



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](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

### Висновок

#### уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: пертузумаб

*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: 07.12.2023.**

#### **2. Інформація про заявлений лікарський засіб:**

**1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:** станом на 07.12.2023 за даними Державного реєстру лікарських засобів<sup>1</sup>:

ПЕР'ЄТА®, концентрат для розчину для інфузій по 420 мг/14 мл; по 14 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці

Реєстраційне посвідчення UA/13062/01/01 термін дії з 18.12.2018 по 18.12.2023.

**Виробник:** Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

<sup>1</sup> <http://www.drlez.com.ua/>

**Заявник:** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.

**2) торговельна назва лікарського засобу:** ПЕР'ЄТА®

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**  
пертузумаб

**4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):** 1 флакон (14 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 420 мг (30 мг/мл) пертузумабу; допоміжні речовини: L-гістидин, кислота оцтова льодяна, цукроза, полісорбат 20, вода для ін'єкцій стерильна.

**5) форма випуску:** концентрат для розчину для інфузій. По 14 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі (30 мг/мл). По 1 флакону у картонній коробці.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:** лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування онкологічних хворих. Препарат має вводити лише лікар, підготовлений до лікування анафілактичних реакцій, і у відділеннях з наявністю повноцінного реанімаційного обладнання. Рекомендована початкова навантажувальна доза лікарського засобу становить 840 мг у вигляді 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Далі через кожні 3 тижні вводиться підтримуюча доза 420 мг у вигляді 30-60-хвилинної інфузії. Середня тривалість курсу лікування - до прогресування хвороби чи виникнення небажаних явищ, які не піддаються корекції, навіть коли лікування доцетакселом відмінено.

Наступну інфузію трастузумабу або хіміотерапії слід проводити лише після закінчення періоду спостереження після введення пертузумабу. Лікарський засіб Пер'єта® і трастузумаб слід вводити послідовно і не змішувати в одному інфузійному пакеті. Лікарський засіб Пер'єта® і трастузумаб можна застосовувати у будь-якому порядку. При застосуванні з лікарським засобом Пер'єта® рекомендується дотримуватися схеми введення трастузумабу кожні 3 тижні, як зазначено нижче:

- початкова навантажувальна доза трастузумабу становить 8 мг/кг маси тіла у вигляді внутрішньовенної інфузії з подальшим введенням підтримуючої дози 6 мг/кг маси тіла кожні 3 тижні;

- або фіксована доза трастузумабу (600 мг) незалежно від маси тіла у вигляді підшкірної ін'єкції кожні 3 тижні.

У пацієнтів, які отримують таксан, лікарський засіб Пер'єта® і трастузумаб слід застосовувати перед таксаном.

При застосуванні доцетакселу у комбінації з лікарським засобом Пер'єта® рекомендована початкова доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup>, після чого дозу доцетакселу слід підвищити до 100 мг/м<sup>2</sup> залежно від обраного режиму та переносимості початкової дози. Альтернативно рекомендована початкова доза доцетакселу становить 100 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні і знову ж таки, залежно від обраного режиму.

На сьогодні існують обмежені дані щодо можливості застосування лікарського засобу Пер'єта® у вагітних жінок. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Пер'єта® під час вагітності.

**7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:** ПЕР'ЄТА®, концентрат для розчину для інфузій по 420 мг/14 мл; по 14 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Реєстраційне посвідчення UA/13062/01/01 термін дії з 18.12.2018 по 18.12.2023.

**8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:** антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори HER2 (рецепторів 2 епідермального фактору росту людини). Код АТХ L01F D02.

**9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:** лікарський засіб Пер'єта® показаний для застосування у комбінації з трастузумабом і доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози (далі – РМЗ), які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

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

Ранній рак молочної залози:

Лікарський засіб Пер'єта® показаний для застосування у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією для:

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

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

Метастатичний рак молочної залози:

Лікарський засіб Пер'єта® показаний для застосування у комбінації з трастузумабом і доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

**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**

Пертузумаб показаний для лікування пацієнток, що мають РМЗ з HER2-позитивним статусом пухлини. Як зазначено у досьє РМЗ (код за МКХ-10 C50-C50.9, D05-D05.9, D24- D24.9, D48.6, D49.3, N60- N60.9) внесений до переліку пріоритетних захворювань в Україні у вікових групах 15-49 років, 50-69 років та

70+ років<sup>2</sup>. Відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань, визначено одним з пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025<sup>3</sup>.

### **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)**

Упродовж багатьох років РМЗ стабільно займає провідне місце у загальній структурі онкологічної захворюваності та смертності серед жіночого населення в Україні та багатьох країнах світу. Рівень захворюваності на РМЗ в Україні не має тенденції до зменшення. Спостерігається також стійка тенденція до збільшення поширення захворювання серед жінок середнього (30-54 роки) і старшого віку (55-74 роки). Як підкреслено у досьє щорічно в Україні реєструється біля 14 тис. нових випадків РМЗ, з них до 25 % складають жінки репродуктивного віку. Кожна десята жінка отримує діагноз РМЗ на метастатичній стадії, коли досягти повного подолання хвороби вже неможливо, а процес лікування є тривалим, дороговартісним та виснажливим. Відомо, що лікування хворих із занедбанними формами РМЗ призводить до зростання витрат у 25–30 разів порівняно з терапією при виявленні пухлини в ранній або доклінічній стадії.

Для розрахунку потреби у пертузумабі в якості терапії першої лінії пацієток з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, у досьє використовувалися дані Національного канцер-реєстру України (захворюваність, розподіл пацієток за стадією хвороби, відсоток пацієнтів, які отримують комплексне та комбіноване лікування та відсоток пацієнтів з IV ст) за 2014-2019 рр.<sup>4</sup> Додатково заявник надав лист-роз'яснення з Національного канцер-реєстру України про розрахунок статистичних показників при внесенні їх у щорічні Бюлетені Національний канцер-реєстр України "Рак в Україні", зокрема про випадки захворювання, що виявлені у IV (метастатичній) стадії, в тому числі випадки місцеворецидивуючого нерезектабельного РМЗ (метастатичного), проте дана інформація на прохання Національного канцер-реєстру України є строго конфіденційною.

За даними зазначеного ресурсу був проведений регресійний аналіз з включенням даних захворюваності на РМЗ серед жіночого населення за період 2014-2019рр та отримано наступний прогноз у 2021 році –15275 пацієнти, у 2022

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

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

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

році – 15472, у 2023 – 15669, 2024 – 15865, 2025 – 16062, 2026 – 16259 та у 2027 – 15456 пацієнти.

Так як показник щодо розподілу пацієнок з РМЗ в залежності від молекулярного підтипу пухлин до Національного канцер-реєстру України не включені, для розрахунків заявником були використані дані міжнародних та вітчизняних джерела, а саме ~15% пацієнок серед загальної популяції, мають HER2-позитивний тип пухлини<sup>5,6</sup>.

Для визначення кількості пацієнтів, що буде потребувати лікування протягом наступних 5 років від початку лікування, було застосовано показники виживаності без прогресування та загальної виживаності з клінічного дослідження CLEOPATRA. Даний показник дозволив заявнику спрогнозувати відсоток пацієнок, що будуть продовжувати терапію з урахуванням смертності та частоти припинення лікування у разі прогресування хвороби чи токсичної непереносимості обраної схеми.

