



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 за скороченою процедурою: фулвестрант

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України 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 аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Представлені дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 31.10.2022.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу фулвестрант, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл, за показанням лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ

України від 15.08.2022 №24-04/18553/2-22 та від 31.08.2022 № 24-04/20056/2-22) відповідно до листа від компанії «Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед».

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 22.09.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів лікарський засіб фулвестрант представлений такими торговельними найменуваннями:¹

1. ФУЛВЕСТРАНТ-ВІСТА, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 1 попередньо заповненому шприцу з контролем першого відкриття в картонній коробці з безпечною голкою (BD SafetyGlide) або по 2 попередньо заповнені шприци з контролем першого відкриття в картонній коробці з двома безпечними голками (BD SafetyGlide).

Виробник - ЛАБОРАТОРІО ЕЧЕВАРНЕ, С.А., Іспанія; МАНАНТІАЛ ІНТЕГРА, С.Л.Ю., Іспанія; АТДІС ФАРМА, С.Л., Іспанія; ЛАБОРАТОРІОС ФАРМАЛАН С.А., Іспанія.

Заявник – Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

2. ФАЛВАКС, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 5 мл у попередньо наповненому шприці; по 2 попередньо наповнених шприца разом з двома безпечними голками в контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

Виробник - Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Виробнича діляниця - 9, Індія.

Заявник - Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія.

3. ФУЛВЕДЖЕКТ, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 5 мл у шприці та блістері, по 2 блістера із шприцом та 2 голки в картонній пачці.

Виробник - К.Т. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія.

Заявник - ЕлЕлСі Ромфарм Компані Джорджия, Грузія.

4. ФУЛВЕСТРАНТ ЕВЕР ФАРМА, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл, по 5 мл у попередньо наповненому шприці, по 1 або 2 попередньо наповнених шприци з 1 або 2 безпечними голками у картонній коробці або пакетна упаковка: по 5 мл у попередньо наповненому шприці, по 2 попередньо наповнених шприци з 2 безпечними голками у картонній коробці, по 3 картонних коробки, запаковані у прозорій плівці.

Виробник - ЕВЕР Фарма Єна ГмбХ., Німеччина.

Заявник - ЕВЕР Валінджект ГмбХ, Австрія.

5. FULVESTRANT SANDOZ® ФУЛВЕСТРАНТ САНДОЗ®, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл, у попередньо наповненому шприці по 250 мг/5 мл; по 2 попередньо наповнених шприца у картонній коробці.

Виробник - ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ (випуск серії)/ФАРЕВА Унтерах ГмбХ, Австрія/Австрія; Лек Фармацевтична компанія д.д. /Лабор ЛС СЕ & Ко. КГ, Словенія/Німеччина; Умфорана Лабор фьор Аналітік унд Ауфтрагсфоршунг ГмбХ & Ко.КГ/Тех Фарм ГмбХ, Німеччина/Німеччина; ДСГ Біотек ГмбХ Інститут фюр Фарма-Аналітік, Німеччина; Аллога АГ, Швейцарія.

¹<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=1C1821822C2DEE30C22587760033E22B>

Заявник - Сандоз Фармасьютікалз АГ, Швейцарія.

6. ФАЗЛОДЕКС, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 5 мл розчину в попередньо заповненому скляному шприці з контролем першого відкриття; по 2 попередньо заповнені шприци в контурній чарунковій упаковці з двома безпечними голками «BD SafetyGlide™»; по 1 контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

Виробник - Веттер Фарма-Фертигун ГмбХ та Ко. КГ, Німеччина; АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія.

Заявник - АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

1. ФУЛВЕСТРАНТ-ВІСТА.
2. ФАЛВАКС.
3. ФУЛВЕДЖЕКТ.
4. ФУЛВЕСТРАНТ ЕВЕР ФАРМА.
5. FULVESTRANT SANDOZ® ФУЛВЕСТРАНТ САНДОЗ®.
6. ФАЗЛОДЕКС.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:
Фулвестрант/Fulvestrant.

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

1. ФУЛВЕСТРАНТ-ВІСТА. *Діюча речовина:* фулвестрант; 1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг; *допоміжні речовини:* етанол 96 %, спирт бензиловий (E1519), бензилбензоат, олія рицинова, рафінована.

2. ФАЛВАКС. *Діюча речовина:* фулвестрант; 1 попередньо наповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг; *допоміжні речовини:* етанол 96 %, спирт бензиловий, бензилбензоат, олія рицинова.

3. ФУЛВЕДЖЕКТ. *Діюча речовина:* фулвестрант; 1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг; *допоміжні речовини:* етанол 96 %, спирт бензиловий, бензилбензоат, олія рицинова.

4. ФУЛВЕСТРАНТ ЕВЕР ФАРМА. *Діюча речовина:* фулвестрант; 1 попередньо наповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг; 1 мл розчину містить фулвестранту 50 мг; *допоміжні речовини:* етанол 96 %; спирт бензиловий; бензилбензоат; олія рицинова, нерафінована.

5. FULVESTRANT SANDOZ® ФУЛВЕСТРАНТ САНДОЗ®. *Діюча речовина:* фулвестрант; *допоміжні речовини:* етанол 96 % 100 мг; бензиловий спирт 100 мг; бензилбензоат 150 мг; олія рицинова, рафінована.

6. ФАЗЛОДЕКС. *Діюча речовина:* 1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг; *допоміжні речовини:* етанол 96 %, спирт бензиловий, бензилбензоат, олія рицинова.

5) форма випуску: розчин для ін'єкцій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована доза становить 500 мг з інтервалом 1 місяць, через 2 тижні після першої ін'єкції вводиться додаткова доза 500 мг. При застосуванні лікарського засобу фулвестрант у комбінації з палбоциклібом також дивитися

коротку характеристику лікарського засобу палбоцикліб. Жінкам у пре/перименопаузальному періоді перед початком та під час комбінованої терапії лікарським засобом фулвестрант та палбоциклібом слід застосовувати агоністи лютеїнізуючого гормон-релізінгового гормону (ЛГРГ) відповідно до локальних стандартів клінічної практики.

