



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: еверолімус

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 актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 28.10.2022.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу еверолімус, таблетки 10 мг, за показанням для лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування, була проведена за зверненням МОЗ України з підстави, зазначеної у підпункті 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 20.09.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

АФІНІТОР, таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Виробник – Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія.

Заявник – Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

АФІНІТОР, таблетки по 10 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Виробник – Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія.

Заявник – Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

АФІНІТОР, таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Виробник – Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія.

Заявник – Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА, таблетки по 2,5 мг по 5 таблеток у блістері, по 6 блістерів в картонній коробці.

Виробник – Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія; Сінтон Чилі Лтда., Чилі.

Заявник – Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА, таблетки по 5 мг по 5 таблеток у блістері, по 6 блістерів в картонній коробці.

Виробник – Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія; Сінтон Чилі Лтда., Чилі.

Заявник – Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА, таблетки по 10 мг, по 5 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці.

Виробник – Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія; Сінтон Чилі Лтда., Чилі.

Заявник – Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

АФІНІТОР, ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Everolimus

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

АФІНІТОР:

діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг еверолімусу;

допоміжні речовини: лактоза безводна, кросповідон, гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, бутилгідрокситолуол (Е 321).

ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА:

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг еверолімусу;

допоміжні речовини: бутилгідрокситолуол (Е 321), гіпромелоза, лактоза безводна, лактоза, моногідрат, кросповідон, магнію стеарат.

5) форма випуску:

АФІНІТОР:

- таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці;

- таблетки по 10 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці;

- таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА:

- таблетки по 2,5 мг по 5 таблеток у блістері, по 6 блістерів в картонній коробці.

- таблетки по 5 мг по 5 таблеток у блістері, по 6 блістерів в картонній коробці.

- таблетки по 10 мг, по 5 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці.

б) спосіб застосування лікарського засобу (відповідно до інструкцій до медичного застосування ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА та АФІНІТОР):

Лікування еверолімусом слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протиракової терапії, з метою проведення необхідного клінічного моніторингу застосування лікарського засобу.

Рекомендована доза еверолімусу становить 10 мг 1 раз на добу перорально в один і той самий час незалежно від вживання їжі.

Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності. Якщо прийом лікарського засобу пропущено, не слід застосовувати додаткову дозу, але необхідно прийняти звичайну призначену наступну дозу.

Коригування доз у зв'язку з виникненням побічних реакцій. Для усунення тяжких побічних реакцій та/або при підозрі на непереносимість може бути потрібна зміна дозування. Дозу еверолімусу можна зменшити або тимчасово відмінити лікарський засіб. При небажаних реакціях 1 ступеня у корекції доз зазвичай немає потреби. Якщо потрібне зменшення дози, то пропонується доза 5 мг на добу, але не менше.

Порушення функції печінки:

- легкі порушення функції печінки (клас А за Чайлдом-П'ю): рекомендована доза становить 7,5 мг на добу.

- порушення функції печінки середньої тяжкості (клас В за Чайлдом-П'ю): рекомендована доза становить 5 мг на добу.

- тяжкі порушення функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю): рекомендовано застосовувати еверолімус лише тоді, коли очікувана користь перевищує ризик. У такому разі доза повинна становити не більше 2,5 мг на добу.

Слід проводити корекцію дози у разі змін характеристик функції печінки (за шкалою Чайлда-П'ю) у пацієнта протягом лікування.

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

АФІНІТОР, реєстраційне посвідчення № UA/11439/01/01, термін дії необмежений з 18.08.2021².

АФІНІТОР, реєстраційне посвідчення № UA/11439/01/02, термін дії необмежений з 18.08.2021³.

АФІНІТОР, реєстраційне посвідчення № UA/11439/01/03, термін дії необмежений з 18.08.2021⁴.

ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА, реєстраційне посвідчення № UA/17149/01/03, термін дії з 02.01.2019 по 02.01.2024⁵.

ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА, реєстраційне посвідчення № UA/17149/01/02, термін дії з 02.01.2019 по 02.01.2024⁶.

ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА, реєстраційне посвідчення № UA/17149/01/01, термін дії з 02.01.2019 по 02.01.2024⁷.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код ATX L01X E10.

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 передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ визначеним показанням для подальшого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні (відповідно до інструкцій до медичного застосування ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА та АФІНІТОР):

- лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.

² <http://www.drlz.com.ua>

³ <http://www.drlz.com.ua>

⁴ <http://www.drlz.com.ua>

⁵ <http://www.drlz.com.ua>

⁶ <http://www.drlz.com.ua>

⁷ <http://www.drlz.com.ua>

- лікування пацієнтів із нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).

- лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.

- лікування пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень. Для лікування неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих (ступеня 1 або ступеня 2) нефункціонуючих нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або легень у дорослих із прогресивним захворюванням.

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 державну ОМТ за скороченою процедурою необхідно провести для лікарського засобу еверолімус на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також 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.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки” профілактика, діагностика та лікування онкологічних захворювань входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточний рік.

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)

Злоякісні новоутворення молочної залози посідають перше місце у структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення в Україні, дана патологія у чоловіків зустрічається рідко⁸.

За даними ВООЗ⁹ у 2020 році у всьому світі було діагностовано 2,3 мільйони жінок з раком молочної залози (далі - РМЗ) та 685 000 смертей. Станом на кінець 2020 року було 7,8 мільйонів жінок, у яких за останні 5 років був діагностований рак молочної залози, що робить його найпоширенішим видом раку у світі. Показник кількості років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY), у жінок з раком молочної залози у всьому світі більше, ніж при будь-якому іншому типі раку. Рак молочної залози зустрічається в

⁸ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpmd_rmz.pdf

⁹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

кожній країні світу у жінок у будь-якому віці після статевого дозрівання, але з більшою частотою в більш пізньому віці.

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) у 2019 році за показником роки життя, скоригованих за непрацездатністю (DALY) в Україні РМЗ спричинив втрату 242 124 років життя (24 позиція за даним показником серед усіх захворювань), поширеність - 174 784 особи (110 позиція), захворюваність - 17 869 осіб (122 позиція), смертність - 8 560 осіб (13 позиція).

Відповідно до інформації, наданої в додатках до листа МОЗ від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22, за даними Національного Канцер-реєстру¹⁰ у 2020 році в Україні було зареєстровано 12 736 випадків РМЗ. За даними Американської асоціації раку (2019 р.) близько 73% всіх випадків РМЗ є гормон-рецептор-позитивними (далі - HR-позитивними) та HER2-негативними¹¹. Тобто близько 9 297 пацієнток є кандидатами на першу лінію терапії.

Згідно джерел¹², смертність протягом першої лінії терапії становить 26%. Відповідно, до другої лінії ендокринної терапії (далі - ЕТ) можуть перейти 6 879 пацієнток.

Близько 30% пацієнток від цієї кількості потенційно можуть отримувати терапію еверолімусом (з поміж інших терапевтичних опцій), це становитиме 2 293 пацієнтки.

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

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України:

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 МОЗ України від 30.06.2015 № 396¹³. Спеціальне лікування РМЗ полягає у застосуванні хірургічної, хіміо-, та променевої терапії у різних комбінаціях, залежно від стану пацієнтки, морфології пухлини та стадії захворювання. Лікарський засіб еверолімус 10 мг включений до даного протоколу у комбінації з екземестаном 25 мг перорально щоденно до прогресування хвороби або вираженої токсичності.

Лікарський засіб еверолімус не включений до **чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011¹⁴).

¹⁰ http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/mol.pdf

¹¹ <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>

¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35200588/>

¹³ <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-molochnoyi-zalozy/>

¹⁴ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

Лікарський засіб еверолімус включено до **22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року**¹⁵ за показанням субependимальна гігантоклітинна астроцитом.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак молочної залози, Версія 4.2022 (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 4.2022 – June 21, 2022 – Breast Cancer)¹⁶.

Системна терапія при ER- та/або PR-позитивному рецидивуючому неоперабельному (місцевому або поширеному) або стадії IV (M1) РМЗ.

Рекомендовані режими **першої лінії терапії** при HER2-негативному РМЗ у постменопаузному періоді:

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

Рекомендовані режими **другої та наступних ліній терапії** при HER2-негативному РМЗ у постменопаузному періоді:

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

Інші режими **першої та наступних ліній терапії** при HER2-негативному РМЗ у постменопаузному періоді:

- селективні антагоністи естрогенових рецепторів (ЕР): фулвестрант;
- нестероїдні інгібітори ароматази: анастрозол, летрозол;
- селективні модулятори ЕР: тамоксифен;
- стероїдні інгібітори ароматази: екземестан.

2. Клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології 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)¹⁷.

Перша лінія терапії:

- Інгібітор CDK4/6 у поєднанні з ЕТ є стандартною терапією першої лінії для пацієнтів з ER-позитивним, HER2-негативним метастатичним РМЗ, оскільки дана комбінація пов'язана із значним покращенням PFS та OS, а також збереженням або покращенням якості життя (I,A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3-5).

