (2,5 мг/добу щоденно). Первинною кінцевою точкою у дослідженні PALOMA-1 була оцінена дослідниками PFS, яка визначалася як час від рандомізації до першого задокументовано прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини. Вторинними кінцевими точками були: OS (загальна виживаність визначалася як час від дати рандомізації до дати смерті з будь-якої причини), об'єктивна відповідь, рівень клінічної користі, тривалість відповіді, рівень біомаркерів та безпека.

В таблиці 5 представлені результати дослідження PALOMA-1 для медіани PFS в ITT популяції та в субгрупі без вісцерального ураження, а також медіана OS в ITT популяції та в субгрупі без вісцерального ураження (за даними публікацій Finn et al., 2014 та Finn et al., 2020).

Таблиця 5. Результати дослідження PALOMA-1

Кінцева клінічна точка	Finn et al., 2014	Finn et al., 2020
Медіана PFS (в ITT популяції), у місяцях	20,2 місяці (95% CI 13,8-27,5) порівняно з 10,2 місяці (95% CI 5,7-12,6) в групі летрозолу (HR 0,488; 95% CI 0,319–0,748; $p=0,0004$).	-
Медіана PFS (в субгрупі без вісцерального ураження), у місяцях	20,2 місяці (95% CI 13,8-27,5) порівняно з 10,2 місяці (95% CI 5,7–12,6) в групі	-

¹⁸ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

¹⁹ Finn, R.S., Boer, K., Bondarenko, I. et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast Cancer Res Treat 183, 419–428 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05755-7>

²⁰ Finn et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2014 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3

	летрозолу (HR 0,402; 95% CI 0,200–0,808; p для взаємодії=0,44).	
Медіана OS (в ITT популяції), у місяцях	37,5 місяців (95% CI 28,4–не оцінюється; 30 випадків) в групі палбоцикліб+летрозол порівняно з 33,3 місяці (95% CI 26,4–не оцінюється; 31 випадок) в групі летрозолу (HR 0,813, 95% CI 0,492–1,345; p=0,42).	37,5 місяців (95% CI 31,4–47,8) в групі палбоцикліб+летрозол порівняно з 34,5 місяців (95% CI 27,4–42,6) в групі летрозолу (HR 0,90; 95% CI 0,62–1,29; p=0,281).
Медіана OS (в субгрупі без вісцерального ураження), у місяцях	-	41,8 місяців (95% CI 34,7–53,5) в групі палбоцикліб+летрозол порівняно з 40,8 місяців (95% CI 27,4–54,3) в групі летрозолу (HR 0,95; 95% CI 0,51–1,76)

Результати дослідження PALOMA-1 свідчать про суттєве покращення медіани PFS при застосуванні палбоциклібу в комбінації з летрозолом порівняно з летрозолом у пацієнток з ER+ HER2- поширеним РМЗ у фазі постменопаузи. Результати дослідження PALOMA-2 щодо PFS є послідовними з результатами дослідження PALOMA-1. Також, застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом призводить до покращення медіани OS порівняно з летрозолом, але різниця у результаті не є статистично значущою.

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials Notes for completion of checklist)²¹ була проведена оцінка методологічної якості публікації Finn et al., 2014 та Finn et al., 2020, що містять результати дослідження PALOMA-1. За результатами оцінки уповноваженим органом встановлено, що методологічна якість дослідження PALOMA-1 (публікації Finn et al., 2014 та Finn et al., 2020) є прийнятною.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України заявлений лікарський засіб палбоцикліб не включено до **чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів**, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011²².

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²³ наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ”, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 396 від 30.06.2015²⁴. До лікарських засобів забезпечення даного протоколу належать: антинеопластичні засоби (бевацизумаб, вінорельбін, гемцитабін, доксорубіцин, доцетаксел, еверолімус, епірубіцин, капецитабін, лапатиніб, метотрексат, паклітаксел, пертузумаб, трастузумаб, флуороурацил, циклофосфамід); лікарські засоби, що використовуються для гормональної терапії злоякісних новоутворень (анастрозол, екземестан, летрозол, тамоксифен, тореміфен, фулвестрант);

²¹ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

²² https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.22_dod.pdf

²³ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²⁴ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmr_rmz.pdf

бісфосфонати (золедронова кислота, ібандронова кислота, клодронова кислота, памідронова кислота).

Лікарський засіб палбоцикліб не включено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ”.

У досє представлено міжнародні клінічні настанови щодо лікування РМЗ.

Керівництво Європейського товариства медичної онкології (ESMO): 5-е міжнародне узгоджене керівництво ESO-ESMO для поширеного раку молочної залози, 2020 (5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5))²⁵.

Інгібітор CDK4/6 у поєднанні з ендокринною терапією (далі - ЕТ) є стандартом лікування пацієнтів з ER-позитивним/HER2-негативним поширеним РМЗ, оскільки він забезпечує суттєву користь PFS, підвищує OS і підтримує або покращує якість життя. Інгібітор CDK4/6 можна комбінувати з інгібітором ароматази або з фулвестрантом, при *de novo* або рецидивуючому поширеному РМЗ, у першій або другій лінії та у випадках первинної чи вторинної резистентності (визначено згідно з рекомендаціями поширеного РМЗ). Ця рекомендація відноситься до жінок в фазі постменопаузи, жінок в фазі пременопаузи у комбінації з агоністом ЛГРГ і чоловіків, переважно в комбінації з агоністом ЛГРГ (I/A, консенсус - 97%).