Отже, прогноз популяції для когорти, що будуть отримувати комбіновану терапію пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел, становитиме у 2023 році – 117 пацієнтів (когорта пацієнтів, які будуть отримувати терапію трастузумаб+доцетаксел, – 117 пацієнтів), 2024 році – 190 пацієнтів (відповідно 173 пацієнти), 2025 році – 217 пацієнтів (відповідно 186 пацієнтів), 2026 році – 224 пацієнти (відповідно 188 пацієнтів), 2027 році – 226 пацієнтів (відповідно 189 пацієнтів).

*Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) звертає увагу, що розрахунок потреби у досьє враховував лише пацієнок з HER2-позитивним РМЗ, вперше діагностованого на стадії метастазування, проте не були враховані пацієнтки з HER2-позитивним РМЗ з рецидивом після ад'ювантної терапії (метастатичний або місцеворецидивуючий неоперабельний рецидив), тобто потенційно кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування пертузумабу+трастузумаб+доцетаксел для лікування HER2-позитивного метастатичного або місцеворецидивуючого нерезектабельного РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, може бути більшою.*

Додатково була знайдена інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)<sup>7</sup>, за даними якого РМЗ посідає 4 позицію в Україні за показником DALY (“disability-adjusted life year” – роки життя, скориговані за інвалідністю) серед усіх онкологічних захворювань. Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році РМЗ спричинив втрату 242 124 років життя у всіх вікових категоріях, поширеність – 174 785, захворюваність – 17

<sup>5</sup> Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2415-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27939064.

<sup>6</sup> Turashvili G, Brogi E. Tumor Heterogeneity in Breast Cancer. Front Med (Lausanne). 2017 Dec 8;4:227. doi: 10.3389/fmed.2017.00227. PMID: 29276709; PMCID: PMC5727049.

<sup>7</sup> <http://www.healthdata.org>

*869, смертність – 8 561 осіб. Отже, показник захворюваності на РМЗ за даними ІНМЕ є вищим ніж показник захворюваності, який зазначено у Бюлетені Національного канцер-реєстру України за аналогічний рік.*

*Дані щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ представлені послідовно з аналізом впливу на показники бюджету.*

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

При оцінці порівняльної ефективності та безпеки пертузумабу, яка представлена в дос'є вивчалися:

**Популяція (P, population)** - дорослі пацієнти з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

**Втручання (I, intervention)** - пертузумаб (початкова навантажувальна доза становить 840 мг у вигляді в/в інфузії, далі кожні 3 тижні вводиться підтримуюча доза 420 мг) у комбінації з трастузумабом (початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг у вигляді в/в інфузії, далі кожні 3 тижні вводиться підтримуюча доза 6 мг/кг) та доцетакселом (початкова доза становить 75 мг/м<sup>2</sup> для циклу 1, для наступних циклів 100 мг/м<sup>2</sup>).

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

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

*У дос'є надано обґрунтування вибору в якості компаратора комбінованої терапії трастузумаб+доцетаксел як терапії, що найбільш часто призначають у якості першої лінії терапії HER2-позитивного РМЗ та яка доступна за бюджетні кошти у онкологічних закладах.*

*Обидва лікарські засоби включені до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я<sup>8</sup>, в установленому порядку зареєстровані в Україні для відповідного показання та лінії лікування<sup>9</sup>, включені до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою КМУ від 7 березня 2022 № 216 за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих<sup>10</sup>. Додатково заявник надав листи від закладів охорони здоров'я (КП “Дніпровський обласний клінічний онкологічний диспансер” Дніпропетровської обласної ради, КНП ЛОР “Львівський онкологічний Регіональний лікувально-діагностичний центр”, КНЗ “КМКОЦ”) з метою уточнення схем лікування, яка*

<sup>8</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015\\_396\\_ykpmd\\_rmz.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmd_rmz.pdf)

<sup>9</sup> <http://www.drlz.com.ua/>

<sup>10</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

*є доступною, широко призначається та використовується при лікуванні визначеної у досьє когорти пацієнтів. Як зазначають клінічні фахівці відповідно до міжнародних рекомендацій/стандартів лікування, основою для лікування пацієнток з IV стадією HER2-позитивним РМЗ є застосування схем на основі таргетних препаратів, а саме у першій лінії терапії рекомендовано починати застосування подвійної блокади з використанням трастузумабу та пертузумабу з хіміотерапією. Незадоволеною потребою у лікуванні пацієнток з HER2-позитивним РМЗ на сьогодні є обмежений доступ до вищезгаданої комбінації пертузумаб+трастузумаб, а також перерви і недостатність у постачанні трастузумабу до лікувальних установ, що призводить до переривання курсу лікування таких пацієнток. Сьогодні в Україні для лікування пацієнток з HER2-позитивним РМЗ використовують хіміо/таргетну терапію на основі трастузумабу, оскільки останній переважно є доступним для пацієнтів за бюджетні кошти. У більшості випадків схемою першого вибору є комбінація трастузумабу (початкова доза 8 мг/кг, наступні введення по 6 мг/кг кожні 3 тижні до прогресування) та доцетакселу (100 мг/м<sup>2</sup> в/в до 6 курсів). В залежності від стану пацієнтки та ризиків застосування доцетакселу, можуть бути запропоновані інші хіміотерапевтичні препарати (наприклад, вінорельбін, паклітаксел, капецитабін).*

*За результатами верифікації вибору компаратора уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741, вибір компаратора є коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.*

*Дані щодо порівняльної клінічної ефективності пертузумабу у досьє представлені результатами багатоцентрового (204 центри в 25 країнах) рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження 3 фази оцінки ефективності та безпеки пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу порівняно з трастузумабом та доцетакселом у якості першої лінії терапії пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним РМЗ, які не отримували хіміотерапію або біологічну терапію метастатичного захворювання (дослідження CLEOPATRA, NCT00567190). Дане дослідження описано у публікаціях *Baselga et al., 2012*<sup>11</sup> (первинний аналіз PFS станом на 13.05.2011), *Swain et al., 2013*<sup>12</sup> (другий проміжний аналіз OS станом на 14.05.2012), *Swain et**

<sup>11</sup> Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19. doi: 10.1056/NEJMoa1113216. Epub 2011 Dec 7.

<sup>12</sup> Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.

*al.*, 2015<sup>13</sup> (остаточний аналіз OS станом на 11 лютого 2014) та *Swain et al.*, 2020<sup>14</sup> (кінцевий аналіз станом на 23.11.2018).

Пацієнтки, які відповідали критеріям включення, були віком 18 років і старше. Пацієнти мали локальний рецидив, неоперабельний або метастатичний HER2-позитивний РМЗ. Додатковими критеріями відповідності були фракція викиду лівого шлуночка  $\geq 50\%$  на момент включення у дослідження та показник загального стану за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 або 1. Пацієнти могли отримати гормональне лікування метастатичного РМЗ до рандомізації та могли отримати ад'ювантну або неоад'ювантну хіміотерапію з трастузумабом або без нього (у групі пертузумабу 11,7% пацієнтів отримували трастузумаб, у групі плацебо - 10,1%) до рандомізації з інтервалом принаймні 12 місяців між завершенням ад'ювантної або неоад'ювантної терапії та діагнозом метастатичного РМЗ (54,2% пацієнти не отримували ад'ювантної або неоад'ювантної терапії у групі пертузумабу та 52,7% - у групі плацебо). Критеріями виключення були терапія метастатичного РМЗ (крім описаного вище), метастази в центральну нервову систему, попередній вплив кумулятивної дози доксорубіцину, яка перевищувала 360 мг/м<sup>2</sup> (або еквівалент), попереднє зниження фракція викиду лівого шлуночка менше 50% під час або після попередньої терапії трастузумабом, а також поточні неконтрольовані захворювання, які можуть обмежити здатність пацієнта приймати досліджуване лікування.