¹⁵ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

¹⁷ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)

- Тільки ЕТ у першій лінії терапії слід призначати невеликій групі пацієнтів із супутніми захворюваннями або стан здоров'я, що виключає використання комбінацій з інгібіторами CDK4/6.

Друга лінія терапії:

- Вибір терапії другої лінії (хіміотерапія або подальше лікування на основі ЕТ) має ґрунтуватися на прогресуванні, поширеності захворювання та функції органів, а також враховувати відповідний профіль токсичності лікарських засобів.

- Фулвестрант/алпелізіб є варіантом лікування для пацієнтів з мутацією PIK3CA (в екзонах 7, 9 або 20), з попереднім лікуванням інгібіторами ароматази (+/- інгібітор CDK4/6) і відповідними рівнями HbA1c (I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2; оцінка ESCAT: I-A).

- Еверолімус/екземестан є альтернативним режимом, оскільки він значно подовжує PFS (I,B; Оцінка ESMO-MCBS v1.1:2). Тамоксифен або фулвестрант також можна поєднувати з еверолімусом (II, B). При застосуванні еверолімусу необхідно проводити профілактику стоматиту.

- Принаймні дві лінії ЕТ є кращими перед переходом до хіміотерапії. У пацієнтів із неминучою органною недостатністю хіміотерапія є кращим варіантом.

3. Міжнародні консенсусні рекомендації Європейської школи онкології та Європейського товариства медичної онкології: поширений рак молочної залози, 2021 (5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5), 2021)¹⁸.

Дана публікація підсумовує рекомендації, спільно розроблені ESO та ESMO, за результатами 5-тої Міжнародної консенсусної конференції з поширеного раку молочної залози. Для кожної рекомендації визначено рівень доказовості/ступінь рекомендації та відсоток досягнутого консенсусу. Для нових терапій/показань, схвалених Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) після останніх рекомендацій щодо лікування РМЗ, було проведено оцінку за шкалою величини клінічної користі Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) версії 1.1.

ER-позитивний/HER2-негативний поширений РМЗ:

- Лікарський засіб першої лінії залежить від типу та тривалості ад'ювантної гормональної терапії, а також від часу, що минув після закінчення ад'ювантної гормональної терапії; для жінок у постменопаузному періоді це може бути інгібітор ароматази, тамоксифен або фулвестрант (I/A, консенсус 84%).

- Інгібітор CDK4/6 у поєднанні з ЕТ) є стандартом лікування пацієнтів з ER-позитивним/HER2-негативним поширеним РМЗ. Інгібітор CDK4/6 можна комбінувати з інгібітором ароматази або з фулвестрантом, при вперше виявленому або рецидивуючому поширеному РМЗ, у першій або другій лінії та у випадках первинної або вторинної резистентності. Дана рекомендація

¹⁸ [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)42460-3/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)42460-3/fulltext)

стосується жінок у постменопаузі, жінок у пременопаузі в комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ) і чоловіків, переважно в комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (I/A консенсус 97%).

- Залишається незрозумілим, чи бажано призначати інгібітори CDK4/6 у першій чи другій лінії лікування. Однак більшість учасників дискусії віддали перевагу застосування інгібітору CDK4/6 при першій лінії терапії для більшості своїх пацієнтів (експертна думка, консенсус 100%).

- Додавання еверолімусу до інгібітору ароматази є дійсним варіантом для деяких пацієнтів, включаючи жінок у постменопаузний період, які раніше отримували або не отримували ЕТ (у випадку якщо інгібітори CDK4/6 недоступні) оскільки це значно подовжує PFS, хоча й без доказів користі для OS (ESMO-MCBS версії 1.1: 2 бали).

Рішення про лікування має враховувати токсичність, пов'язану з цією комбінацією, відсутність статистично значущої користі для OS, вартість і доступність (I/B, консенсус 88%).

- Тамоксифен або фулвестрант також можна комбінувати з еверолімусом (I/B, консенсус 80%).