Оцінки за шкалою величини клінічної користі Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) для застосування інгібіторів CDK4/6 у поєднанні з ЕТ для поширеного РМЗ відрізняються залежно від ситуації та лікарського засобу (I/A, консенсус - 100%). Нижче наведено доступні дані та подальші дії:

- палбоцикліб + інгібітор ароматази, перша лінія: оцінка ефективності: 3 (PFS); відсутнє покращення якості життя; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3;
- абемацикліб + інгібітор ароматази, перша лінія: оцінка ефективності: 3 (PFS); не повідомляється про якість життя; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3;
- рибоцикліб + інгібітор ароматази, перша лінія в постменопаузі: оцінка ефективності: 3 (PFS); відсутнє покращення якості життя; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3;
- рибоцикліб + ендокринна терапія, перша лінія у фазі пременопаузи: оцінка ефективності: 4 (PFS та OS); покращення якості життя; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 5;
- палбоцикліб + фулвестрант, друга лінія: оцінка ефективності: 3 (PFS та OS); поліпшення якості життя; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4;
- рибоцикліб + фулвестрант, перша, друга лінія: оцінка ефективності: 4 (PFS та OS); відсутнє покращення якості життя; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4;
- абемацикліб + фулвестрант, друга лінія: оцінка ефективності: 4 (PFS та OS); відсутнє покращення якості життя; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4 (I/A, консенсус - 100%).

Залишається незрозумілим, чи інгібітори CDK4/6 призначати у першій чи другій лінії терапії. Однак більшість учасників дискусії віддали перевагу інгібітору CDK4/6 як лікування першої лінії для більшості пацієнтів (висновок експерта, консенсус - 100%).

Немає даних, які б підтверджували використання комбінації інгібітора CDK4/6 та ЕТ як підтримуючої терапії після ХТ (не застосовується, консенсус - 66%).

Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак молочної залози (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Version 4.2021 - Breast Cancer). Під час додаткового пошуку була знайдена оновлена версія Version 4.2022, 21.06.2022²⁶.

²⁵ F. Cardoso et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology. Volume 31, Issue 12. 2020. - P. 1623-1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>

²⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Рекомендованими варіантами першої лінії терапії ER-позитивного HER 2-негативного РМЗ є:

- інгібітор ароматази + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб, рибоцикліб) (категорія 1);
- антагоніст естрогенових рецепторів (фулвестрант, категорія 1) + нестероїдний інгібітор ароматази (анастрозол, летрозол) (категорія 1);
- фулвестрант + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб, рибоцикліб) (категорія 1).

Додатково під час верифікаційного пошуку даних уповноваженим органом були знайдені:

Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів із метастатичним раком молочної залози, 2021 (ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer)²⁷.

Лікування поширеного або метастатичного захворювання:

Перша лінія терапії

Інгібітори CDK4/6 у поєднанні з ЕТ є стандартом лікування ER-позитивного, HER2-негативного метастатичного РМЗ, з покращеною виживаністю без прогресування (PFS) і загальною виживаністю (OS), а також хорошим профілем токсичності, що спостерігається в кількох дослідженнях [I, A; ESMO-MCBS v1.1 бали: 3-5].

Застосування ЕТ у поєднанні з інгібіторами CDK4/6 дає подібну або кращу ефективність порівняно з ХТ і пов'язане з меншою токсичністю, що робить його кращим лікуванням, якщо у пацієнта не розвивається органна недостатність.

Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології щодо поширеного та рецидивуючого раку молочної залози, 2018 (SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer)²⁸.

Таргетна терапія прогресуючого РМЗ:

Інгібітори CDK4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб і абемацикліб)

Комбінація інгібітору CDK 4/6 з інгібітором ароматази є кращим варіантом першої лінії для більшості пацієнтів з ендокринно-чутливим HR-позитивним/HER2-негативним метастатичним РМЗ (рівень доказів високий; А).

Останні дані свідчать про ефективність комбінації інгібітору CDK4/6 із фулвестрантом у лікуванні першої лінії та ендокринно-чутливих захворюваннях (рівень доказів високий; А).

Варіант лікування інгібітором CDK4/6 з інгібітором ароматази також буде доцільним для тих пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібітором CDK4/6 (рівень доказів помірний; В).

Для пацієнтів з ендокринно-резистентним HR-позитивним/HER2-негативним поширеним РМЗ комбінація інгібітору CDK4/6 із фулвестрантом є кращим варіантом (рівень доказів високий; А).

Обидві комбінації (інгібітор CDK/інгібітор ароматази та інгібітор CDK/фулвестрант) застосовуються незалежно від менопаузального статусу пацієнтки, хоча пацієнткам у пре/перименопаузі додатково буде потрібна абляція або пригнічення функції яєчників.

Враховуючи всі ці дані, інгібітор CDK4/6 слід додати до ендокринної терапії не пізніше, ніж на початку ЕТ другої лінії. Оскільки профіль безпеки інгібіторів CDK4/6 виявляється значно більш переносимим, ніж той, який спостерігається при застосуванні еверолімусу, група експертів рекомендує застосовувати інгібітори CDK4/6 замість еверолімусу як початкову таргетну терапію у поєднанні з ЕТ.

Ендокринне лікування та таргетна терапія HR-позитивного, HER2-негативного метастатичного раку молочної залози: оновлені рекомендації Американського товариства клінічної онкології, 2021 (Endocrine Treatment and Targeted Therapy for

²⁷[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf)

²⁸<https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-018-02010-w>

Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update)²⁹.

Нестероїдний інгібітор ароматази та інгібітор CDK4/6 слід пропонувати пацієнткам у постменопаузі та пацієнткам в пременопаузі у поєднанні з хімічним пригніченням функції яєчників, а також пацієнтам чоловічої статі (з аналогом гонадотропін-релізінг-гормону), які раніше не отримували лікування HR-позитивного метастатичного РМЗ (тип: засновано на доказах, переваги переважають шкоду; якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна).