Пацієнтки отримували або пертузумаб (або плацебо) в початковій дозі 840 мг, а потім 420 мг + трастузумаб в початковій дозі 8 мг/кг і 6 мг/кг після цього + доцетаксел у дозі 75 мг/м<sup>2</sup> із підвищенням до 100 мг/м<sup>2</sup> (при переносимості переносимості такої дози). Пертузумаб та трастузумаб призначали до прогресування захворювання, доцетаксел призначали протягом шести циклів або довше на розсуд дослідників.

Первинною кінцевою точкою у дослідженні була виживаність без прогресування (PFS), оцінена незалежним центром (час від рандомізації до першого документованого рентгенологічного доказу прогресування захворювання за критеріями RECIST (оцінка відповіді при солідних пухлинах) версії 1.0).

Вторинними кінцевими точками були загальна виживаність (OS), PFS, що оцінена дослідником, тривалість об'єктивної відповіді, профіль безпеки, час до прогресування симптомів та кореляція між біомаркерами та клінічними результатами.

У період з 12 лютого 2008 року по 7 липня 2010 року 1196 пацієнтів було оцінено на відповідність критеріям включення у дослідження, з яких 808 було

<sup>13</sup> Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortes J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.

<sup>14</sup> Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, Ciruelos E, Schneeweiss A, Loi S, Monturus E, Clark E, Knott A, Restuccia E, Benyunes MC, Cortes J; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):519-530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0. Epub 2020 Mar 12.



zareєстровано та рандомізовано (1:1) для отримання пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу (402 пацієнтки) або плацебо, трастузумабу та доцетакселу (406 пацієнтки). Після того, як значне покращення OS в групі пертузумабу було підтверджено під час другого проміжного аналізу загальної виживаності (*Swain et al., 2013*), пацієнткам без прогресування захворювання групи плацебо запропонували перейти з терапії плацебо на терапію пертузумабом.

Пацієнток було стратифіковано за географічним регіоном (Азія, Європа, Північна Америка і Південна Америка) та попереднім статусом лікування (неоад'ювантна або ад'ювантна хіміотерапія порівняно з відсутністю такого лікування) централізовано за допомогою інтерактивної системи голосової відповіді, яка також використовувалася для збору скринінгової інформації. Призначення лікування було збалансовано в кожній групі шляхом застосування схеми повної блокової рандомізації (розмір блока чотири). Ідентифікаційні номери розподілялися послідовно в тому порядку, у якому пацієнтки були залучені у дослідження.

Результати дослідження CLEOPATRA, які описані у публікації *Baselga et al., 2012*, *Swain et al., 2013*, *Swain et al., 2015* та *Swain et al., 2020* представлені у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати дослідження CLEOPATRA

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

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

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом проведений аналіз результатів клінічного дослідження CLEOPATRA (NCT00567190).

*Як і було зазначено у досьє, після другого проміжного аналізу OS (станом на 14.05.2012) пацієнтки без прогресування захворювання групи плацебо мали можливість перейти з терапії плацебо на терапію пертузумабом. З липня по листопад 2012 року 48 пацієнти без прогресування з 406 пацієнтів групи плацебо (11,8%) почали терапію пертузумабом, яка тривала 2 роки або довше. За даними представленими у публікації Swain et al., 2015, коли їх дані були піддані цензурі під час введення першої дози пертузумабу, медіана OS становила 56,5 місяці (95% CI 49,3 - *недосягнуто*) у групі пертузумабу та 39,6 місяці (95% CI 35,0 - 45,1) у контрольній групі (HR 0,63; 95% CI 0,52 - 0,78;  $p < 0,001$ ). Коли дані цих пацієнтів були виключені медіана OS становила 56,5 місяці (95% CI 49,3 - *недосягнуто*) у групі пертузумабу та 34,7 місяці (95% CI 31,2 - 39,4) у контрольній групі (HR 0,55; 95% CI 0,45 - 0,67;  $p < 0,001$ ).*

*У період з липня 2012 року по дату кінцевого аналізу станом на 23.11.2018 (Swain et al., 2020) 50 пацієнтів без прогресування перейшли з групи плацебо в групу пертузумабу, проте аналіз загальної виживаності через 8 років дослідження (Swain et al., 2020) ґрунтувався на ІТТ популяції (пацієнти, які перейшли з групи плацебо у групу пертузумабу, аналізувались як пацієнти групи плацебо), аналіз не був скоригований на перехід до групи пертузумабу.*

*Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості дослідження CLEOPATRA, результати клінічної ефективності якого представлені в публікаціях Baselga et al., 2012, Swain et al., 2013, Swain et al., 2015, Swain et al., 2020 за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів та підтверджена висока методологічна якість дослідження.*

**Результати аналізу безпеки** пертузумабу для застосування у комбінації з трастузумабом і доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання представлено у досьє за результатами дослідження CLEOPATRA (NCT00567190) з публікації Swain et al., 2020, яка описувала дані пацієнок з найдовшим періодом спостереження (датою припинення збору даних для аналізу безпеки наприкінці дослідження було 23 листопада 2018 року).

Досліджувані препарати вводили внутрішньовенно кожні 3 тижні: пертузумаб або плацебо вводили в 1-й день кожного циклу, починаючи з початкової дози 840 мг у першому циклі і знижуючи до 420 мг підтримуючої дози в наступних циклах; трастузумаб застосовувався на 2-й день першого циклу в дозі 8 мг/кг зі зниженням до підтримуючої дози 6 мг/кг у наступних циклах; доцетаксел приймався на 2-й день першого циклу в дозі 75 мг/м<sup>2</sup> зі збільшенням до 100 мг/м<sup>2</sup>. При хорошій переносимості всі три лікарські засоби можна було приймати на 1-й день наступних циклів. Пертузумаб або плацебо і трастузумаб призначали до прогресування захворювання або неприйнятних токсичних ефектів, а доцетаксел призначали протягом щонайменше 6 циклів. Якщо хіміотерапія припинялась через токсичні ефекти, пертузумаб, плацебо або

трастузумаб продовжували приймати до прогресування захворювання/неприйнятних токсичних ефектів/відкликання інформованої згоди. Зменшення дози пертузумабу, плацебо або трастузумабу не допускалося.