- Потрібна адекватна профілактика, ретельний моніторинг і проактивне лікування побічних явищ, особливо у літніх пацієнтів, які отримували лікування еверолімусом, у зв'язку з підвищенням частоти смертей від токсичних захворювань, про які повідомлялося в дослідженні BOLERO-2 (I/B, консенсус 97%)

- Еверолімус та інгібітори CDK4/6 не слід застосовувати після прогресування захворювання, не в рамках клінічного дослідження (не визначено/Е, консенсус 74%)

- Оптимальна послідовність ЕТ невідома. Це залежить від того, які лікарські засоби використовувалися раніше, від тривалості відповіді, тягара захворювання, уподобань пацієнтів і доступності лікування. Доступні варіанти для першої та другої лінії включають: інгібітор ароматази/фулвестрант + інгібітор CDK4/6, інгібітор ароматази/тамоксифен/фулвестрант + еверолімус, фулвестрант + алпелісиб (для пухлин з мутацією PIK3CA), інгібітор ароматази, тамоксифен, фулвестрант. Це стосується жінок у період пременопаузи та перименопаузи, чоловіків (бажано у комбінації з агоністом ЛГРГ) і жінок у період постменопаузи (I/A, консенсус 100%).

4. Ендокринна та таргетна терапія при HR-позитивному, HER2 – негативному метастатичному раку молочної залози: оновлення рекомендацій Американського товариства клінічної онкології, 2021 р. (Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update, 2021)¹⁹.

Алгоритм ЕТ та таргетної терапії для HR-позитивного, HER2-негативного поширеного або метастатичного РМЗ в постменопаузний період:

¹⁹ <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01392>

Перша лінія терапії:

- 1) фулвестрант + інгібітор CDK 4/6 (попередньо пройдено ад'юванту терапію інгібітором ароматази);
- 2) інгібітор ароматази + інгібітор CDK 4/6.

Друга лінія терапії:

- 1) тамоксифен, інгібітор ароматази або фулвестрант +/- еверолімус (немає мутації PIK3CA; перша лінія включала фулвестрант + інгібітор CDK 4/6)
- 2) фулвестрант +/- еверолімус (немає мутації PIK3CA; перша лінія включала інгібітор ароматази + інгібітор CDK 4/6).

5. Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології щодо поширеного та рецидивуючого РМЗ, 2018 (SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer, 2018)²⁰.

ЕТ поширеного HR-позитивного/HER2-негативного РМЗ у жінок у постменопаузному періоді.

Друга лінія терапії залежатиме від того, який препарат використовувався у першій лінії терапії.

Інгібітор ароматази є кращим варіантом лікування за прогестин і подібним до фулвестранту 250 мг. У другій лінії фулвестрант у дозі 500 мг краще, ніж у дозі 250 мг.

Для тих 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 скромні додаткові клінічні переваги, що свідчить про часткову неперехресну резистентність між класами інгібіторів. Однак за цих обставин показники відповіді на другий інгібітор ароматази загалом є низькими.

Комбінація інгібіторів CDK4/6+фулвестранту виявилася кращою (із збільшенням PFS), ніж монотерапія фулвестрантом у пацієнтів, які попередньо не отримували інгібіторів CDK4/6, після попередньої терапії інгібіторами ароматази, що призвела до прогресування.

Комбінація інгібітора mTOR еверолімусу з ЕТ (екземестаном у дослідженні фази III, а також з тамоксифеном і фулвестрантом у дослідженнях фази II) призводить до збільшення PFS порівняно з лише ЕТ, але з гіршою переносимістю у пацієнтів після попередньої терапії інгібіторами ароматази, що призвела до прогресування.

У додатках до листа уточнення МОЗ України від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22 для проведення державної ОМТ ЛЗ еверолімус зазначено, що компаратором є екземестан.

Уповноваженим органом проведено верифікаційний аналіз та встановлено, що лікарський засіб екземестан включено до чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011²¹), уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617924/>

²¹ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

(спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози”, затвердженого наказом МОЗ України від 30.06.2015 № 396²²), до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого Постановою КМУ від 23.12.2021 № 1431²³, Номенклатури лікарських засобів за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”, затвердженої наказом МОЗ України від 11.08.2021²⁴. Відповідно до даних третинних джерел (NCCN, 2022 р., ESO-ESMO, 2021 р., ASCO, 2021 р., SEOM 2018 р.) монотерапія екземестаном може застосовуватись у другій лінії терапії після неефективності нестероїдних інгібіторів ароматази при HR/ER-позитивному, HER2-негативному РМЗ у жінок у постменопаузному періоді. Тому вибір компаратора є прийнятним.

Уповноваженим органом з державної ОМТ здійснено пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки еверолімусу у комбінації з екземестаном та монотерапії екземестаном для лікування прогресуючого HR-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку еверолімусу у комбінації з екземестаном порівняно з монотерапією екземестаном для лікування прогресуючого HR-позитивного, HER2–негативного РМЗ у жінок у постменопаузному періоді після попередньої терапії нестероїдними інгібіторами ароматази, що призвела до рецидиву або прогресування.