Лікарський засіб фулвестрант слід вводити у вигляді двох послідовних, повільних (1–2 хвилини на ін'єкцію), внутрішньом'язових ін'єкцій по 5 мл, по одній у кожну сідницю (сідничну ділянку). Через близькість розташування сідничного нерва слід дотримуватися обережності при введенні препарату у верхній зовнішній квадрант сідничної ділянки.

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

1. ФУЛВЕСТРАНТ-ВІСТА, РП UA/18759/01/01, термін дії - з 14.05.2021 по 14.05.2026.
2. ФАЛВАКС, РП UA/16437/01/01, термін дії - з 21.11.2017 по 21.11.2023.
3. ФУЛВЕДЖЕКТ, РП UA/17896/01/01, термін дії - з 23.01.2020 по 23.01.2025.
4. ФУЛВЕСТРАНТ ЕВЕР ФАРМА, РП UA/18329/01/01, термін дії - з 17.09.2020 по 17.09.2025.
5. FULVESTRANT SANDOZ® ФУЛВЕСТРАНТ САНДОЗ®, РП UA/19007/01/01, термін дії - з 12.11.2021 по 01.04.2023.
6. ФАЗЛОДЕКС, РП UA/5440/01/01, термін дії - з 16.06.2021 по 16.06.2026.

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

Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Антиестрогенні засоби. Код АТХ L02B A03.

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

Державну оцінку медичних технологій (далі - ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачає подання заяви. У листі уточненні МОЗ (від 31.08.2022 № 24-04/20056/2-22) зазначено наступне показання: лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії.

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

Фулвестрант показаний:

- як монотерапія для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі:
 - які раніше не отримували гормональну терапію, або

- у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії;

- у комбінації з палбоциклібом для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози в жінок, які отримували попередню ендокринну терапію.

У жінок у пременопаузі або перименопаузі комбіноване лікування палбоциклібом слід проводити в комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізінгового гормону (ЛГРГ).

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

У листі зверненні МОЗ зазначено, що на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також з підстави, зазначеної у підпункті 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій (далі - Порядок), а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, МОЗ звернулось до уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) для проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою щодо лікарського засобу фулвестрант за показанням лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії.

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 застосування заявленого лікарського засобу є лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії.

Злоякісне новоутворення молочної залози (C50) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216².

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

²<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Рак молочної залози (далі - РМЗ) - патологія, яка є актуальною не тільки в масштабах окремої країни, але й для світової спільноти, оскільки рівень захворюваності є високим (20,2-104,3 на 100 тис. населення). У 2020 році у всьому світі було діагностовано 2,3 мільйони жінок з раком молочної залози та 685 000 смертей. Станом на кінець 2020 року було 7,8 мільйонів жінок, у яких за останні 5 років був діагностований РМЗ, що робить його найпоширенішим видом раку у світі³.

За даними Міжнародного фонду дослідження раку⁴ РМЗ є найпоширенішим раком у світі. У 2020 році було зареєстровано понад 2,26 мільйона нових випадків РМЗ у жінок.

Відповідно до посібника Національного канцер-реєстру в Україні “Питома вага основних п’яти нозологічних форм злоякісних новоутворень у статеві-віковій структурі захворюваності та смертності населення України у 2020 році” РМЗ посідає перше місце в структурі захворюваності жіночої популяції віком 30-74 років та друге місце в структурі захворюваності жіночої популяції віком 75+ років, а також перше місце за показником смертності у жінок 30-75+ років⁵.

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров’я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)⁶ РМЗ спричинив втрату 242124 років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY). Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році поширеність РМЗ становила 174784 особи, захворюваність - 17869 осіб, смертність - 8560 осіб.

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

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки фулвестранту для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров’я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, Trip Database.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ”, затверджений наказом Міністерства охорони здоров’я України 30.06.2015 № 396⁷. До лікарських засобів забезпечення даного протоколу належать: антинеопластичні засоби (бевацизумаб, вінорельбін,

³ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

⁴ <https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/>

⁵ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/BULL_23.pdf

⁶ <http://www.healthdata.org>

⁷ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmd_rmz.pdf

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); бісфосфонати (золедренова кислота, ібандронова кислота, клодронова кислота, памідронова кислота).

Лікарський засіб фулвестрант включено до **чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів**, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011⁸.

Щодо міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств інших країн знайдено наступні рекомендації:

Ендокринна терапія метастатичного раку молочної залози з позитивним гормональним рецептором: рекомендації Американського товариства клінічної онкології, 2016 (Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline)⁹.

Гормональна терапія повинна бути запропонована пацієнтам, чий пухлини експресують будь-який рівень рецепторів естрогену та/або прогестерону.

Рекомендації щодо лікування повинні бути запропоновані на основі типу ад'ювантного лікування, інтервалу без захворювання та ступеня захворювання на момент рецидиву. Спеціальний гормональний засіб може бути використаний знову, якщо рецидив стався через > 12 місяців після останнього лікування. Ендокринну терапію слід рекомендувати як початкове лікування для пацієнтів із HR-позитивним метастатичним РМЗ, за винятком пацієнтів із захворюванням, яке безпосередньо загрожує життю, або тих, у кого спостерігаються швидкі вісцеральні рецидиви під час ад'ювантної ендокринної терапії.

Терапія першої лінії

Жінкам у постменопаузі з HR-позитивним метастатичним РМЗ слід пропонувати інгібітори ароматази як частину ендокринної терапії першої лінії.

Комбінована гормональна терапія нестероїдними інгібіторами ароматази та фулвестрантом 500 мг та графіком навантаження може бути запропонована пацієнтам з метастатичним РМЗ без попередньої ад'ювантної ендокринної терапії.

Жінкам у пременопаузі з HR-позитивним метастатичним РМЗ слід запропонувати пригнічення яєчників або аблатацію та гормональну терапію, оскільки сучасні гормональні препарати вивчалися лише у жінок у постменопаузі.

Терапія другої лінії

Послідовну гормональну терапію слід пропонувати пацієнтам із захворюванням, що є ендокринно чутливим, за винятком випадків швидкого прогресування з дисфункцією органів; ніякого конкретного порядку лікарських засобів не рекомендується.

⁸https://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

⁹ <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.1487>

При призначенні фулвестранту його слід вводити в дозі 500 мг і за схемою навантаження (початок лікування, день 15, день 28, потім 1 раз на місяць).

Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології щодо поширеного та рецидивуючого раку молочної залози, 2018 (SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer)¹⁰.