Після того, як значне покращення OS в групі пертузумабу було підтверджено під час другого проміжного аналізу загальної виживаності (Swain *et al.*, 2013), пацієнткам без прогресування захворювання групи плацебо запропонували перейти з терапії плацебо на терапію пертузумабом. Середня кількість циклів лікування перед переходом на інше лікування становила 24,0 у групі пертузумабу та 15,0 у групі плацебо. Максимальна кількість отриманих циклів зросла з 96 до 167 у групі пертузумабу та залишилася на рівні 67 у групі плацебо. Після переходу пацієнтів із групи плацебо до групи пертузумабу середня кількість циклів пертузумабу зросла з 22,5 до 42,0. Дані щодо середньої кількості циклів доцетакселу не збиралися для цього аналізу. Кількість пацієнтів до переходу та які були включені у популяцію безпеки пертузумабу+трастузумабу+доцетаксел, становили 408, у групу трастузумабу+доцетаксел - 396, кількість пацієнтів, які зробили перехід з групи плацебо у групу пертузумабу - 50 осіб. Аналіз безпеки базувався на отриманому лікуванні, пацієток із перехресним лікуванням враховували в групі плацебо до дня отримання першої дози пертузумабу. Пацієнтки, випадковим чином розподілені в групу плацебо, які отримали принаймні одну дозу пертузумабу помилково (за винятком перехресного лікування пертузумабом), включалися до групи пертузумабу для аналізу безпеки. Дані про безпеку після переходу на інше лікування у публікації Swain *et al.*, 2020 наводяться окремо. Середня тривалість спостереження становила 99,9 місяця (92,9–106,4) у групі пертузумабу та 98,7 місяця (90,9–105,7) у групі плацебо. 275 пацієток у групі пертузумабу та 301 у групі плацебо отримували лікування проти раку молочної залози після припинення досліджуваного лікування.

У популяції вивчення безпеки (до переходу) повідомлялося про частіші випадки діареї та висипу в групі пертузумабу (69% та 52% відповідно), ніж у групі плацебо (48% та 39% відповідно), і будь-якого ступеня, і ступеня 3 або вище. Діарея та висип були найпоширенішими побічними явищами після переходу в іншу групу лікування (50% та 36% відповідно), і вони, як правило, були 1–2-го ступеня.

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

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

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

	Перед кросовером (популяція безпеки)		Популяція кросоверу
	Пертузумаб, трастузумаб, і доцетаксел (n=408)	Плацебо, трастузумаб і доцетаксел (n=396)	Пертузумаб, трастузумаб, і доцетаксел (n=50)
Нейтропенія	200 (49%)	183 (46%)	0
Лейкопенія	50 (12%)	59 (15%)	0
Фебрильна нейтропенія	56 (14%)	30 (8%)	0
Діарея	39 (10%)	20 (5%)	1 (2%)
Анемія	10 (2%)	14 (4%)	2 (4%)
Слабкість	9 (2%)	13 (3%)	0
Дисфункція лівого шлуночка	6 (2%)	13 (3%)	2 (4%)
Астенія	11 (3%)	7 (2%)	0
Гіпертензія	10 (3%)	7 (2%)	1 (2%)
Периферична нейропатія	11 (3%)	7 (2%)	0
Пневмонія	7 (2%)	10 (3%)	1 (2%)
Гранулоцитопенія	6 (1%)	9 (2%)	0
Диспноє	4 (1%)	8 (2%)	0
Головний біль	8 (2%)	4 (1%)	0
Біль у спині	6 (1%)	4 (1%)	1 (2%)
Целюліт (запалення підшкірної клітковини)	8 (2%)	2 (1%)	1 (2%)
Дегідратація	5 (1%)	2 (1%)	1 (2%)
Смерть	1 (<1%)	0	1 (2%)
Грип	1 (<1%)	0	1 (2%)
Гострий гепатит В	0	0	1 (2%)
Травма спини	0	0	1 (2%)
Бронхоспазм	0	0	1 (2%)
Карієс	0	0	1 (2%)
Гангренозний целюліт	0	0	1 (2%)
Перелом променевої кістки	0	0	1 (2%)

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

Довгостроковий профіль безпеки пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу зберігався у загальній популяції безпеки й серед пацієнок, які перейшли на перехресне лікування (популяція кросоверу).

Побічні явища призвели до смерті у восьми (2%) пацієнок у групі пертузумабу та 12 (3%) пацієнок у групі плацебо. Найчастішими побічними явищами, що призвели до смерті, були фебрильна нейтропенія в групі пертузумабу (3 з 408 пацієнок (1%)) та інфаркт міокарда в групі плацебо (3 з 396 пацієнок (1%)). П'ять (1%) із 408 пацієнок у групі пертузумабу та шість (2%) із 396 пацієнок у групі плацебо внаслідок побічних явищ, пов'язаних із лікуванням. У групі пертузумабу смерті внаслідок побічних явищ, пов'язаних із лікуванням, були викликані фебрильною нейтропенією (1%), інфекцією дихальних шляхів та сонливістю в групі пертузумабу (<1%), у групі плацебо - перфорацією кишечника (1%), пневмонією, сепсисом, інфарктом міокарда та порушенням мозкового кровообігу (<1% кожне).

У досьє додатково були проаналізовані побічні реакції, які описані в інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ України, де зазначено, що безпека лікарського засобу Пер'ета® вивчалася за участю більше ніж 6000 пацієнтів із різними злоякісними новоутвореннями в дослідженнях I, II та III фази, які переважно отримували лікування лікарським засобом Пер'ета® у комбінації з іншими протипухлинними засобами, у тому числі в базових дослідженнях CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) і TRYPHAEENA (n=225) та APHINITY (n=4804) нижче). Безпека лікарського засобу Пер'ета® в цілому була подібною в усіх дослідженнях, хоча частота і найбільш поширені побічні реакції варіювали залежно від того, застосовували лікарський засіб Пер'ета® у режимі монотерапії чи одночасно з протипухлинними препаратами. Тому до фармакоекономічного аналізу були взяті побічні реакції, які описані в дослідженні CLEOPATRA як дослідження з найбільш тривалим періодом спостереження (більше 8 років), з додатковими 4 роками спостереження з моменту останнього звіту CLEOPATRA.

Таким чином, за висновками огляду результатів безпеки всіх завершених і поточних клінічних досліджень заявник зауважує, що профіль ризику пертузумабу залишається узгодженим з поточною стандартною інформацією з безпеки, пошук літератури не виявив жодної додаткової інформації, яка б вплинула на раніше зареєстрований профіль безпеки пертузумабу за будь-яким із затверджених показань та представлена інформація відповідає звіту з безпеки довготривалого спостереження з дослідження CLEOPATRA.

*Уповноважений орган зазначає, що дані результатів порівняльної оцінки профілю безпеки пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом та комбінації трастузумаб+доцетаксел представлені заявником у повному обсязі.*

В Україні у 2015 році було затверджено **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак молочної залози»** наказом МОЗ України № 396 від 30.06.2015<sup>15</sup>. Відповідно до даного протоколу, пертузумаб включено до переліку схем медикаментозного лікування при РМЗ (хіміотерапія, гормонотерапія) на основі таргетної терапії, а саме до додаткового переліку схем (використовуються при достатньому матеріально технічному забезпеченні).

Лікарський засіб пертузумаб внесений до основних міжнародних рекомендацій та клінічних настанов наукових товариств інших країн за показанням щодо застосування у якості першої лінії терапії метастатичного HER2-позитивного РМЗ:

**1. Настанова з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак молочної залози (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast Cancer Guidelines, v2.2023)<sup>16</sup>.**

В якості терапії першої лінії HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози лікарський засіб пертузумаб рекомендовано у комбінації з трастузумабом та доцетакселом (Category 1, preferred).