Досліджувана популяція – пацієнти жіночої статі у постменопаузному періоді з прогресуючим HR-позитивним, HER2–негативним РМЗ після попередньої терапії нестероїдними інгібіторами ароматази, що призвела до рецидиву або прогресування.

Досліджуваний лікарський засіб – еверолімус 10 мг у комбінації з екземестаном 25 мг.

Компаратор – екземестан 25 мг.

Основні досліджувані результати – виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS), побічні реакції (ПР).

Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки еверолімусу у комбінації з екземестаном порівняно з монотерапією екземестаном для лікування прогресуючого HR-позитивного, HER2–негативного РМЗ у жінок у постменопаузному періоді після попередньої терапії

²² <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-molochnoyi-zalozy/>

²³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1431-2021-%D0%BF#Text>

²⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1723282-21#Text>

нестероїдними інгібіторами ароматази, що призвела до рецидиву або прогресування. **Критерії виключення:** рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** advanced breast cancer, breast cancer, HR positive, HER-2 negative, postmenopausal, everolimus and exemestane, exemestane. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

У результаті пошуку у відкритому доступі не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували ефективність та безпеку еверолімусу у комбінації з екземестаном порівняно з монотерапією екземестаном для лікування прогресуючого HR-позитивного, HER2–негативного РМЗ у жінок у постменопаузному періоді після попередньої терапії нестероїдними інгібіторами ароматази, що призвела до рецидиву або прогресування.

Для пошуку первинних джерел доказових даних (рандомізованих клінічних досліджень) за визначеним клінічним питанням були змінені критерії включення/виключення та фільтри, що застосовувались у пошуковій стратегії. За результатами проведеного пошуку у трьох базах даних було виявлено 110 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано 3 публікації:

- *Baselga J. et al., 2012* “Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer”²⁵;

- *Yardley D. et al., 2013* “Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis”²⁶;

- *Piccart M. et al., 2014* “Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2”²⁷.

Відібрані публікації містять результати одного багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого, подвійного-сліпого дослідження фази III (BOLERO-2), метою якого було оцінити ефективність і безпеку комбінації еверолімусу та екземестану порівняно з екземестаном та плацебо у пацієнтів із HR-позитивним раком молочної залози, резистентним до нестероїдних інгібіторів ароматази.

Критерії включення: жінки в постменопаузі з HR-позитивним, HER2–негативним поширеним РМЗ, захворювання яких було рефрактерним до попереднього прийому летрозолу або анастрозолу (рецидив під час або протягом 12 місяців після закінчення ад’ювантної терапії або прогресування протягом лікування або протягом 1 місяця після закінчення лікування поширеного захворювання); летрозол або анастрозол не обов’язково повинні бути останнім

²⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149876/>

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158787/>

²⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231953/>

лікуванням перед рандомізацією, але рецидив або прогресування під час отримання останньої системної терапії повинні бути задокументовані до рандомізації; інші попередні ендокринні методи лікування та режим хіміотерапії при лікуванні поширеного захворювання також допускаються; наявність принаймні одного вимірюваного ураження або літичного ураження кісток за відсутності вимірюваного захворювання; статус продуктивності Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 2 або менше; нормальне функціонування внутрішніх органів та системи крові. **Критерії виключення:** пацієнти, які мали метастази в мозок в анамнезі та попереднє лікування екземестаном або інгібіторами mTOR.

Первинною кінцевою точкою була PFS (час від дати рандомізації до дати першого задокументованого прогресування або смерті з будь-якої причини) на основі рентгенографічної оцінки місцевими дослідниками та за центральною оцінкою незалежного радіологічного комітету.

Вторинні кінцеві точки включали:

- OS, визначається як час від дати рандомізації до дати смерті з будь-якої причини;

- загальну частоту відповіді (overall response rate, ORR), визначається як частка пацієнтів, які досягли або повну (complete response, CR), або часткову відповідь (partial response, PR);

- частоту клінічної користі (clinical benefit rate, CBR), частка пацієнтів які досягли CR, PR або стабільного захворювання (stable disease, SD) тривалістю 24 тижні або довше;

- час до погіршення статусу ECOG;

- час до погіршення якості життя;

- безпека.