Перша лінія терапії

Інгібітори ароматази третього покоління анастрозол, летрозол (нестероїдні інгібітори ароматази) і екземестан (стероїдний інгібітор ароматази) перевершують тамоксифен. Немає відмінностей в ефективності між трьома інгібіторами ароматази (якість доказів: висока; сила рекомендацій: А).

Фулвестрант у дозі 500 мг має кращу виживаність без прогресування ніж анастрозол (18 місяців порівняно з 13 місяців), без відмінностей у загальній виживаності у пацієнтів без попереднього впливу ендокринної терапії, особливо у пацієнтів із невісцеральним захворюванням.

Комбінація нестероїдного інгібітора ароматази або фулвестранта з інгібітором CDK4/6 стабільно збільшує виживаність без прогресування приблизно на 10 місяців порівняно з лише ендокринною терапією, хоча і з більшою токсичністю, і ефект є послідовним у всіх дослідженнях і в усіх клінічних підгрупах.

Три варіанти (інгібітори ароматази, фулвестрант 500 мг та інгібітор ароматази/фулвестрант+інгібітор CDK4/6) підходять для першої лінії. Тамоксифен також є варіантом, якщо інші не можна використовувати. Комбінація ендокринна терапія + інгібітор CDK4/6 є кращою, якщо немає інших протипоказань (якість доказів: висока; сила рекомендацій: А).

Для пацієнтів, які отримували хіміотерапію як першу лінію терапії, підтримуюча ендокринна терапія є доцільним варіантом, хоча й не оцінювалась у клінічних дослідженнях. Доказів щодо комбінації ендокринна терапія + інгібітор CDK4/6 в даному випадку менше; тому рекомендовано розглянути можливість застосування лише ендокринної терапії, враховуючи токсичність та зміну якості життя (якість доказів: низька; сила рекомендацій: В).

Друга лінія терапії буде залежати від того, який лікарський засіб був використаний у якості першої лінії терапії.

Інгібітор ароматази кращий за прогестин і подібний до фулвестранту 250 мг. У другій лінії фулвестрант 500 мг кращий, ніж фулвестрант 250 мг.

Для пацієнтів, які раніше отримували інгібітори ароматази, оптимальним варіантом буде фулвестрант 500 мг. Також можна розглянути альтернативний клас інгібіторів ароматази. Перехід між стероїдними та нестероїдними інгібіторами ароматази дає помірні додаткові клінічні переваги, що свідчить про часткову відсутність перехресної резистентності між класами інгібіторів. Однак за цих обставин показники відповіді на другий інгібітор ароматази загалом є низькими.

Комбінація інгібіторів CDK4/6 + фулвестрант є кращою, ніж фулвестрант окремо, у пацієнтів, які попередньо не отримували інгібітори CDK4/6, після

¹⁰<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12094-018-02010-w.pdf>

прогресування захворювання, із збільшенням виживаності без прогресування (якість доказів: висока; сила рекомендацій: A).

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))¹¹.

Ендокринна терапія є кращим варіантом для HR-позитивного захворювання, навіть за наявності вісцерального ураження, якщо немає вісцерального кризу, для жінок у пре- та перименопаузі з OFS/OFA (ovarian function suppression/ovarian function ablation - пригніченням функції яєчників/абляцією функції яєчників), чоловіків (бажано з агоністом ЛГРГ (лютеїнізуючого гормону — рилізінг-гормону)) та жінок у постменопаузі (LoE/GoR (level of evidence/ grade of recommendation) – I/A, консенсус 93 %).

Переважний засіб першої лінії залежить від типу та тривалості ад'ювантної ендокринної терапії, а також від часу, що минув після закінчення ад'ювантної ендокринної терапії; це може бути інгібітор ароматази, тамоксифен або фулвестрант для жінок у пре- та перименопаузі з OFS/OFA, чоловіків (бажано з агоністом ЛГРГ) та жінок у постменопаузі (LoE/GoR – I/A, консенсус 84%).

Інгібітор CDK4/6 у поєднанні з ендокринною терапією є стандартом лікування пацієнтів з ER-позитивним/HER2-негативним поширеним РМЗ, оскільки він забезпечує суттєву користь від PFS, значно підвищує OS і підтримує або покращує якість життя (LoE/GoR – I/A, консенсус 97 %).

Оптимальна послідовність ендокринної терапії невідома. Це залежить від того, які лікарські засоби використовувалися раніше ((нео)ад'ювантних або розширених умовах), тривалості відповіді на ці лікарські засоби, тягаря захворювання, уподобань пацієнтів та доступності. Доступні варіанти для першої та другої лінії включають інгібітор ароматази/фулвестрант + інгібітор CDK4/6, інгібітор ароматази/тамоксифен/фулвестрант + еверолімус, фулвестрант + алпелісіб (для пухлин з мутацією PIK3CA), інгібітор ароматази, тамоксифен, фулвестрант. Це стосується жінок у пременопаузі та перименопаузі з OFS/OFA, чоловіків (бажано з агоністами ЛГРГ) і жінок у постменопаузі (LoE/GoR – I/A, консенсус 100 %).

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)¹².

Лікування поширеного або метастатичного захворювання:

Перша лінія терапії

Інгібітори CDK4/6 у поєднанні з ендокринною терапією є стандартом лікування ER-позитивного, HER2-негативного метастатичного РМЗ, з покращеною виживаністю без прогресування (PFS) і загальною виживаністю

¹¹F. 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>

¹²[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf)

(OS), а також хорошим профілем токсичності, що спостерігається в кількох дослідженнях [I, A; ESMO-MCBS v1.1 бали: 3-5].

Застосування ендокринної терапії 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.

Друга лінія терапії

Доступними варіантами другої лінії терапії поширеного РМЗ є: фулвестрант+алпелісіб (для пухлин з мутацією PIK3CA) [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2; оцінка ESCAT: I-A], екземестан+еверолімус [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1 бал: 2], тамоксифен+еверолімус [II, B; не за призначенням], фулвестрант+еверолімус [II, B; не за призначенням], інгібітори ароматази, тамоксифен, фулвестрант, хіміотерапія або полі(АДФ-рибоза) полімерази (PARP) для пухлин, що містять гермінальні мутації BRCA (gBRCAm) [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A].