**2. Настанова з клінічної практики Європейського товариства з медичної онкології (The European Society for Medical Oncology) щодо лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози (ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline— Ann Oncol 2021;32(12): 1475-1495)<sup>17</sup>.**

Запропонована стратегія лікування першої лінії HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози: відповідно до дослідження CLEOPATRA встановлено стандарт у лікуванні першої лінії, а саме додавання пертузумабу до доцетакселу та трастузумабу (I, A; оцінка за шкалою клінічної користі ESMO (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) версії 1.1: 4; оцінка за шкалою клінічної дії ESMO для молекулярних таргетних препаратів (ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets (ESCAT): I-A).

**3. Робоча група з онкогінекології Німеччини: Рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів з місцевопоширеним та метастатичним раком молочної залози (AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2021. Breast Care (2023) 18 (4): 305–314)<sup>18</sup>**

При HER2-позитивному метастатичному РМЗ хіміотерапія на основі таксанів плюс подвійна блокада рецептора HER2 трастузумабом і пертузумабом

<sup>15</sup> [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015\\_396\\_RMZ/2015\\_396\\_YKPMZ\\_RMZ.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_396_RMZ/2015_396_YKPMZ_RMZ.pdf)

<sup>16</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

<sup>17</sup> <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>

<sup>18</sup> <https://karger.com/brc/article/18/4/305/845312/AGO-Recommendations-for-the-Diagnosis-and?searchresult=1>

рекомендовано як комбінацію першої лінії (рівень доказів 1b/A/AGO рекомендації ++).

### 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 пертузумабу 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 пертузумабу. Вибір заявником методів фармакоекономічного аналізу витрати-ефективність та витрати-користь обґрунтовується тим, що за даними дослідження CLEOPATRA комбінація пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел порівняно з комбінацією трастузумаб + доцетаксел має статистично значущі вищі показники ефективності за клінічними точками OS та PFS для лікування дорослих пацієток з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Фармакоекономічні розрахунки методом витрати-ефективність та витрати-користь базуються на моделі Маркова з тижневими циклами та часовим горизонтом тривалістю 30 років, що відповідає часовому горизонту до кінця життя (lifetime horizon). У моделі було застосовано корекцію напівциклу, показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Структура фармакоекономічної моделі передбачає три стани: без прогресування, прогресування, смерть. Середній вік пацієток у моделі становить 53,5 років, вага – 66,6 кг, зріст – 158,8 см, площа поверхні тіла – 1,686 м<sup>2</sup> відповідно до даних пацієток з дослідження CLEOPATRA.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Результати фармакоекономічного аналізу пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел. <i>Компаратор:</i> трастузумаб + доцетаксел. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі жінки з метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним HER2-позитивним РМЗ, які раніше не отримували терапію з приводу метастатичного захворювання.

		<p>Фармакоеконімічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 30 років (що відповідає часовому горизонту до кінця життя), враховуючи, що середній вік пацієнтів у моделі становить 53,5 років (на основі даних дослідження CLEOPATRA).</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження CLEOPATRA (останній зріз даних – 23.11.2018). Дані щодо користі: розраховано з використанням даних з публікації <i>Lloyd et. al., 2006</i><sup>19</sup>.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 30-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5,16 LYG для комбінації трастузумаб + доцетаксел, 6,84 LYG для комбінації пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел;</li> <li>• 3,30 QALY для комбінації трастузумаб + доцетаксел, 4,53 QALY для комбінації пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел.</li> </ul> <p>Пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом забезпечує для дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, з дисконтуванням додаткові 1,68 LYG та 1,23 QALY порівняно з комбінацією трастузумабу з доцетакселом.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• витрати на лікарські засоби (пертузумаб, трастузумаб, доцетаксел);</li> <li>• витрати на лікування побічних реакцій (на основі тарифів програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році<sup>20</sup>);</li> <li>• витрати на другу лінію терапії (трастузумаб + вінорельбін, вартість розраховано на основі цін з наказів державного підприємства «Медичні закупівлі України» про розподіл лікарських засобів<sup>21,22,23</sup>);</li> <li>• адміністративні витрати (відповідно до тарифу на медичні послуги з хіміотерапевтичного лікування та супроводу пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та</li> </ul>

<sup>19</sup> Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006 Sep 18;95(6):683-90. doi: 10.1038/sj.bjc.6603326. PMID: 16967055; PMCID: PMC2360509.

<sup>20</sup> Постанова Кабінету міністрів України від 27 грудня 2022 р. № 1464 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році»: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-%D0%BF#Text%20>

<sup>21</sup> Наказ державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 31.01.2023 №107-Р: [https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz\\_20230131\\_492573.pdf](https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz_20230131_492573.pdf)

<sup>22</sup> Наказ державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 20.04.2023 №508-Р: [https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz\\_20230420\\_458219.pdf](https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz_20230420_458219.pdf)

<sup>23</sup> Наказ державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 08.03.2023 №279-Р: [https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz\\_20230308\\_914995.pdf](https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz_20230308_914995.pdf)



		<p>амбулаторних умовах програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році<sup>20</sup>).</p> <p>Витрати на пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, яка становить ██████ грн за флакон з концентратом для розчину для інфузій по 420 мг/14 мл, що на ██████% нижче за оптово-відпускну ціну, яка становить 91 180,51 грн (наказ МОЗ від 14.01.2023 № 82).</p> <p>Витрати на трастузумаб і доцетаксел розраховано заявником на основі цін з наказів державного підприємства «Медичні закупівлі України» про розподіл лікарських засобів, що становлять:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• трастузумаб (флакон з порошком для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг) – 1 681,86 грн<sup>21,22</sup>,</li> <li>• доцетаксел (флакон з концентратом для розчину для інфузій, 20 мг/мл, по 80 мг/4 мл) – 336,14 грн<sup>24,25</sup>,</li> <li>• доцетаксел (флакон з концентратом для розчину для інфузій, 20 мг/мл, по 20 мг/1 мл) – 151,10 грн<sup>26,27,28</sup>.</li> </ul> <p>Відповідно, витрати на одне введення та рік лікування одного пацієнта (17 циклів) лікарськими засобами, що входять до складу комбінацій, а також витрати на комбінації представлено у таблиці нижче:</p>																																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Пертузумаб</th> <th>Трастузумаб</th> <th>Доцетаксел</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Витрати на одне введення</td> </tr> <tr> <td>Перший цикл</td> <td>█████ грн</td> <td>6 727,44 грн</td> <td>789,44 грн</td> </tr> <tr> <td>Наступні цикли</td> <td>█████ грн</td> <td>5 045,58 грн</td> <td>823,38 грн</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел:</td> </tr> <tr> <td colspan="4">• перший цикл: ██████ грн</td> </tr> <tr> <td colspan="4">• наступні цикли: ██████ грн</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Трастузумаб + доцетаксел:</td> </tr> <tr> <td colspan="4">• перший цикл: 7 516,88 грн</td> </tr> <tr> <td colspan="4">• наступні цикли: 5 868,96 грн</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Витрати на рік лікування одного пацієнта (17 циклів)</td> </tr> <tr> <td>Перший рік</td> <td>█████ грн</td> <td>87 456,72 грн</td> <td>4 906,34 грн</td> </tr> <tr> <td>Наступні роки</td> <td>█████ грн</td> <td>85 774,86 грн</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Пертузумаб	Трастузумаб	Доцетаксел	Витрати на одне введення				Перший цикл	█████ грн	6 727,44 грн	789,44 грн	Наступні цикли	█████ грн	5 045,58 грн	823,38 грн	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел:				• перший цикл: ██████ грн				• наступні цикли: ██████ грн				Трастузумаб + доцетаксел:				• перший цикл: 7 516,88 грн				• наступні цикли: 5 868,96 грн				Витрати на рік лікування одного пацієнта (17 циклів)				Перший рік	█████ грн	87 456,72 грн	4 906,34 грн	Наступні роки	█████ грн	85 774,86 грн	-
	Пертузумаб	Трастузумаб	Доцетаксел																																																			
Витрати на одне введення																																																						
Перший цикл	█████ грн	6 727,44 грн	789,44 грн																																																			
Наступні цикли	█████ грн	5 045,58 грн	823,38 грн																																																			
Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел:																																																						
• перший цикл: ██████ грн																																																						
• наступні цикли: ██████ грн																																																						
Трастузумаб + доцетаксел:																																																						
• перший цикл: 7 516,88 грн																																																						
• наступні цикли: 5 868,96 грн																																																						
Витрати на рік лікування одного пацієнта (17 циклів)																																																						
Перший рік	█████ грн	87 456,72 грн	4 906,34 грн																																																			
Наступні роки	█████ грн	85 774,86 грн	-																																																			