Рівні еверолімусу в крові та рівні екземестану в плазмі оцінювали через 4 тижні після рандомізації (як до, так і через 2 години після прийому ліків) у підгрупі з 80 пацієнтів. Рівні естрадіолу в плазмі оцінювали під час скринінгу або за 1 день до початку досліджуваної терапії та на 4 тижні для тих самих пацієнтів.

Якщо первинний аналіз PFS був статистично значущим, за даним результатом проводився аналіз підгруп за такими параметрами: чутливість до попередньої гормональної терапії; наявність вісцеральних метастазів; початковий статус за ECOG (0 проти 1-2); вихідні ураження лише кісток; вік (< 65 років і ≥ 65 років); расова приналежність (кавказька, азіатська та інша); регіон (Європа, Північна Америка, Азія та інші); попередня хіміотерапія (так проти ні); кількість попередніх терапій (1, 2 або ≥ 3); кількість залучених органів (1, 2 або ≥ 3); попереднє використання гормональної терапії, крім нестероїдних інгібіторів ароматази; PR статус.

Аналіз ефективності в підгрупах був суто дослідницьким і призначений для вивчення однорідності будь-яких ефектів лікування, виявлених у цілому. Для графічного зображення оцінок ефекту лікування в різних підгрупах створено діаграми forest plot (HR, 95% CI). Для аналізу підгруп не проводилась статистична оцінка (p-значення).

Статистичний аналіз. Первинний аналіз ефективності (PFS), заснований на оцінці дослідниками, був логарифмічним тестом. Загалом для остаточного аналізу було потрібно 528 випадків PFS; використовували метод двостороннього групового послідовного аналізу Лана-ДеМеца з межею типу О'Браєна-Флемінга. Дослідження мало попередньо визначений проміжний аналіз після спостереження приблизно 60% випадків PFS (кількість випадків становила 359). Кінцева дата аналізу OS встановлювалась після того, як було виявлено загалом 392 події OS. Аналіз ефективності базувався на основі даних всієї популяції пацієнтів, що мали намір лікуватись (intent-to-treat, ITT). Популяція безпеки складалась з усіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Всього у дослідження BOLERO-2 було включено 724 жінки у 189 центрах з 24 країн. Пацієнти були рандомізовані в період з червня 2009 року по січень 2011 року у співвідношенні 2:1 до груп еверолімус+екземестан (n=485) та екземестан+плацебо (n=239) відповідно. Еверолімус застосовувався у дозі 10 мг на день, екземестан – 25 мг на день. Лікування тривало до прогресування захворювання, розвитку неприйнятної токсичності або відкликання згоди. Протокол містив детальні вказівки щодо переривання лікування або зменшення дози еверолімусу та відповідно плацебо через побічні явища. У таких випадках було дозволено два зменшення дози еверолімусу або плацебо: початкове зниження до 5 мг на день і подальше зниження до 5 мг через день.

Базові характеристики включених пацієнтів були добре збалансовані між групами. Середній вік становив 62 роки, 56% пацієнтів мали ураження внутрішніх органів, а 76% мали метастази в кістки. 69% пацієнтів мали вимірюване захворювання, а всі інші пацієнти мали принаймні одне переважно літичне ураження кісток. 36% мали метастази принаймні в трьох органах. Усі пацієнти мали ER-позитивні пухлини, а 72% мали PR-позитивне захворювання. Усі пацієнти мали HER2-негативні пухлини, за винятком 2, для яких результат був відсутній.

Попередня терапія включала летрозол або анастрозол (100%), тамоксифен (48%), фулвестрант (16%) і хіміотерапію (68%) із середнім значенням трьох попередніх терапій. Остання терапія до рандомізації була летрозолом або анастрозолом у 74% пацієнтів.

Результати проміжного аналізу клінічної ефективності 11 лютого 2011 року (Baselga J. et al., 2012).

296 пацієнтів все ще отримували досліджуване лікування: 227 (47%) у групі еверолімус+екземестан та 69 (29%) у групі екземестан+плацебо. Найчастішою основною причиною припинення лікування було прогресування захворювання (37% у групі еверолімус+екземестан та 66% у групі екземестан+плацебо).

Кінцевої точки PFS за оцінкою дослідників досягли 202 (42%) пацієнта у групі еверолімус+екземестан та 157 (66%) пацієнтів у групі екземестан+плацебо. За даними центральної оцінки – 114 (24%) пацієнта у групі еверолімус+екземестан та 104 (44%) пацієнтів у групі екземестан+плацебо.