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 Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update)¹³.

Фулвестрант та інгібітор CDK4/6 слід пропонувати пацієнтам із прогресуванням захворювання під час лікування інгібіторами ароматази (або у яких розвивається рецидив протягом 1 року ад'ювантної терапії інгібіторами ароматази) з або без однієї лінії попередньої хіміотерапії метастатичного захворювання або як препарат першої лінії терапії. Лікування слід обмежити тим, хто раніше не застосовував інгібітори CDK4/6 при метастатичному стані (тип: заснований на доказах, переваги переважають шкоду; якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна).

Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак молочної залози (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Version 4.2022 - Breast Cancer)¹⁴.

Рекомендованими варіантами першої лінії 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).

¹³<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01392>

¹⁴https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

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

- фулвестрант + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб, рибоцикліб), якщо інгібітор CDK4/6 раніше не застосовувався (категорія 1);
- для PIK3CA-мутацій пухлин алпелісіб + фулвестрант (категорія 1);
- еверолімус + ендокринна терапія (екземестан, тамоксифен, фулвестрант).

Відповідно до листа МОЗ від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22 у якості компаратора, для лікування місцевопоширеного або метастатичного РМЗ з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії визначено екземестан.

Відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій у жінок з естроген-позитивними рецепторами у постменопаузі при прогресуванні захворювання під час ендокринної терапії лікарськими засобами однієї фармакотерапевтичної групи у якості подальшої лінії терапії рекомендоване застосування лікарських засобів з іншої фармакотерапевтичної групи для ендокринної терапії. Для популяції, що розглядається, після прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії варіантами другої лінії можуть бути інгібітори ароматази, фулвестрант, комбіноване лікування разом з таргетною терапією (інгібіторами циклінзалежної кінрази CDK4/6 або інгібіторами мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR)). Летрозол, анастрозол та екземестан включені до Національного переліку основних лікарських засобів (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431), летрозол та екземестан також включені до номенклатури за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих" (постанова Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216). Таким чином, уповноваженим органом в якості компаратора розглянуті всі інгібітори ароматази (екземестан, летрозол та анастрозол).

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки фулвестранту та інгібіторів ароматази для лікування місцевопоширеного або метастатичного РМЗ з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії був проведений у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку фулвестранту в порівнянні з інгібіторами ароматази для лікування місцевопоширеного або метастатичного РМЗ з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії.

Досліджувана популяція - пацієнтки з місцевопоширеним або метастатичним РМЗ з естроген-позитивними рецепторами, які мали рецидив

захворювання під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування захворювання під час антиестрогенної терапії.

Досліджуваний лікарський засіб - фулвестрант, 500 мг.

Компаратор - інгібітори ароматази (летрозол, анастрозол та екземестан).

Основні досліджувані результати - виживаність без прогресування, час до прогресування, загальна виживаність, безпека.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (далі - РКД), проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення ефективності та безпеки фулвестранту порівняно з екземестаном для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії.

Критерії виключення: дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, рандомізовані та нерандомізовані дослідження, відсутність представлених результатів, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

Ключові слова пошуку: fulvestrant, advanced breast cancer, ABC, metastatic breast cancer, MBC, postmenopausal, postmenopause, oestrogen receptor positive, ER-positive, second-line therapy. Застосовувалися фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, Review, full-text, English.

У результаті пошуку було виявлено 17 публікацій. Після вичитки заголовків та абстрактів, а також перевірки відповідності клінічному питанню для подальшого аналізу була відібрана публікація *Cho-Hao Lee et al., 2020*¹⁵.

У публікації **Cho-Hao Lee et al., 2020** представлено систематичний огляд літератури та мережевий мета-аналіз, який включав прямі та непрямі доступні докази для оцінки та порівняння ефективності та безпеки доступних ендокринних методів лікування у жінок у постменопаузі з HR+/HER2-поширеним або метастатичним раком молочної залози, у яких захворювання прогресувало після попередньої ендокринної терапії.

Пошук інформації був проведений в Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень, Medline та Embase для рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та на Clinicaltrial.gov, щоб визначити прийнятність наявних доказів. Крім того, було проведено пошук на веб-сайтах (FDA; ASCO; Американської асоціації з дослідження раку, включаючи симпозиум з раку молочної залози в Сан-Антоніо; та Європейське товариство медичної онкології). Мовні обмеження не застосовувалися. Остання дата пошуку – 19 жовтня 2018 року.

До мережевого мета-аналізу були включені РКД, які оцінювали ефективність і безпеку подальшої ендокринної терапії відповідно до наступних результатів:

¹⁵Cho-Hao Lee et al. Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine*: March 2020 - Volume 99 - Issue 13 - p e19618
doi: 10.1097/MD.00000000000019618, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220437/>

- виживаність без прогресування (PFS)/час до прогресування (TTP -time to progression);
- коефіцієнт клінічної користі (CBR - Clinical benefit rate);
- частота об'єктивної відповіді (ORR - Objective response rate);
- побічні реакції (ПР) 3/4 ступеня;
- частота припинення лікування.

Аналіз загальної виживаності (OS) в цьому дослідженні не проводився, оскільки остаточні дані про загальну виживаність з більшості клінічних досліджень були недоступні.

Для одночасного порівняння всіх ендокринних терапій для кожного результату було проведено мережевий мета-аналіз на основі припущень подібності, однорідності та транзитивності. В якості методичного підходу до вибору і рангування кращих методів лікування автори обрали методику рангування і її візуалізації на основі оцінки площі під кривою кумулятивного рангування (SUCRA - surface under cumulative ranking curve). Чим більше значення SUCRA (тобто ближче до 1), тим кращий ранг втручання. У рамках мережевого мета-аналізу автори рангували оцінювані схеми на основі ефективності та безпеки в кожному дослідженні. HR (hazard ratio) із 95% довірчими інтервалами (CI) розраховували за допомогою частоти випадкового ефекту мережевого мета-аналізу на основі рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великобританії (NICE) для PFS. Співвідношення ризиків із 95% CI оцінювали для CBR, ORR, побічних реакцій та частоти переривання лікування за допомогою моделі випадкового ефекту. Р-значення $<0,05$ вважалося показником статистичної значущості.