<sup>24</sup> Наказ державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 06.03.2023 №271-Р: [https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz\\_20230307\\_996957.pdf](https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz_20230307_996957.pdf)

<sup>25</sup> Наказ державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 07.04.2023 №457-Р: [https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz\\_20230408\\_214827.pdf](https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz_20230408_214827.pdf)

<sup>26</sup> Наказ державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 10.03.2023 №301-Р: [https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz\\_20230310\\_986398.pdf](https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz_20230310_986398.pdf)

<sup>27</sup> Наказ державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 29.03.2023 №421-Р: [https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz\\_20230330\\_253976.pdf](https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz_20230330_253976.pdf)

<sup>28</sup> Наказ державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 12.04.2023 №468-Р: [https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz\\_20230413\\_995611.pdf](https://medzakupivli.com/images/documents/nakaz_20230413_995611.pdf)

		<p>Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• перший рік: ██████ грн</li> <li>• наступні роки: ██████ грн</li> </ul> <p>Трастузумаб + доцетаксел:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• перший рік: 92 363,06 грн</li> <li>• наступні роки: 85 774,86 грн</li> </ul> <p>Витрати за результатами моделювання:          Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.          Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.          Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████ грн/LYG,</li> <li>• ██████ грн/QALY.</li> </ul> <p>Аналіз чутливості          Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено наступні вхідні параметри: вартість пертузумабу, трастузумабу, доцетакселу (+/- 10%), адміністративні витрати, показники користі у стані прогресування захворювання та у стані без прогресування після застосування доцетакселу в обох групах лікування та витрати на лікування побічних реакцій в обох групах лікування. За результатами однофакторного аналізу чутливості заявником було встановлено, що найбільший вплив на результат має показник користі у стані без прогресування у групі лікування комбінацією трастузумаб + доцетаксел (після застосування доцетакселу), показник користі у стані без прогресування у групі лікування комбінацією пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (після застосування доцетакселу), показник користі у стані прогресування захворювання, вартість пертузумабу. При цьому ICER за результатами аналізу витрати-користь коливається від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY.  <i>Заявником було допущено технічні помилки при розрахунку аналізу чутливості, що мають вплив на межі коливань значень показника ICER, проте ці значення залишаються в межах неефективних витрат.</i></p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. В умовах відсутності актуальних вітчизняних галузевих стандартів та клінічних настанов (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози” було затверджено у 2015 році), ідентифікація витрат на етапі аналізу витрат була проведена на основі іноземних стандартів лікування з урахуванням експертної думки вітчизняних фахівців.</li> <li>2. У зв'язку з відсутністю офіційних статистичних даних щодо</li> </ol>

	ефективності витрат	<p>демографічних характеристик пацієнтів в Україні у моделі фармакоекономічного аналізу було використано дані пацієнтів з дослідження CLEOPATRA.</p> <p>3. Для прогнозування перебігу хвороби було використано модель Маркова з урахуванням показників ефективності та частоти виникнення побічних реакцій з дослідження CLEOPATRA, джерелом даних щодо показників користі слугувала публікація <i>Lloyd et al., 2006</i>. Проте в умовах реальної клінічної практики в Україні динаміка перебігу хвороби та частота виникнення побічних реакцій можуть бути іншими.</p> <p>4. У модель включені побічні реакції третього та четвертого ступеню з припущенням, що частота виникнення побічних реакцій є постійною протягом лікування.</p> <p>5. Екстраполяцію даних щодо OS та PFS проведено з використанням лог-логістичного розподілу, оскільки дана параметрична функція найкраще відповідає даним обох груп лікування.</p>
--	---------------------	--

Отже, за розрахунками заявника застосування пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом забезпечує додаткові 1,68 LYG та 1,23 QALY порівняно із застосуванням комбінації трастузумабу і доцетакселу, а додаткові витрати становлять ██████ грн протягом 30-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, становить ██████ грн на один додатково набутий LYG та ██████ грн на один додатково набутий QALY.

*Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>29</sup>.*

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

*У зв'язку із відсутністю відповідних даних для умов України, показники користі (utilities) для обчислення QALY були розраховані за даними публікації *Lloyd et al., 2006*, метою якої було визначення показників користі станів здоров'я, пов'язаних із метастатичним РМЗ у Великій Британії шляхом опитування 100 респондентів з використанням методу "standard gamble". Також варто зауважити, що за результатами однофакторного аналізу*

<sup>29</sup> <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

*чутливості заявником було встановлено, що показники користі мають найбільший вплив на ICER. Відповідно, варто враховувати, що невизначеність щодо показників користі може мати вплив на розрахований заявником ICER.*

*За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER).*

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом на основі незмодельованих недисконтованих прямих витрат на рік лікування з часовим горизонтом 5 років.

Для розрахунку кількості дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання заявником було враховано кількість випадків захворювання на РМЗ, частку пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням у 2014 – 2019 роках (із проведенням регресійного аналізу) та відсоток пацієнтів з IV стадією захворювання (10%) за даними Національного канцер-реєстру України<sup>30</sup>, а також відсоток пацієнтів, що мають HER2-позитивний РМЗ (15%)<sup>31,32</sup>.

Відповідно, кількість нововиявлених пацієнтів складатиме 117 осіб у 2023 році та по 118 осіб щорічно протягом 2024 – 2027 років. В аналізі впливу на показники бюджету заявником було враховано, що певна частка пацієнтів в обох групах лікування залишиться у стані відсутності прогресування захворювання, а отже потребуватиме продовження лікування у подальші роки (відповідно до кривих Каплана-Мейєра), відповідно пацієнти у стані прогресування захворювання отримують другу лінію терапії (трастузумаб + вінорельбін).

*Звертаємо увагу, що заявником при розрахунку потреби не було враховано пацієнток, яким діагноз HER2-позитивний РМЗ було встановлено на ранніх стадіях та які у подальшому мали прогресування захворювання (IV стадія), у зв'язку з чим потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою.*

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують терапію комбінацією трастузумабу з доцетакселом та “новий сценарій”, за якого нововиявлені пацієнти поступово переходять на терапію пертузумабом у комбінації з трастузумабом і доцетакселом (від 20% у 2023 році до 100% у 2027 році). Отже,

<sup>30</sup> <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

<sup>31</sup> Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2415-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27939064.