Медіана PFS за оцінкою дослідників становила 6,9 місяців у групі еверолімус+екземестан проти 2,8 місяці у групі екземестан+плацебо, HR 0,43; 95% CI (confidence interval) від 0,35 до 0,54, $p < 0,001$. За даними центральної оцінки – 10,6 місяці та 4,1 місяці відповідно, HR 0,36; 95% CI від 0,27 до 0,47, $p < 0,001$.

Результати PFS також були послідовними в усіх досліджуваних підгрупах, враховуючи пацієнтів, для яких остання терапія до рандомізації включала летрозол або анастрозол (74% пацієнтів). Аналіз представлено графічно, за допомогою діаграми forest plot.

Загальна частота відповіді на основі оцінки дослідників, становила 9,5% (95% CI від 7,0 до 12,4) і 0,4% (95% CI від 0,0 до 2,3) у групах еверолімус+екземестан та екземестан+плацебо відповідно ($p < 0,001$); за центральною оцінкою результати були послідовні – 7,0% (95% CI від 4,9 до 9,7) та 0,4% (95% CI від 0,0 до 2,3) відповідно ($p < 0,001$).

На момент проміжного аналізу не було достатньо даних для оцінки результатів загальної виживаності, загалом було зафіксовано 83 смерті: 10,7% пацієнтів у групі еверолімус+екземестан та 13,0% пацієнтів у групі екземестан+плацебо померли.

Час до погіршення статусу ECOG і час до погіршення якості життя ($\geq 5\%$) статистично не відрізнялися між двома групами лікування (дані не представлені).

Результати оцінки клінічної ефективності 15 грудня 2011 року (Yardley D. et al., 2013).

Медіана спостереження на момент зрізу даних становила 17,7 місяців (діапазон 10,9–28,6 місяця). 81 пацієнт (16,7%) у групі еверолімус+екземестан і 10 пацієнтів (4,2%) у групі екземестан+плацебо продовжували отримувати дослідне лікування. Основною причиною припинення лікування в обох групах дослідження було прогресування захворювання (61,9% у групі еверолімус+екземестан проти 88,7% у групі екземестан+плацебо).

Всього було зафіксовано 510 подій **PFS** на основі оцінки дослідників та 320 – на основі центральної оцінки.

Медіана PFS була значно довшою за оцінкою дослідників у групі еверолімус+екземестан порівняно з групою екземестан+плацебо; 7,8 проти 3,2 місяців відповідно, HR 0,45; 95% CI від 0,38 до 0,54, $p < 0,0001$. Результати центральної оцінки незалежного комітету підтвердили даний результат: 11,0 місяців у групі еверолімус+екземестан порівняно з 4,1 місяців у групі екземестан+плацебо, HR 0,38; 95% CI від 0,31 до 0,48, $p < 0,0001$.

Ефект лікування еверолімусом+екземестаном (оцінений дослідниками) був узгодженим за результатами аналізу PFS у визначених підгрупах пацієнтів, з розрахунковим HR у діапазоні від 0,25 до 0,62. Аналіз підгруп на основі центральної оцінки був послідовним з оцінкою місцевих дослідників.

На момент аналізу було зареєстровано менше смертей при застосуванні еверолімусу+екземестану (25,4%) порівняно з екземестаном+плацебо (32,2%). Покращення також спостерігалось при застосуванні еверолімусу+екземестану

порівняно з екземестаном+плацебо щодо загальної частоти відповіді та частоту клінічної користі за місцевою та центральною оцінками.

Загальна частота відповіді:

- оцінка дослідників: 12,6% (95% СІ від 9.8 до 15.9) vs 1.7% (95% СІ від 0,5–4,2), $p < 0,0001$;

- центральна оцінка: 12,6% (95% СІ від 9.8 до 15.9) vs 2,1% (95% СІ від 0,7 до 4,8), $p < 0,0001$.

Частота клінічної користі:

- оцінка дослідників: 51,3% (95% СІ від 46,8 до 55,9) vs 26.4% (95% СІ від 20.9 до 32.4), $p < 0,0001$;

- центральна оцінка: 49.9% (95% СІ від 45.4 до 54.4) vs 22.2% (95% СІ від 17.1 до 28.0), $p < 0,0001$.

Результати оцінки клінічної ефективності (аналіз OS) 3 жовтня 2013 року (Piccart M. et al., 2014).

Медіана спостереження на момент зрізу даних для аналізу OS становила 39,3 місяці; 11 пацієнтів (2,3%), які отримували еверолімус+екземестан, і 2 пацієнти (0,8%), які отримували екземестан+плацебо продовжували приймати дослідне лікування.