Загалом до мережевого мета-аналізу було включено 32 цитати. Ці цитати складаються з 30 повних публікацій і 2 тез конференцій. Було проведено 24 подвійних сліпих дослідження та 11 досліджень III фази. Загалом було ідентифіковано 32 дослідження та 12 726 пацієнтів, у тому числі 27 груп. Середній вік пацієнтів коливався від 55,4 до 68,0 років, а розмір вибірки коливався від 46 до 1147.

Результати мережевого мета-аналізу щодо PFS представлені із загалом 32 досліджень (27 груп, 12 726 випадків), у яких фулвестрант 500 мг був еталонним. Усі види лікування були відсортовані на основі їх рейтингу разом із їх HR та 95% CI порівняно з фулвестрантом у дозі 500 мг.

Враховуючи, що сформульоване клінічне питання уповноваженого органу має на меті порівняти саме ефективність та безпеку фулвестранту у дозі 500 мг з інгібіторами ароматази, з публікації *Cho-Hao Lee et al., 2020* представлені лише результати такого порівняння.

Подовжена PFS була у екземестану 25 мг (HR 0,91; 95% CI 0,77-1,07, SUCRA 0.51) та у летрозолу 0,5 мг (HR 0,90; 95% CI 0,70-1,17, SUCRA 0.51) в порівнянні з фулвестрантом 500 мг, дещо меншою PFS була у анастразолу 10 мг (HR 1,02; 95% CI 0,81-1,28, SUCRA 0.30), летрозолу 2,5 мг (HR 1,06; 95% CI 0,82-1,37, SUCRA 0.24) та анастразолу 1 мг (HR 1,09; 95% CI 0,97-1,23, SUCRA 0.16)

в порівнянні з фулвестрантом 500 мг, але без статистично значущої різниці.

Щодо коефіцієнту клінічної користі (CBR) серед доступних порівнянь фулвестрант 500 мг (SUCRA 0,40) виявився дещо кращою терапією за летрозол 2,5 мг (RR 0,98; 95% CI 0,66-1,43, $p=0,40$, SUCRA 0,40), екземестан 25 мг (RR 0,94; 95% CI 0,69-1,29, $p=0,34$, SUCRA 0,34), анастрозол 10 мг (RR 0,83; 95% CI 0,53-1,29, $p=0,24$, SUCRA 0,24) та анастрозол 1 мг (RR 0,83; 95% CI 0,66-1,05, $p=0,21$, SUCRA 0,24).

Щодо частоти об'єктивної відповіді (ORR) серед доступних порівнянь фулвестрант 500 мг (SUCRA 0,34) виявився дещо кращою терапією за анастрозол 1 мг (RR 0,86; 95% CI 0,54-1,37, $p=0,24$, SUCRA 0,24), екземестан 25 мг (RR 0,80; 95% CI 0,40-1,61, SUCRA 0,22) та менш ефективною за летрозол 2,5 мг (RR 1,33; 95% CI 0,71-2,50, $p=0,53$, SUCRA 0,53), без статистично значущої різниці.

Ризик виникнення побічних ефектів 3/4 ступеня був дещо меншим у екземестану 25 мг (RR 0,88; 95% CI 0,14-5,59, $p=0,75$, SUCRA 0,75) та більшим у анастрозолу 1 мг (RR 1,05; 95% CI 0,26-4,34, $p=0,68$, SUCRA 0,68) в порівнянні з фулвестрантом 500 мг (SUCRA 0,69).

Частота припинення лікування була дещо вищою у екземестану 25 мг (RR 1,96; 95% CI 0,61-6,36, $p=0,38$, SUCRA 0,38) та нижчою у летрозолу 2,5 мг (RR 0,61; 95% CI 0,20-2,03, $p=0,90$, SUCRA 0,90), летрозолу 0,5 мг (RR 0,74; 95% CI 0,22-2,03, $p=0,83$, SUCRA 0,83), анастрозолу 1 мг (RR 0,72; 95% CI 0,24-2,15, $p=0,85$, SUCRA 0,85) та анастрозолу 10 мг (RR 0,87; 95% CI 0,18-4,24, $p=0,74$, SUCRA 0,74) в порівнянні з фулвестрантом 500 мг (SUCRA 0,71).

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)¹⁶ була проведена оцінка методологічної якості публікації Cho-Nao Lee et al., 2020 та встановлена як прийнятна. PICO систематичного огляду зазначене, його зареєстровано в міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів (PROSPERO). Відсутня інформація, що критерії включення та виключення встановлені до проведення огляду та самі критерії детально не представлені. Пошук здійснено у більше ніж 2-х відповідних електронних джерелах із зазначенням дати. Пошук та відбір досліджень здійснило не менше ніж 2 особи, інформація про включені дослідження представлена щодо дизайну, лікування, кількості пацієнтів, HR-статусу, наявності вісцеральних метастазів, PFS та попереднього лікування. Інформація про виключені дослідження не представлена. Зазначено, що якість вибраних досліджень оцінювали 2 незалежні рецензенти за допомогою методології та категорій, описаних у Довіднику Кокранівської співпраці, але оцінка не представлена. Застосовані припущення для окремих досліджень – схожість, однорідність і транзитивність. Ці елементи є умовою мережевого мета-аналізу, проте, в той же час, припущення можуть служити елементом формування певних відхилень (відмінностей) від реальних даних. Для клінічних досліджень метод рангування SUCRA потребує дуже уважного клінічного підходу в оцінці результатів. Він не дозволяє оцінити випадкові ефекти, не пов'язані з лікуванням (обмежені можливості). Рангування не визначає величину

¹⁶<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

ефекту в один ранг (значний ефект чи мінімальний можуть мати однакову кількісну рангову різницю. Разом з рангуванням автори одночасно використали цілком чіткі і універсальні критерії для узагальнення порівняльних оцінок за методами лікування у вигляді HR та RR.

Отже, за даними представленого систематичного огляду з мета-аналізом в публікації Cho-Hao Lee et al., 2020 у жінок у постменопаузі з HR+/HER2– поширеним або метастатичним раком молочної залози, у яких захворювання прогресувало після попередньої ендокринної терапії, фулвестрант у дозі 500 мг мав подібну ефективність за PFS, коефіцієнтом клінічної користі (CBR) та частотою об'єктивної відповіді (ORR) в порівнянні з інгібіторами ароматази. Ризик виникнення побічних реакцій 3/4 ступеня та частота припинення лікування мають певну варіабельність результатів за зниженням чи перевищенням ризиків вказаних подій для окремих порівнянь, проте дані оцінки є статистично незначущі, що свідчить про подібність результатів. Результати щодо загальної виживаності не представлені у публікації Cho-Hao Lee et al., 2020.