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

Для оцінки ефективності витрат використання лікарського засобу було використано метод “витрати-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу порівняно з монотерапією летрозолом.

Вибір методу фармакоеконічного аналізу “витрати-користь” заявник обґрунтував необхідністю отримання комплексного результату від застосування інноваційної терапії, а саме у контексті збільшення тривалості якісного життя.

У досьє зазначено, що фармакоеконічна модель та аналіз виживаності зокрема були адаптовані з глобальної моделі фармакоеконічного аналізу, яка була розроблена центральним офісом заявника.

Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі Маркова з 28-денними циклами та часовим горизонтом у 15 років. Заявником були враховані прямі медичні витрати.

Структура фармакоеконічної моделі передбачає три основних стани: “без прогресування захворювання”, “прогресування захворювання”, “смерть”. Пацієнти, що перебували у стані “прогресування захворювання”, отримували наступну лінію терапії, а саме ендокринну терапію (ЕТ), або хіміотерапію (ХТ), або паліативну допомогу.

Заявником було проведено аналіз виживаності з використанням параметричних розподілів на основі даних, отриманих від пацієнтів (patient-level data, PLD) у дослідженнях PALOMA-1 та PALOMA-2. Здійснивши оцінку параметрів та підбір параметричних кривих відповідно до даних PLD, заявником було використано розподіл Вейбула для виживаності без прогресування для обох груп лікування з дослідження PALOMA-2 та лог-логістичний розподіл для загальної виживаності для обох груп лікування з дослідження PALOMA-1.

Результати фармакоеконічного аналізу представлені нижче у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоеконічного аналізу палбоциклібу за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: комбінація палбоциклібу та летрозолу Компаратор: летрозол Дерево рішень із комбінацією марківських циклів було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: жінки з поширеним чи метастатичним HR/ER (+), HER2 (-) РМЗ у фазі постменопаузи.
		Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.
		Часовий горизонт моделювання становить 15 років.

²⁹ <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01392>

		<p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: Дослідження PALOMA-1³⁰ (загальна виживаність) та PALOMA-2³¹ (виживаність без прогресування).</p> <p>Дані щодо безпеки: Врахування побічних реакцій у фармакоеконічній моделі заявник здійснював відповідно до результатів дослідження PALOMA-2, інформації від клінічних фахівців та публікації Lloyd, 2006³².</p> <p>Дані щодо корисності: У досьє надано два набори даних щодо корисності у стані “без прогресування захворювання”.</p> <p>Корисність у стані “без прогресування захворювання” за результатами дослідження PALOMA-2³³:</p> <ul style="list-style-type: none">● 0,736 для комбінації палбоциклібу та летрозолу;● 0,712 для летрозолу. <p>Корисність у стані “без прогресування захворювання” відповідно до розрахунків заявника:</p> <ul style="list-style-type: none">● █████ для комбінації палбоциклібу та летрозолу;● █████ для летрозолу. <p>Корисність у стані “прогресування захворювання” відповідно до розрахунків заявника:</p> <ul style="list-style-type: none">● █████ під час застосування наступної лінії терапії;● █████ на час надання паліативної допомоги. <p>Розрахунок показників корисності здійснювався заявником відповідно до підходу, що представлений у публікації Lloyd, 2006.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 15-річного горизонту моделювання було отримано результат: █████ LYG для комбінації палбоциклібу та летрозолу; █████ LYG для летрозолу.</p> <p>При застосуванні значень корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2: █████ QALY для комбінації палбоциклібу та летрозолу; █████ QALY для летрозолу;</p> <p>При застосуванні значень корисності станів здоров'я, що були розраховані заявником: █████ QALY для комбінації палбоциклібу та летрозолу;</p>
--	--	--

³⁰Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25524798.

³¹Rugo, H.S., Finn, R.S., Diéras, V. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 174, 719–729 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>

³²Lloyd, A., Nafees, B., Narewska, J. et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95, 683–690 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326>

³³Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martín M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CHUANG, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol.* 2018 Apr 1;29(4):888-894. doi: 10.1093/annonc/mdy012. PMID: 29360932; PMCID: PMC5913649.

		<p>■■■■ QALY для летрозолу.</p> <p>Застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу забезпечує додаткові ■■■■ LYG для пацієнтів з РМЗ порівняно з монотерапією летрозолом, враховуючи дисконтування. Відповідно при застосуванні значень корисності станів здоров'я, що були розраховані заявником, забезпечуються додаткові ■■■■ QALY, а при застосуванні значень корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2 – ■■■■ QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати на лікарські засоби (комбінація палбоциклібу та летрозолу, монотерапія летрозолом); • витрати на лікарські засоби наступної лінії терапії (ЕТ – фулвестрант, екземестан, комбінація екземестану та еверолімусу; ХТ – доксорубіцин; паліативне лікування); • витрати на моніторинг під час лікування та у період госпіталізації, а також медичні послуги; • витрати на лікування побічних явищ. <p>Вартість палбоциклібу розрахована на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ■■■■ грн (у капсулах та у таблетках, вкритих оболонкою по 125 мг, 100 мг та 75 мг №21) та співпадає з витратами на палбоцикліб на один цикл, а річні витрати на палбоцикліб становлять ■■■■ грн. Затверджена наказом МОЗ України від 17.02.2022 № 319 оптово-відпускна ціна на палбоцикліб (ТН Ібранс) становить 54 643,20 грн (у капсулах по 125 мг, 100 мг та 75 мг №21).</p> <p>Вартість летрозолу розрахована на основі даних з електронної системи публічних закупівель Prozorro³⁴, що становить 38,92 грн (у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 2,5 мг №30) та співпадає з витратами на летрозол на один цикл, а річні витрати на летрозол становлять 505,96 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: ■■■■ грн Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: ■■■■ грн Різниця витрат: ■■■■ грн</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ■■■■ грн за доданий рік життя (LYG); • ■■■■ грн за доданий рік життя, скоригований за якістю (QALY) при застосуванні значення корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2; • ■■■■ грн за доданий рік життя, скоригований за якістю (QALY) при застосуванні розрахованих заявником значень корисності станів здоров'я.