<sup>32</sup> Turashvili G, Brogi E. Tumor Heterogeneity in Breast Cancer. Front Med (Lausanne). 2017 Dec 8;4:227. doi: 10.3389/fmed.2017.00227. PMID: 29276709; PMCID: PMC5727049.

у розрахунках враховано, що нововиявлені пацієнти у “новому сценарії” отримують комбінацію трастузумабу з доцетакселом або пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом, а пацієнти, що продовжують терапію у подальші роки і надалі отримують ту медичну технологію, яку отримували протягом попереднього року лікування.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання наведено у таблиці 4.

**Таблиця 4.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість нововиявлених пацієнтів, які потребують лікування (захворюваність)	117	118	118	118	118
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	117	217	252	259	260
● з них – кількість пацієнтів, що отримують трастузумаб + доцетаксел (пацієнти у стані без прогресування)	117	173	186	188	189
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з	94	150	135	89	38

Пертузумаб для застосування у комбінації з трастузумабом і доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, 07.12.2023

втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію					
● з них – кількість пацієнтів, що отримують трастузумаб + доцетаксел (пацієнти у стані без прогресування)	94	115	91	55	18
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлену медичну технологію	23	68	124	184	244
● з них – кількість пацієнтів, що отримують пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (пацієнти у стані без прогресування)	23	61	105	150	196
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
<b>Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без пертузумабу</b>	■	■	■	■	■
● з них витрати на трастузумаб + доцетаксел	■	■	■	■	■
<b>Новий сценарій – витрати у схемі лікування з пертузумабом</b>	■	■	■	■	■
● з них витрати на трастузумаб + доцетаксел	■	■	■	■	■
● з них витрати на пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	■	■	■	■	■
- з них витрати на пертузумаб	■	■	■	■	■
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	■	■	■	■	■

*Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію пертузумабом у комбінації з трастузумабом і доцетакселом, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому 20% щорічному переході нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію пертузумабом у комбінації з трастузумабом і доцетакселом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у другий рік – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у третій, четвертий та п'ятий роки – великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, зокрема у ██████ та ██████ рази у четвертому та п'ятому році відповідно.*

*У досьє заявником зазначено, що обмеженнями проведеного аналізу впливу на показники бюджету є те, що при проведенні регресійного аналізу не було враховано міграційні процеси в Україні у 2022 – 2023 роках, а також те, що для прогнозування кількості пацієнток, що потребуватимуть лікування досліджуваними медичними технологіями після першого року терапії, було застосовано показники OS та PFS з дослідження CLEOPATRA, проте в умовах реальної клінічної практики в Україні динаміка перебігу захворювання може бути іншою.*

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

*1. Звертаємо увагу, що заявником при розрахунку потреби не було враховано пацієнток, яким діагноз HER2-позитивний РМЗ було встановлено на ранніх стадіях та які у подальшому мали прогресування захворювання (IV стадія). Відповідно, оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою, то додатковий вплив на бюджет додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу може бути більшим.*

*2. У проведеному заявником аналізі впливу на показники бюджету застосовано стратегію поступового переходу нововиявлених пацієнтів на заявлений лікарський засіб протягом п'яти років (долі ринку заявленого лікарського засобу 20%, 40%, 60%, 80%, 100% для років 2023 – 2027 відповідно). Проте варто зауважити, що у разі повного переходу на терапію комбінацією пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел витрати на забезпечення усієї розрахованої заявником когорти пацієнтів (117 осіб) комбінацією пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел у першому році становитимуть ██████████ грн, з них витрати на пертузумаб – ██████████ грн. Таким чином вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх 5 років аналізу буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні починаючи з другого року аналізу.*

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)**

За результатами проведеної державної ОМТ встановлено, що інформація про наявність клінічних переваг застосування заявленого лікарського засобу (пертузумаб) у комбінації трастузумаб+доцетаксел порівняно з комбінацією трастузумаб+доцетаксел для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, надана коректно. Вибір компаратором схеми лікування трастузумаб+доцетаксел є коректним.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу пертузумаб у порівнянні з обраним у досє компаратором надана з міжнародного, рандомізованого, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3 CLEOPATRA за участі 808 пацієнтів (402 отримували доцетаксел плюс трастузумаб з додаванням пертузумабу, 406 - доцетаксел плюс трастузумаб плюс плацебо), які мали HER2 позитивний метастатичний РМЗ, не отримували попередню хіміотерапію або біологічне лікування метастатичного захворювання та мали показник загального стану за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи 0 або 1.

У первинному аналізі дослідження CLEOPATRA додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу при лікуванні першої лінії HER2-позитивного метастатичного РМЗ покращило клінічні результати та привело до значного покращення незалежно оціненої медіани PFS порівняно з плацебо+трастузумаб+доцетаксел (медіана PFS пацієнтів групи пертузумабу - 18,5 місяці, групи порівняння - 12,4 місяці; HR 0,62, 95% CI, 0,51–0,75;  $p < 0,001$ ), така ж перевага на користь схеми з пертузумабом спостерігалась і для OS (другий проміжний аналіз HR 0,66, 95% CI 0,52–0,84;  $p = 0,0008$ ).

Аналіз наприкінці дослідження CLEOPATRA показав, що покращення загальної виживаності при застосуванні пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу в першій лінії порівняно з плацебо, трастузумабом і доцетакселом при HER2 позитивному метастатичному РМЗ зберігався під час спостереження в середньому 99 місяців. Медіана OS становила 57,1 місяці (95% CI 50–72) у групі пертузумабу та 40,8 місяці (95% CI 36–48) у групі плацебо (HR 0,69, 95% CI 0,58–0,82); показники 8-річної загальної виживаності становили 37% (95% CI 31–42) у групі пертузумабу та 23% (95% CI 19–28) у групі плацебо.

Найчастішими серйозними побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були фебрильна нейтропенія (в групі пертузумабу 11% vs група плацебо 5%) і нейтропенія (в групі пертузумабу 4% vs група плацебо 5%). Найчастішими побічними ефектами 3-4-го ступеня була нейтропенія (49% у групі пертузумабу, 46% у групі плацебо), лейкопенія (12% у групі пертузумабу та 15% у групі плацебо), фебрильна нейтропенія (14% у групі пертузумабу та 8% в групі



плацебо), діарея (10% в групі пертузумабу та 5% у групі плацебо). Побічні явища призвели до смерті у восьми (2%) пацієток у групі пертузумабу та 12 (3%) пацієток у групі плацебо. Найчастішими побічними явищами, що призвели до смерті, були фебрильна нейтропенія в групі пертузумабу (3 з 408 пацієток (1%)) та інфаркт міокарда в групі плацебо (3 з 396 пацієток (1%)). П'ять (1%) із 408 пацієток у групі пертузумабу та шість (2%) із 396 пацієток померли у групі плацебо внаслідок побічних явищ, пов'язаних із лікуванням. Профіль безпеки пертузумабу плюс трастузумаб і доцетаксел у пацієнтів, які перейшли (після початкового лікування плацебо плюс трастузумаб і доцетаксел), узгоджувався з профілем безпеки, що спостерігався у пацієнтів, які отримували пертузумаб плюс трастузумаб і доцетаксел з початку дослідження.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним РМЗ, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосуванням комбінації трастузумабу з доцетакселом. 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.