Щодо **загальної виживаності** уповноваженим органом під час пошуку був знайдений абстракт мережевого мета-аналізу, представлений у публікації C.Telford et al., 2016¹⁷, що порівнював загальну виживаність при застосуванні фулвестранту в дозі 500 мг з альтернативним лікуванням прогресуючого ER-позитивного РМЗ після неефективності ендокринної терапії. Проте, проведення оцінки та представлення результатів не можливе, у зв'язку з платним доступом до повнотекстової публікації. Це є обмеженням державної ОМТ за скороченою процедурою, оскільки Порядком передбачений порівняльний аналіз ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет медичної технології на основі відкритої інформації.

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

Відповідно до п. 7 Порядку, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

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

Відповідно до п. 7 Порядку, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні на основі відкритої інформації.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом був проведений аналіз впливу на показники бюджету у

¹⁷ Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy / Claire Telford, Nick Jones, Christopher Livings, Sarah Batson // Clin Breast Cancer. 2016 Jun;16(3):188-95. doi: 10.1016/j.clbc.2016.02.007. Epub 2016 Feb 11, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26971303/>.

частині розрахунку витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Метою аналізу є оцінка впливу на показники бюджету включення лікарського засобу фулвестрант до Національного переліку для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії.

Метод аналізу впливу на показники бюджету включає розрахунок додаткових витрат на фулвестрант порівняно з інгібіторами ароматази, а саме екземестаном, летрозолом та анастрозолом, з перспективи державного платника з часовим горизонтом в один рік. Аналіз було проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби та визначеної популяції відповідно до даних, що були надані у зверненні МОЗ України, а саме додатках до листів МОЗ України від 15.08.2022 № 24-04/18553/2-22 та від 19.08.2022 № 1032/6.1-22, а також даних з електронної системи публічних закупівель Prozorro. Результати аналізу витрат на один день та на річний курс застосування фулвестранту та інгібіторів ароматази на одного пацієнта представлено у таблиці 1. Заявлена кількість пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози (ER+, HER2-) та потребують лікування заявленим лікарським засобом становить 6879 осіб.

Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 1. Аналіз витрат на один день та на річний курс лікування фулвестрантом, екземестаном, летрозолом та анастрозолом на одного пацієнта

Параметр	Фулвестрант	Екземестан	Летрозол	Анастрозол
Склад діючих речовин	1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг	1 таблетка містить: екземестану 25 мг	1 таблетка містить летрозолу 2,5 мг	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 мг анастрозолу
Форма випуску та дозування	розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 1 попередньо заповненому шприцу з контролем першого відкриття в картонній коробці з безпечною голкою (BD SafetyGlide) або по 2 попередньо заповнені шприци з контролем першого відкриття в картонній коробці з двома безпечними голками (BD SafetyGlide)	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг; по 10 таблеток у блістері; по 3 або по 10 блістерів у пачці з картону	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 або по 10 блістерів у пачці з картону	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг по 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці

Фулвестрант для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії, 31.10.2022

Схема застосування	Рекомендована доза становить 500 мг з інтервалом 1 місяць, через 2 тижні після першої ін'єкції вводиться додаткова доза 500 мг.	Рекомендована доза становить 1 таблетку 25 мг щоденно після їди.	Рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу.	Рекомендована доза для дорослих, включаючи жінок літнього віку, становить 1 таблетку (1 мг) 1 раз на добу.
Кількість введень (застосувань) в рік	12 (основний курс) + 1 (додаткова доза)	365 (щоденно)	365 (щоденно)	365 (щоденно)
Ціна за одиницю лікарської форми (ОЛФ), грн*	1 585,30	5,39	1,26	16,36
Кількість ОЛФ на добу	2	1	1	1
Витрати на добову дозу, грн	3 170,60	5,39	1,26	16,36
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	41 217,80	1 967,72	459,90	5 969,58

* ціни за одиницю лікарської форми, що були використані в аналізі витрат, розраховані відповідно до даних з електронної системи публічних закупівель Prozorro

За даними Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022 задекларована оптово-відпускна ціна на фулвестрант (ТН ФУЛВЕСТРАНТ-ВІСТА, № 2) становить 6 300,00 грн за упаковку та затверджена наказом МОЗ України від 14.06.2021 № 1190. За даними електронної системи публічних закупівель Prozorro вартість одиниці лікарської форми фулвестранту¹⁸ (1 попередньо заповнений шприц) становить 1 585,30 грн, екземестану¹⁹ (1 таблетка) – 5,39 грн, летрозолу²⁰ (1 таблетка) – 1,26 грн, анастрозолу²¹ (1 таблетка) – 16,36 грн.

Результати аналізу впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік представлено у таблиці 2 відповідно до даних, що були надані у

¹⁸ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Фулвестрант 250 мг), замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 30.08.2022 №09/270-08/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-08-08-005542-a>

¹⁹ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Екземестан 25 мг, Даптоміцин 350 мг), замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 28.06.2022 №09/174-06/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-05-000953-a>

²⁰ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Летрозол 2,5 мг; Рентгенконтрастна йодовмісна речовина 50 мл (320 мг йоду/мл)), замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 24.06.2022 №09/150-06/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-06-007482-a>

²¹ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Анастрозол 1 мг; Бікалутамід 50 мг; Гемцитабін 200 мг; Капецитабін 500 мг), замовник – КП «Криворізький онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», договір про закупівлю від 31.03.2022 №51-2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-03-31-000130-c>

зверненні МОЗ. Зокрема, у розрахунках кількості пацієнтів, що потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, були використані наступні дані. Відповідно до даних останнього бюлетеня Національного канцер-реєстру²², кількість нових випадків захворювання серед жінок становить 12 736 випадків. Частка жінок з HR(+)/HER2(-) субтипом РМЗ становить 73% відповідно до даних Американської онкологічної спілки²³. Частка пацієнтів, що померли протягом першої лінії терапії, а саме під час застосування палбоциклібу та інгібітора ароматази (фулвестранту), становить 25,6% відповідно до ретроспективного дослідження, що базувався на даних системи охорони здоров'я США²⁴. Таким чином, орієнтовна кількість пацієнтів, що була використана в аналізі впливу на показники бюджету становить 6 917 осіб.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні фулвестранту порівняно з інгібіторами ароматази