³⁴ Електронна система публічних закупівель Prozorro: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-04-29-005229-a>

		<p>Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний (детерміністичний) аналіз чутливості зі зміною вхідних значень на +/-10%. Були визначені параметри, до яких результат ICER є найбільш чутливим, а саме вартість палбоциклібу, віковий коефіцієнт рівняння відповідно до підходу з публікації Lloyd, 2006, частка пацієнтів, що мали відповідь на лікування комбінацією палбоциклібу та летрозолу. Відповідно до результатів однофакторного аналізу чутливості заявлена медична технологія залишається неефективною, тобто значення ICER перевищують показник 5 ВВП на душу населення.</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обмеженням аналізу є припущення щодо загальної виживаності пацієнтів. Криві загальної виживаності та виживаності без прогресування були змодельовані відповідно до параметричних розподілів на основі даних, отриманих від пацієнтів (PLD) у дослідженнях PALOMA-1 та PALOMA-2. Остаточні результати щодо загальної виживаності у дослідженні PALOMA-2 заплановані на серпень 2023 року, або якщо буде повідомлено про 390 випадків смерті. 2. Медіана стартового віку цільової когорти пацієнтів становить 62 роки для комбінації палбоциклібу та летрозолу та 61 рік для летрозолу та відповідає значенням медіанного стартового віку у дослідженні PALOMA-2. 3. Вага пацієнтів становить 70 кг, а площа поверхні тіла пацієнта – 1,73 м². <i>Застосовується під час розрахунку дозування лікарських засобів, що використовуються для лікування побічних явищ.</i> 4. Пацієнти, які будуть застосовувати наступне лікування не будуть потребувати зниження доз при використанні відповідних лікарських засобів.

За розрахунками заявника комбінація палбоциклібу та летрозолу забезпечує додаткові [REDACTED] LYG, [REDACTED] QALY (розраховані заявником значення корисності станів здоров'я) або [REDACTED] QALY (значення корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2) для пацієнтів з РМЗ порівняно з монотерапією летрозолом, враховуючи дисконтування, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології ([REDACTED] грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння у [REDACTED] рази ([REDACTED] грн).

При додаванні палбоциклібу до летрозолу додаткові витрати порівняно з монотерапією летрозолом становлять:

- [REDACTED] грн за доданий рік життя (LYG);
- [REDACTED] грн за доданий рік життя, скоригований за якістю (QALY) при застосуванні значення корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2;
- [REDACTED] грн за доданий рік життя, скоригований за якістю (QALY) при застосуванні розрахованих заявником значень корисності станів здоров'я.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія є неефективною, оскільки значення ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2022 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁵.

³⁵<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат використання лікарського засобу:

У фармакоеконімічній моделі застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом передбачає в окремих випадках зниження дозування лікарського засобу з 125 мг до 100 мг та 75 мг. Вартість палбоциклібу для трьох вищезазначених дозувань є ідентичною, так само як і схема їх застосування – впродовж 28-денного циклу, тобто 13 циклів щороку. В той же час, в фармакоеконімічній моделі заявник вказує, що при зниженні дози з 125 мг до 100 мг або 75 мг, загальна кількість циклів складатиме 12 циклів. Цей фактор незначно знижує значення ICER як при застосуванні значень корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2, так і при застосуванні розрахованих заявником значень корисності станів здоров'я.

У досьє зазначено, що 51,1% пацієнтів, що застосовували комбінацію палбоциклібу та летрозолу, та 67,7% пацієнтів, що застосовували летрозол, будуть переведені на наступну ендокринну терапію, хіміотерапію чи паліативне лікування відповідно до даних дослідження PALOMA-2. При цьому, заявник не вказує, яке лікування будуть отримувати всі інші пацієнти. Уповноваженим органом було встановлено, що значення 51,1% та 67,7% корелюють з кумулятивними частками пацієнтів, захворювання яких прогресувало станом на дату зрізу даних дослідження PALOMA-2 (таблиця S4), тобто ці значення не є частками лише тих пацієнтів, для яких була б необхідна наступна лінія терапії в кожному циклі моделі. Здійснивши додаткові розрахунки, уповноваженим органом було визначено, що підхід заявника до розрахунку структури розподілу пацієнтів за наступними лініями терапії незначно збільшує значення ICER як при застосуванні значень корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2, так і при застосуванні розрахованих заявником значень корисності станів здоров'я.