На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що застосування пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням комбінації трастузумабу і доцетакселу, що є коректним – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході нововиявлених пацієток протягом 5 років на додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу з доцетакселом коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде помірним (20 млн грн – 38 млн грн), у другий рік – середнім (38 млн грн – 100 млн грн), у третій, четвертий та п'ятий роки – великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] та [REDACTED] рази у четвертому та п'ятому році відповідно. Проте варто зауважити, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою, то додатковий вплив на бюджет додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу може бути більшим, а також те, що у разі повного переходу на терапію комбінацією пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб уже з першого року аналізу буде великим (більше 100 млн грн).

**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**

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 оцінку медичних технологій для лікарського засобу пертузумаб для застосування у комбінації з трастузумабом і доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» та Національного переліку основних лікарських засобів, в т. ч. шляхом укладення договорів керованого доступу згідно з Порядком укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 р. № 61.

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

За результатами дослідження CLEOPATRA додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу при лікуванні першої лінії HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози покращило клінічні результати та призвело до значного покращення незалежно оціненої медіани виживаності без прогресування порівняно з плацебо+трастузумаб+доцетаксел (медіана у пацієнтів групи пертузумабу – 18,5 місяці, групи порівняння – 12,4 місяці; HR 0,62 (0,51–0,75;  $p < 0,001$ ). Також спостерігалось покращення загальної виживаності пацієнток при застосуванні пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу в першій лінії порівняно з плацебо, трастузумабом і доцетакселом при HER2-позитивному метастатичному раку молочної залози. Під час спостереження в середньому 99 місяців медіана OS становила 57,1 (50–72) місяці

у групі пертузумабу та 40,8 (36–48) місяця у групі плацебо (HR 0,69, 95% CI 0,58–0,82); показники 8-річної загальної виживаності становили 37% (31–42) у групі пертузумабу та 23% (19–28) у групі плацебо.

Найчастішими серйозними побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були фебрильна нейтропенія (в групі пертузумабу 11% vs група плацебо 5%) і нейтропенія (в групі пертузумабу 4% vs група плацебо 5%). Найчастішими побічними ефектами 3-4-го ступеня була нейтропенія (49% у групі пертузумабу, 46% у групі плацебо), лейкопенія (12% у групі пертузумабу та 15% у групі плацебо), фебрильна нейтропенія (14% у групі пертузумабу та 8% в групі плацебо), діарея (10% в групі пертузумабу та 5% у групі плацебо). Побічні явища призвели до смерті у восьми (2%) пацієток у групі пертузумабу та 12 (3%) пацієток у групі плацебо. Найчастішими побічними явищами, що призвели до смерті, були фебрильна нейтропенія в групі пертузумабу (3 з 408 пацієток (1%)) та інфаркт міокарда в групі плацебо (3 з 396 пацієток (1%)). П'ять (1%) із 408 пацієток у групі пертузумабу та шість (2%) із 396 пацієток померли у групі плацебо внаслідок побічних явищ, пов'язаних із лікуванням.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом забезпечує додаткові 1,68 LYG та 1,23 QALY порівняно із застосуванням комбінації трастузумабу і доцетакселу, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 30-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Застосування пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням комбінації трастузумабу і доцетакселу – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході нововиявлених пацієток протягом 5 років на додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу з доцетакселом коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде помірним (20 млн грн – 38 млн грн), у другий рік – середнім (38 млн грн – 100 млн грн), у третій, четвертий та п'ятий роки – великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн

грн, у ■ та ■ рази у четвертому та п'ятому році відповідно. Проте варто зауважити, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою, то додатковий вплив на бюджет додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу може бути більшим, а також те, що у разі повного переходу на терапію комбінацією пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб уже з першого року аналізу буде великим (більше 100 млн грн).

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення до переліків та застосування процедури договорів керованого доступу згідно положень постанови КМУ від 27.01.2021 р. № 61 «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 12 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333» до лікарського засобу пертузумаб встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування пертузумабу у комбінації з трастузумабом та доцетакселом при лікуванні у першій лінії HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози (ESMO, 2021; AGO, 2021; NCCN, 2023). В Україні у 2015 році наказом МОЗ України № 396 від 30.06.2015 було затверджено Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак молочної залози», відповідно до якого пертузумаб включено до переліку схем медикаментозного лікування при РМЗ (хіміотерапія, гормонотерапія) на основі таргетної терапії, а саме до додаткового переліку схем (використовуються при достатньому матеріально технічному забезпеченні);

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності підтверджено клінічні переваги додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу як щодо виживаності без прогресування (збільшення медіани на 6,1 місяці,  $p < 0,001$ ), так і щодо загальної виживаності (збільшення медіани на 16,3 місяці) дорослих пацієнток з HER2+ позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози; показники 8-річної загальної виживаності становили 37% у групі пертузумабу+трастузумаб+доцетаксел та 23% у групі плацебо+трастузумаб+доцетаксел.

- за результатами аналізу профілю безпеки відповідно до досліджуваного показання додавання пертузумабу до схеми лікування трастузумаб+доцетаксел підвищило відсоток пацієнтів, у яких було повідомлено про фебрильну нейтропенію як серйозне побічне явище, пов'язаними з лікуванням (в групі пертузумабу 11% vs група плацебо 5%; побічне явище 3-4-го ступеня - 14% у групі пертузумабу та 8% в групі плацебо) та діарея (10% в групі пертузумабу та 5% у групі плацебо);

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні пертузумабу у комбінації з трастузумабом та доцетакселом порівняно із застосуванням комбінації трастузумабу та доцетакселу показали, що витрати на заявлену

медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER (██████████ грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн);

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході нововиявлених пацієнток протягом 5 років на додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу з доцетакселом коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде помірним (20 млн грн – 38 млн грн), у другий рік – середнім (38 млн грн – 100 млн грн), у третій, четвертий та п'ятий роки – великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ████████ та ████████ рази у четвертому та п'ятому році відповідно. Проте варто зауважити, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою, то додатковий вплив на бюджет додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу може бути більшим, а також те, що у разі повного переходу на терапію комбінацією пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб уже з першого року аналізу буде великим (більше 100 млн грн);

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я);

- відповідно до постанови КМУ від 7 березня 2022 р. № 216 трастузумаб та доцетаксел наразі включені у перелік 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”. Доцетаксел також включений у Національний перелік основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 (зі змінами). Проте як зазначають клінічні фахівці існують перерви та недостатність постачання трастузумабу до лікувальних установ, що призводить до переривання курсу лікування пацієнтами;

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу пертузумаб відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу пертузумаб (концентрат для розчину для інфузій по 420 мг/14 мл; по 14

мл у флаконі) у комбінації з трастузумабом і доцетакселом для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Для досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування пертузумабу у комбінації з трастузумабом і доцетакселом порівняно із застосуванням комбінації трастузумабу і доцетакселу для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання ціна лікарського засобу пертузумаб має знизитись не менш ніж на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за флакон (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн) та на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за флакон (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн).

Враховуючи, що пертузумаб має застосовуватись у комбінації з трастузумабом та доцетакселом при лікуванні пацієнток з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання, при розгляді питання щодо можливості проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу пертузумаб для його подальшого застосування необхідно забезпечити закупівлю та безперервний доступ і до інших лікарських засобів, що застосовуються в схемі лікування для таких пацієнтів, а саме трастузумабу та доцетакселу.

## **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.