Показник	Значення
Кількість пацієнтів, осіб	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 19.08.2022 № 1032/6.1-22)	6 917
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, які застосовують поточну терапію (екземестан, або летрозол, або анастрозол)	6 917
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (фулвестрант)	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які застосовують поточну терапію (екземестан, або летрозол, або анастрозол)	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (фулвестрант)	6 917
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 2 – витрати на лікування заявленим лікарським засобом (фулвестрант)	285 103 522,60
Сценарій 1 – витрати на застосування поточної лінії терапії (екземестан)	13 610 684,66
Сценарій 1 – витрати на застосування поточної лінії терапії (летрозол)	3 181 128,30

²² http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/mol.pdf

²³ <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>

²⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8871271/pdf/curroncol-29-00089.pdf>

Сценарій 1 – витрати на застосування поточної лінії терапії (анастрозол)	41 291 550,28
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу фулвестрант порівняно з екземестаном	271 492 837,95
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу фулвестрант порівняно з летрозолом	281 922 394,30
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу фулвестрант порівняно з анастрозолом	243 811 972,33

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні вказують на те, що витрати на річний курс лікування цільової популяції фулвестрантом становлять 285 103 522,60 грн та перевищують аналогічні витрати на екземестан, летрозол та анастрозол, які, в свою чергу, становлять 13 610 684,66 грн, 3 181 128,30 грн та 41 291 550,28 грн відповідно. Додатковий вплив на бюджет внаслідок закупівлі лікарського засобу фулвестрант становитиме 271 492 837,95 грн при порівнянні з екземестаном, 281 922 394,30 грн при порівнянні з летрозолом та 243 811 972,33 грн при порівнянні з анастрозолом.

Потенційний додатковий вплив на показники бюджету було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Таким чином, було встановлено, що закупівля фулвестранту матиме великий вплив на бюджет порівняно з інгібіторами ароматази та перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у 1,62 рази.

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

Відповідно до п. 7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

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 (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Станом на 31.10.2022 відповідно до звернення МОЗ України проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу фулвестрант для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії відповідно до підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

Фулвестрант включено до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30.06.2015 № 396 та до чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011.

За результатами аналізу міжнародних третинних джерел доказових даних були знайдені рекомендації щодо лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі. Послідовну гормональну терапію слід пропонувати пацієнтам із HR-позитивним РМЗ, що є ендокринно чутливим, за винятком випадків швидкого прогресування з дисфункцією органів; ніякого конкретного порядку лікарських засобів не рекомендується. При призначенні фулвестранту його слід вводити в дозі 500 мг і за схемою навантаження: початок лікування, день 15, день 28, потім 1 раз на місяць (рекомендації Американського товариства клінічної онкології, 2016 та оновлені рекомендації Американського товариства клінічної онкології, 2021).

Друга лінія терапії буде залежати від того, який лікарський засіб був використаний у якості першої лінії терапії: інгібітор ароматази кращий за прогестин і подібний до фулвестранту 250 мг; у другій лінії фулвестрант 500 мг кращий, ніж фулвестрант 250 мг (Іспанське товариства медичної онкології щодо поширеного та рецидивуючого раку молочної залози, 2018). Оптимальна послідовність ендокринної терапії невідома, для жінок у постменопаузі інгібітор ароматази та фулвестрант можуть бути варіантами як першої так і другої лінії (5-е міжнародне узгоджене керівництво ESO-ESMO для поширеного раку молочної залози, 2020).

Інгібітори ароматази, тамоксифен, фулвестрант, як і їх комбінації з інгібіторами циклінзалежної кінази CDK4/6 або інгібіторами мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR) є доступними варіантами другої лінії терапії

поширеного РМЗ (Клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів із метастатичним раком молочної залози, 2021). За даними Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі «Рак молочної залози» (Version 4.2022) комбінація фулвестранту з інгібітором CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб, рибоцикліб), якщо інгібітор CDK4/6 раніше не застосовувався є одним з варіантів другої лінії терапії ER-позитивного HER2-негативного РМЗ.

За даними систематичного огляду з мета-аналізом прийнятної методологічної якості в публікації Cho-Hao Lee et al., 2020 у жінок у постменопаузі з HR+/HER2– поширеним або метастатичним раком молочної залози, у яких захворювання прогресувало після попередньої ендокринної терапії подовжена PFS була у екземестану 25 мг (HR 0,91; 95% CI 0,77-1,07, SUCRA 0.51) та у летрозолу 0,5 мг (HR 0,90; 95% CI 0,70-1,17, SUCRA 0.51) в порівнянні з фулвестрантом 500 мг, дещо меншою PFS була у анастрозолу 10 мг (HR 1,02; 95% CI 0,81-1,28, SUCRA 0.30), летрозолу 2,5 мг (HR 1,06; 95% CI 0,82-1,37, SUCRA 0.24) та анастрозолу 1 мг (HR 1,09; 95% CI 0,97-1,23, SUCRA 0.16) в порівнянні з фулвестрантом 500 мг, але без статистично значущої різниці. Фулвестрант у дозі 500 мг мав подібну ефективність за коефіцієнтом клінічної користі (CBR) та частотою об'єктивної відповіді (ORR) в порівнянні з інгібіторами ароматази. Ризик виникнення побічних реакцій 3/4 ступеня був дещо меншим у екземестану 25 мг (RR 0,88; 95% CI 0,14-5,59, $p=0,75$, SUCRA 0,75) та більшим у анастрозолу 1 мг (RR 1,05; 95% CI 0,26-4,34, $p=0,68$, SUCRA 0,68) в порівнянні з фулвестрантом 500 мг (SUCRA 0,69). Частота припинення лікування була дещо вищою у екземестану 25 мг (RR 1,96; 95% CI 0,61-6,36, $p=0,38$, SUCRA 0,38) та нижчою у летрозолу 2,5 мг (RR 0,61; 95% CI 0,20-2,03, $p=0,90$, SUCRA 0,90), летрозолу 0,5 мг (RR 0,74; 95% CI 0,22-2,03, $p=0,83$, SUCRA 0,83), анастрозолу 1 мг (RR 0,72; 95% CI 0,24-2,15, $p=0,85$, SUCRA 0,85) та анастрозолу 10 мг (RR 0,87; 95% CI 0,18-4,24, $p=0,74$, SUCRA 0,74) в порівнянні з фулвестрантом 500 мг (SUCRA 0,71). В якості методичного підходу до вибору і рангування кращих методів лікування автори обрали методику рангування і її візуалізацію на основі оцінки площі під кривою кумулятивного рангування (SUCRA - surface under cumulative ranking curve). Чим більше значення SUCRA (тобто ближче до 1), тим кращий ранг втручання. Результати щодо загальної виживаності не представлені у публікації Cho-Hao Lee et al., 2020.