Ключовим фактором, що впливає на значення ICER, є підхід до використання значення корисності станів здоров'я (█ грн/QALY при застосуванні значення корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2 порівняно з █ грн/QALY при застосуванні розрахованих заявником значень корисності станів здоров'я). З одного боку, заявник самостійно розрахував значення корисності для всіх станів здоров'я пацієнтів, використовуючи підхід описаний у публікації Lloyd, 2006. Розрахунки значень корисності заявника мали певні обмеження, зокрема. Наприклад, коефіцієнти зниження корисності від побічних реакцій лейкопенія, анемія, артралгія, тромбоцитопенія, нудота та зниження апетиту було розраховано як середнє значення коефіцієнтів зниження корисності для чотирьох з шести побічних реакцій представлених у публікації Lloyd, 2006, а саме, фебрильної нейтропенії, стоматиту, втоми, діареї та блювання. При цьому, мета публікації Lloyd, 2006 полягала в тому, щоб отримати значення показників корисності щодо метастатичного раку молочної залози і шести поширених побічних реакцій, пов'язаних з хіміотерапією, для популяції Великої Британії. З іншого боку, наявні значення корисності для стану "без прогресування захворювання" з дослідження PALOMA-2. У дослідженні вказано, що значення є прогностичними та розраховані на основі моделі змішаних ефектів. Тим не менше, значення корисності для стану "без прогресування захворювання" з дослідження PALOMA-2 є більш релевантними в контексті досягнення мети аналізу ефективності витрат використання лікарського засобу, адже були отримані для популяції з дослідження PALOMA-2, за результатами якого представлена порівняльна клінічна ефективність та безпека застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу порівняно з монотерапією летрозолом у досьє.

Вищевказані фактори мають незначний вплив на результати аналізу ефективності витрат, а саме незначно збільшують розраховане заявником значення ICER. Додаткові розрахунки, що були проведені уповноваженим органом та під час яких були враховані вищезазначені фактори, вказують на те, що витрати є неефективними, як і було заявлено, оскільки відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні значення ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Враховуючи те, що значення інкрементального показника ефективності витрат є найбільш чутливим до вартості палбоциклібу, а також те, що за поточних умов моделі витрати є неефективними, з метою досягнення економічної доцільності рекомендовано знизити ціну на палбоцикліб не менш ніж на █████% та █████% від заявленої цінової пропозиції до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу порівняно з монотерапією летрозолом на основі змодельованих кумулятивних прямих медичних витрат.

Застосування лікарських засобів, що представлені у порівнюваних сценаріях, є позитивним або до розвитку неприйнятної токсичності чи смерті пацієнта.

Розмір цільової когорти на 2022-2026 рр. було самостійно розраховано заявником шляхом прогнозування кількості пацієнтів на основі ретроспективних даних Центру медичної статистики МОЗ України за 2016-2020 рр, а саме кількості жінок з РМЗ у віці від 50 до 84 років. Також заявником були застосовані наступні показники для виокремлення розрахункової кількості пацієнтів:

- частка пацієнтів з HR (+) та HER2 (-) РМЗ, що становить 68% відповідно до даних SEER³⁶ (США);
- частка пацієнтів з IV стадією РМЗ, що є спрогнозованим змінним показником на основі ретроспективних даних за 2016-2020 рр. Національного канцер-реєстру України;
- частка пацієнтів з РМЗ без вісцерального ураження, що загрожує життю, що становить 85% відповідно до рекомендацій ESMO³⁷;
- частка пацієнтів з РМЗ, які охоплені спеціальним лікуванням, що становить 82,7% відповідно до даних Національного канцер-реєстру України за 2019-2020 рік.

Заявник додатково вказує, що показник “Частка пацієнтів, що охоплені спеціальним лікуванням” був використаний під час прогнозування розміру цільової когорти, адже він залежить не лише від спроможності держави надавати допомогу пацієнтам, а й від бажання пацієнта отримувати лікування. Враховуючи незначну варіацію вищевказаного показника впродовж останніх п’яти років, заявником було застосовано значення, що становить 82,7% відповідно до уточнених даних Національного канцер-реєстру України за 2019 рік.

В досьє зазначено, що обмеженням аналізу є відсутність достовірних даних щодо частки пацієнтів з HR (+) та HER2 (-) РМЗ від загальної кількості пацієнтів з РМЗ в Україні, тому дані для аналізу впливу на показники бюджету в контексті розрахунку потреби були отримані з міжнародних звітів.

Відповідно до розрахунків заявника розмір цільової когорти пацієнтів становитиме від 458 до 463 пацієнтів щороку впродовж п’яти років. Заявником було зроблено припущення, що нові пацієнти, які потребуватимуть лікування, будуть звертатися до лікаря впродовж кожного року поступово - 1/12 від кількості нових пацієнтів за рік щомісяця.

В досьє представлено діючий (летрозол) та новий (комбінація палбоциклібу та летрозолу) сценарії впливу на показники бюджету.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, представлено в таблиці 7. У таблиці 7 наведено кількість пацієнтів без урахування показників смертності. Показники смертності були розраховані заявником під час моделювання Маркова та враховані у даних щодо витрат на всю популяцію пацієнтів.

³⁶ <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

³⁷ <https://www.esmo.org/content/download/395915/7703117/1/Clinical%20Practice%20Guidelines%20Slideset%20Advanced%20Breast%20Cancer.pdf>

У досьє зазначено, що цінність впровадження заявленої технології полягає саме у скороченні видатків, пов'язаних зі зменшенням витрат на наступну терапію та у зниженні витрат на паліативну допомогу.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій за даними заявника

	Рік				
	2022	2023	2024	2025	2026
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	458	919	1382	1843	2301
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	458	919	1382	1843	2301
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	458	919	1382	1843	2301
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
- з них витрати летрозол, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
- з них витрати на палбоцикліб, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
- з них витрати на комбінацію палбоциклібу та летрозолу, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
---------------------------------	------------	------------	------------	------------	------------

За результатами аналізу впливу на показники бюджету заявником було зазначено, що вплив на бюджет в перший рік буде середнім (від 38 млн до 100 млн грн), а у наступні роки - великим (перевищує 100 млн грн).

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні палбоциклібу (“новий сценарій”) – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн щорічно, враховуючи позиттєве застосування досліджуваних лікарських засобів.

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

Аналіз впливу на показники бюджету здійснювався заявником на основі змодельованих кумулятивних витрат. Враховуючи те, що заявником була незначно занижена вартість палбоциклібу через некоректно представлені розрахунки в контексті загальної кількості циклів під час зниження дозування лікарського засобу, сукупні витрати у схемі лікування з палбоциклібом незначно занижені, відповідно і значення впливу на показники бюджету є заниженими.

Уповноваженим органом було також визначено, що підхід заявника до розрахунку структури розподілу пацієнтів за наступними лініями терапії збільшує значення впливу на показники бюджету.

Вищевказані фактори мають незначний вплив на результати аналізу впливу на показники бюджету, а саме незначно занижують розраховане заявником значення впливу на показники бюджету у перших двох роках, а у наступних – збільшують.

Відповідно до пункту 4.4.7 Настанови з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593, якісна характеристика додаткового впливу на бюджет здійснюється через порівняння витрат на заявлену медичну технологію з середнім значенням витрат бюджетних коштів на лікарські засоби з однаковим міжнародним непатентованим найменуванням в сфері охорони здоров'я. Враховуючи те, що палбоцикліб є інноваційною (оригінальною) технологією, додатковий вплив на бюджет буде дорівнювати витратам лише на палбоцикліб під час застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу в якості заявленої схеми лікування і саме ці значення порівнювались уповноваженим органом зі шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Отже, додаткові розрахунки, що були проведені уповноваженим органом та під час яких були враховані вищезазначені фактори, вказують на те, що вплив на бюджет в перший рік є середнім (від 38 млн до 100 млн грн), а у наступні роки - великим (перевищує 100 млн грн) та перевищує рекомендоване порогове значення фінансової доступності (перевищує 176 млн грн).

Варто зазначити, що обмеженість статистичних даних щодо частки пацієнтів, які мали прогресування захворювання від постановки діагнозу, не дозволяє коректно виконати розрахунок потреби, тому в аналізі впливу на показники бюджету заявником були враховані лише нові пацієнти охоплені спеціальним лікуванням з HR (+) та HER2 (-) РМЗ IV-ої стадії без вісцерального ураження, що загрожує життю. Таким чином, когорта пацієнтів, що потребували б лікування комбінацією палбоциклібу та летрозолу, потенційно є більшою, ніж заявлена у досьє.

Заявник наголошує на тому, що медична технологія є інноваційною, а ключовою перевагою (цінністю) її застосування є зниження витрат на наступну лінію терапії (на ██████████ грн у першому році та на ██████████ грн у п'ятому році) та на паліативну допомогу (на ██████████ грн у першому році та на ██████████ грн у п'ятому році). В той же

час, потрібно враховувати, що застосування палбоциклібу в заявлених умовах потребує збільшення витрат на першу лінію терапії місцевопоширеного чи метастатичного раку молочної залози (на ██████████ грн у першому році та на ██████████ грн у п'ятому році), на лікування ПР та госпіталізацію (на ██████████ грн у першому році та на ██████████ грн у п'ятому році) та на моніторинг під час лікування та у період госпіталізації (на ██████████ грн у першому році та на ██████████ грн у п'ятому році). Таким чином, застосування палбоциклібу призведе до зменшення витрат на наступну лінію терапії, зокрема ендокринну та хіміотерапію, але до значного збільшення витрат на першу лінію терапії.

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

Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та методологічно коректним.

Інформація щодо клінічних переваг комбінації палбоцикліб+летрозол у порівнянні з летрозолом при лікуванні місцевопоширеного чи метастатичного раку молочної залози HR(+), HER2(-) у попередньо нелікованих (через метастази) пацієнток у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що загрожує життю, у досьє надана коректно щодо показника виживаності без прогресування для ІТТ популяції. Даний показник представлений за результатами дослідження PALOMA-2.

Представлені результати свідчать про покращення виживаності без прогресування (PFS) у пацієнтів при застосуванні палбоцикліб+летрозол порівняно з летрозол+плацебо. Медіана PFS, оцінена дослідниками, була значно кращою при застосуванні палбоцикліб+летрозол порівняно з плацебо+летрозол у популяції ІТТ із середнім значенням 27,6 місяців (95% CI 22,4–30,3) порівняно з 14,5 місяців (12,3–17,1), відповідно (HR, 0,563 (95% CI 0,461–0,687); $p < 0,0001$). Це покращення PFS при застосуванні палбоциклібу було підтверджено результатами засліпленого незалежного центрального органу: медіана PFS становила 35,7 місяців (95% CI 27,7–38,9) порівняно з 19,5 місяців (16,6–26,6), відповідно (HR, 0,611 (95% CI 0,485–0,769); $p < 0,0001$). У пацієнток без вісцерального ураження медіана PFS в групі палбоцикліб+летрозол становила 35,9 місяців (27,7 - не піддається оцінці) порівняно з 17,0 місяців (95% CI 13,8–24,8) у пацієнток без вісцерального ураження в групі летрозол+плацебо (HR 0,50; 95% CI 0,37–0,67, $p < 0,0001$). Загальна виживаність (OS) на момент зрізу даних в дослідженні PALOMA-2 не була досягнута (публікація *H.S. Rugo et al., 2019*).

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу представлені аналізом побічних реакцій з дослідження PALOMA-2, враховуючи інформацію від клінічного фахівця. До реакцій, які потребують лікування або зниження дози лікарського засобу, належать фебрильна нейтропенія, нейтропенія, лейкопенія, втома, нудота, артралгія, діарея, анемія, тромбоцитопенія, блювання, стоматит, зниження апетиту, інфекції.