Щодо **загальної виживаності** уповноваженим органом під час пошуку був знайдений абстракт мережевий мета-аналіз, представлений у публікації C.Telford et al., 2016, що порівнював загальну виживаність при застосуванні фулвестранту в дозі 500 мг з альтернативним лікуванням прогресуючого ER-позитивним РМЗ після неефективності ендокринної терапії. Проте, проведення оцінки та представлення результатів не можливе, у зв'язку з платним доступом до повнотекстової публікації. Це є обмеженням державної ОМТ за скороченою процедурою, оскільки Порядком передбачений порівняльний аналіз ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет медичної технології на основі відкритої інформації.

Результати аналізу впливу на показники бюджету в Україні свідчать про те, що річні витрати на закупівлю фулвестранту на одного пацієнта за останньою актуальною закупівельною ціною за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (1 585,30 грн за один попередньо наповнений шприц) становлять 41 217,80 грн, на екземестан – 1 967,72 грн, на летрозол – 459,90 грн та на анастрозол – 5 969,58 грн. Додаткові витрати для лікування загальної кількості пацієнтів, що потребуватимуть застосування фулвестранту, а саме 6 917 осіб, становитимуть 271 492 837,95 грн порівняно з екземестаном, 281 922 394,30 грн порівняно з летрозолом та 243 811 972,33 грн порівняно з анастрозолом.

Потенційний вплив на показники бюджету було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Таким чином, було встановлено, що закупівля фулвестранту матиме великий вплив на бюджет порівняно з інгібіторами ароматази та перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Таким чином, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу фулвестрант до Національного переліку основних лікарських засобів як опції вибору для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування фулвестранту як варіанта другої лінії терапії у пацієнок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози (Іспанського товариства медичної онкології щодо поширеного та рецидивуючого раку молочної залози 2018 року, 5-е міжнародне узгоджене керівництво ESO-ESMO для поширеного раку молочної залози 2020 року, клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів із метастатичним раком молочної залози 2021 року);

- результати порівняльної клінічної ефективності і безпеки (фулвестрант 500 мг порівняно з інгібіторами ароматази має подібну клінічну ефективність за такими кінцевими точками як виживаність без прогресування, коефіцієнт клінічної користі та частота об'єктивної відповіді; ризик виникнення побічних реакцій $\frac{3}{4}$ ступеня та частота припинення лікування мають певну варіабельність результатів за зниженням чи перевищенням ризиків вказаних подій для окремих порівнянь, проте дані оцінки є статистично незначущими, що свідчить про подібність результатів). У відкритому доступі відсутні дані щодо загальної виживаності при застосуванні фулвестранту в дозі 500 мг порівняно з

інгібіторами ароматази прогресуючого ER-позитивним РМЗ після неефективності попередньої ендокринної терапії;

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (великий вплив на бюджет (перевищує 100 млн грн); додаткові витрати на фулвестрант для лікування популяції з 6 917 осіб становитимуть: 271 492 837,95 грн порівняно з екземестаном, 281 922 394,30 грн порівняно з летрозолом та 243 811 972,33 грн порівняно з анастрозолом (за цінами електронної системи публічних закупівель Prozorro); витрати на закупівлю фулвестранту перевищують порогове значення ступеня фінансової доступності у 1,62 рази (на 109 103 522,60 грн) за закупівельними цінами з електронної системи публічних закупівель Prozorro, з метою раціонального використання бюджетних коштів необхідним є зниження ціни на фулвестрант з метою зрівняння витрат на застосування фулвестранту та лікарських засобів порівняння (екземестан, летрозол, анастрозол) з огляду на їх подібну клінічну ефективність та безпеку);

- орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування фулвестрантом або інгібіторами ароматази - 6 917 осіб (лікарський засіб фулвестрант включений до номенклатури за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”, як і летрозол та екземестан (постанова Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216); всі інгібітори ароматази (летрозол, анастрозол та екземестан) включені до Національного переліку основних лікарських засобів (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431));

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) РМЗ спричинив втрату 242124 років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY). Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році поширеність РМЗ становила 174784 особи, захворюваність - 17869 осіб, смертність - 8560 осіб);

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 26 липня 2019 року № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» визначено, що одним з пріоритетних напрямів є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема, онкологічних захворювань); злоякісне новоутворення молочної залози (C50) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216);

- наявність генеричних лікарських засобів на ринку України для фулвестранту, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 5 мл.

Враховуючи вищевикладене, можливість включення лікарського засобу фулвестрант (розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл) до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами у жінок у постменопаузі у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії можливе з урахуванням необхідності зниження витрат на фулвестрант до співставного з компараторами рівня, а також з метою не перевищення рекомендованого порогового значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн, при оцінці впливу на бюджет для заявленої когорти пацієнтів з часовим горизонтом в один рік. Зазначаємо, що до Національного переліку вже включені інгібітори ароматази, що мають подібну з фулвестрантом клінічну ефективність та безпеку, а їх вплив на бюджет є незначним (екземестан, летрозол) або середнім (анастрозол). Тому, при розгляді питання забезпечення пацієнтів з раком молочної залози фулвестрантом доцільно врахувати ступінь покриття заявленої потреби як на рівні централізованих закупівель (фулвестрантом, летрозолом та екземестаном), так і на рівні регіональних закупівель (інгібіторами ароматази - летрозол, анастрозол та екземестан).

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.