При проведенні фармакоекономічного аналізу у досьє був врахований показник загальної виживаності (OS) з дослідження PALOMA-1, тому уповноваженим органом були оцінені результати дослідження PALOMA-1. Застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом призводить до покращення медіани OS 37,5 місяці (95% CI 31,4–47,8) порівняно з летрозолом 34,5 місяці (95% CI 27,4–42,6) (HR 0,90; 95% CI 0,62–1,29; $p = 0,281$), але не є статистично значущим. У пацієнток без вісцерального ураження медіана OS становила 41,8 місяців (95% CI 34,7–53,5) в групі палбоцикліб+летрозол порівняно з 40,8 місяців (95% CI 27,4–54,3) в групі летрозолу (HR 0,95; 95% CI 0,51–1,76).

При розрахунку потреби було враховано частку пацієнтів, які мають IV стадію захворювання. Заявник вказує, що більшість пацієнтів із дослідження PALOMA-2 мали переважно IV стадію (понад 97%) захворювання, а стадію III – не більше 3%. Заявник зазначає, що відсутність достатніх статистичних даних обмежує екстраполяцію вищевказаного співвідношення на локальну популяцію, через що частку пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням не було враховано. Наразі відсутні статистичні дані щодо частки пацієнтів з місцевопоширеним РМЗ або частки тих, що мали прогресування захворювання від постановки діагнозу. Уповноважений орган приймає такий підхід до розрахунку цільової популяції

пацієнтів лише в поточних умовах, а також підтверджує, що вказані заявником фактори ускладнюють оцінку цільової популяції через обмеженість статистичних даних, а саме через обмеженість статистичних даних, а саме відсутність статистики за гормон-рецепторним статусом та імуногістохімічними типами та даних щодо частки пацієнтів, які мали прогресування захворювання від постановки діагноз. Таким чином, когорта пацієнтів з місцевопоширеним чи метастатичним раком молочної залози HR (+), HER2 (-) у попередньо нелікованих (через метастази) пацієнток у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що загрожує життю, потенційно може бути значно більшою, (якщо врахувати частки пацієнтів, які мали прогресування захворювання від постановки діагнозу.)

Заявник також застосовує показник “Частка пацієнтів, що охоплені спеціальним лікуванням” під час прогнозування розміру цільової когорти та вказує, що показник описує не лише спроможності держави надавати допомогу пацієнтам, а й бажання пацієнта отримувати лікування.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що додавання палбоциклібу до летрозолу має додану корисність, проте є більш витратною технологією, порівняно з монотерапією летрозолу. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER), однак це значення буде перевищувати 5 ВВП, що відповідає рівню неефективних витрат.

Результат аналізу впливу на показники бюджету свідчить про те, що додавання палбоциклібу до летрозолу потребує додаткових витрат, при цьому вплив на бюджет в перший рік буде середнім (від 38 млн до 100 млн грн), а у наступні роки - великим (перевищує 100 млн грн) та перевищує рекомендоване порогове значення фінансової доступності (перевищує 176 млн грн). Описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори мають незначний вплив на результати аналізу впливу на показники бюджету, а саме незначно занижують розраховане заявником значення впливу на показники бюджету у перших двох роках, а у наступних – збільшують.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), 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:

Станом на 01.09.2022 відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу палбоцикліб за показанням лікування місцевопоширеного чи метастатичного раку молочної залози HR (+), HER2 (-) у попередньо нелікованих (через метастази) пацієнток у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що загрожує життю щодо можливості включення лікарського засобу палбоцикліб до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закуповуватимуться для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти або Національного переліку основних лікарських засобів.

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

Порівняльна клінічна ефективність у досьє була представлена за даними дослідження PALOMA-2. Результати свідчать про покращення виживаності без прогресування (PFS) у пацієнтів при застосуванні палбоцикліб+летрозол порівняно з летрозол+плацебо. Медіана PFS, оцінена дослідниками, була значно кращою при застосуванні палбоцикліб+летрозол порівняно з плацебо+летрозол у популяції ITT із середнім значенням 27,6 місяців (95% CI 22,4–30,3) порівняно з 14,5 місяців (12,3–17,1), відповідно (HR, 0,563 (95% CI 0,461–0,687); $P < 0,0001$). Це покращення PFS при застосуванні палбоциклібу було підтверджено результатами засліпленого незалежного центрального органу: медіана PFS становила 35,7 місяців (95% CI 27,7–38,9) порівняно з 19,5 місяців (16,6–26,6), відповідно (HR, 0,611 (95% CI 0,485–0,769); $P < 0,0001$). Загальна виживаність (OS) на момент зрізу даних в дослідженні PALOMA-2 не була досягнута (публікація *H.S. Rugo et al., 2019*). *Остаточні результати щодо загальної виживаності у дослідженні PALOMA-2 заплановані на серпень 2023 року, або якщо буде повідомлено про 390 випадків смерті.* За результатами дослідження PALOMA-1 комбінація палбоциклібу з летрозолом призводить до покращення медіани OS 37,5 місяців (95% CI 31,4–47,8) порівняно з летрозолом 34,5 місяців (95% CI 27,4–42,6) (HR 0,90; 95% CI 0,62–1,29; $p = 0,281$), але не є статистично значущим. У пацієнток без вісцерального ураження медіана OS становила 41,8 місяців (95% CI 34,7–53,5) в групі палбоцикліб+летрозол порівняно з 40,8 місяців (95% CI 27,4–54,3) в групі летрозолу (HR 0,95; 95% CI 0,51–1,76).

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу представлені аналізом побічних реакцій в дослідженні PALOMA-2, враховуючи інформацію від клінічного фахівця. Побічними реакціями, які виникають при застосуванні палбоциклібу у комбінації з летрозолом і потребують лікування, є: фебрильна нейтропенія (2,03%) порівняно з застосуванням летрозолу (0%), нейтропенія 3-5 ступеня (67,12%) порівняно з застосуванням летрозолу (1,35%), нудота (0,23%) порівняно з застосуванням летрозолу (1,80%), діарея (1,35%) порівняно з застосуванням летрозолу (1,35%), анемія (5,9%) порівняно з застосуванням летрозолу (1,8%), блювання (0,90%) порівняно з застосуванням летрозолу (1,35%), інфекції (7,66%) порівняно з застосуванням летрозолу (4,50%).

За розрахунками заявника комбінація палбоциклібу та летрозолу забезпечує додаткові [REDACTED] LYG, [REDACTED] QALY (розраховані заявником значення корисності станів здоров'я) або [REDACTED] QALY (значення корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2) для пацієнтів з РМЗ порівняно з монотерапією летрозолом, враховуючи дисконтування, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології ([REDACTED] грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння у [REDACTED] рази ([REDACTED] грн).

При додаванні палбоциклібу до летрозолу додаткові витрати на один додатково набутий QALY порівняно з монотерапією летрозолом становлять [REDACTED] грн/QALY при застосуванні значення корисності станів здоров'я з дослідження PALOMA-2 та [REDACTED] грн/QALY при застосуванні розрахованих заявником значень корисності станів здоров'я, тобто витрати є неефективними, оскільки відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні значення ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, додатковий вплив на бюджет, що відповідає витратам на палбоцикліб під час застосування комбінації палбоциклібу, в перший рік буде середнім (від 38 млн до 100 млн грн), а у наступні роки - великим (перевищує 100 млн грн), тобто перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності (перевищує 176 млн грн).

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть [REDACTED] грн, а при застосуванні палбоциклібу ("новий сценарій") – [REDACTED] грн. Додаткові витрати на лікування

когорти пацієнтів при застосуванні палбоциклібу коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн щорічно, враховуючи постійне застосування досліджуваних лікарських засобів до прогресування захворювання.

Заявник наголошує на тому, що медична технологія є інноваційною, а ключовою перевагою (цінністю) її застосування є зниження витрат, зокрема на наступну лінію терапії (на [REDACTED] грн у першому році та на [REDACTED] грн у п'ятому році). В той же час, потрібно враховувати, що застосування палбоциклібу в заявлених умовах потребує збільшення витрат на інші категорії витрат, зокрема на першу лінію терапії місцевопоширеного чи метастатичного раку молочної залози (на [REDACTED] грн у першому році та на [REDACTED] грн у п'ятому році). Таким чином, застосування палбоциклібу призведе до зниження витрат на наступну лінію терапії, зокрема ендокринну та хіміотерапію, та до значного збільшення витрат на першу лінію терапії місцевопоширеного чи метастатичного раку молочної залози.

Для досягнення економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу згідно рекомендованих граничних значень ICER для України (3 ВВП на душу населення – 395 832 грн, або 5 ВВП – 659 720 грн), рекомендованим є зниження ціни на палбоцикліб не менш ніж на [REDACTED]% та [REDACTED]% від конфіденційної цінової пропозиції до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення відповідно.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 30.08.2022, було надано наступні рекомендації.

Незважаючи на отримані дані щодо подовження тривалості життя та збереження показники якості життя, сукупні витрати на застосування палбоциклібу ([REDACTED] грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння у [REDACTED] рази ([REDACTED] грн), а ICER ([REDACTED] грн відповідно до розрахованих заявником значень корисності станів здоров'я) перевищують рекомендовані в Україні значення 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Тому витрати на дану технологію визначено як неефективні. З метою досягнення економічної доцільності необхідно знизити ціну на палбоцикліб не менш ніж на [REDACTED]% та [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Додавання палбоциклібу до базової терапії летрозолу потребує додаткових витрат, при цьому вплив на бюджет в перший рік буде середнім (від 38 млн до 100 млн грн), а у наступні роки - великим (перевищує 100 млн грн) та перевищуватиме в подальшому рекомендоване порогове значення фінансової доступності (176 млн грн). Хоча застосування палбоциклібу призведе до зменшення витрат на наступну лінію терапії, зокрема ендокринну та хіміотерапію, однак разом з тим значно збільшаться витрати на першу лінію терапії.

Невизначеність щодо клінічної ефективності за показником загальної виживаності, так як ці дані екстрапольовано з 2 фази клінічних досліджень PALOMA-1, а третя фаза клінічних досліджень PALOMA-2 ще триває.

Враховуючи неефективність витрат, значний вплив на бюджет, невизначеність щодо клінічної ефективності за показником загальної виживаності, **не рекомендовано** включення лікарського засобу палбоцикліб за показанням місцевопоширений чи метастатичний рак молочної залози HR (+), HER2 (-) у попередньо нелікованих (через метастази) пацієнток у фазі постменопаузи, без вісцерального ураження, що загрожує життю до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закуповуватимуться для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти або Національного переліку.

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

- онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 № 1708 “Про затвердження

пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки". Рак молочної залози є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок в Україні зі значним тягарем хвороби;

- враховуючи однакову клінічну ефективність усіх препаратів - інгібіторів CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб, рибоцикліб), доцільним є оцінити клінічну ефективність та порівняти ефективність витрат та вплив на бюджет зареєстрованих в Україні препаратів цієї групи рибоцикліб та палбоцикліб, та закуповувати найменш витратну технологію.

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.