На момент зрізу даних було зафіксовано 410 подій OS: 267 пацієнтів (55,1%) у групі еверолімус+екземестан та 143 пацієнтів (59,8%) у групі екземестан+плацебо. **Медіана OS** становила 31,0 місяць (95% СІ від 28,0 до 34,6) у групі еверолімус+екземестан та 26,6 місяців (95% СІ від 22,6 до 33,1) у групі екземестан+плацебо. Лікування еверолімусом+екземестаном суттєво не зменшувало ризик смерті порівняно з екземестаном+плацебо (HR 0,89; 95% СІ від 0,73 до 1,10; $p = 0,1426$).

На момент зрізу даних для остаточного аналізу OS проводився post hoc аналіз тривалості виживаності після прогресування, визначеної як час від прогресування захворювання до смерті у пацієнтів, які прогресували на момент остаточного аналізу PFS 15 грудня 2011 року ($n = 492$). Середня виживаність після прогресування була подібною у групах еверолімус+екземестан (20,8 місяців, 95% СІ від 17,3 до 23,3) та екземестан+плацебо (19,3 місяців, 95% СІ від 15,9 до 23,9). Слід зазначити, що популяція для цього post hoc аналізу відрізняється від популяції остаточного аналізу OS.

Оцінка профілю безпеки. Оскільки у групі еверолімус+екземестан 3 пацієнта не отримали лікування після рандомізації, а у групі екземестан+плацебо – один пацієнт, аналіз профілю безпеки проведено за даними 482 пацієнтів у групі еверолімус+екземестан та 238 у групі екземестан+плацебо.

Найбільш часто зареєстровані побічні ефекти (вражають >25% пацієнтів) у групі еверолімус+екземестан включали стоматит, висип, втому, діарею, нудоту, зниження апетиту, втрату ваги та кашель порівняно з нудотою та втомою в групі екземестан+плацебо. У групі еверолімус+екземестан 66,8% пацієнтів потребували переривання лікування або зменшення дози еверолімусу, а 23,9% пацієнтів потребували переривання лікування або зменшення дози екземестану. У групі екземестан+плацебо 11,8% пацієнтів потребували зміни дози для

екземестану. Найпоширенішими причинами для зміни дози в обох групах дослідження були ПР (62,4% для еверолімусу у групі еверолімус+екземестан проти 5,5% для екземестану у групі екземестан+плацебо). Стоматит (23,7%), пневмоніт (7,5%) і тромбоцитопенія (5,4%) були найпоширенішими побічними ефектами, які призводили до зміни дози в групі еверолімус+екземестан (проти відсутності окремої ПР як основної причини в групі екземестан+плацебо) (Yardley D. et al., 2013).

На дату звізу даних 3 жовтня 2013 року (Piccart M. et al., 2014) більша частка пацієнтів припинила лікування через ПР у групі еверолімус+екземестан (29%) порівняно з групою екземестан+плацебо (5%). Більша частка пацієнтів, які отримували еверолімус+екземестан, мали побічні ефекти 3/4 ступеня та серйозні побічні ефекти (55% і 33%) порівняно з пацієнтами, які отримували екземестан+плацебо (29% і 16%), що відповідає попереднім аналізам BOLERO-2 (Baselga J. et al., 2012 та Yardley D. et al., 2013). Зареєстровано 26 смертельних випадків під час лікування: 22 у групі еверолімус+екземестан та 4 – екземестан+плацебо. У групі еверолімус+екземестан 14 смертей були пов'язані з прогресуванням РМЗ, а 8 смертей були пов'язані з ПР: пневмонія (n = 2); сепсис, сепсис спричинений стафілококом, пухлинна кровотеча, транзиторна ішемічна атака, самогубство та ниркова недостатність (кожен n = 1).

За висновком авторів остаточний аналіз первинної кінцевої точки дослідження BOLERO-2 (Yardley D. et al., 2013) показує, що еверолімус+екземестан добре переноситься та забезпечує клінічно значущу користь за оцінкою PFS порівняно з екземестаном+плацебо у загальній популяції пацієнтів із HR-позитивним прогресуючим РМЗ під час/після терапії нестероїдними інгібіторами ароматази, незалежно від віку, а також серед клінічно значущих підгруп пацієнтів, включаючи тих, хто отримував лікування першої лінії прогресуючого захворювання і пацієнтів із ураженням внутрішніх органів. За результатами аналізу вторинної кінцевої точки (Piccart M. et al., 2014) додавання еверолімусу до екземестану не призвело до статистично значущого покращення загальної виживаності.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Baselga J. et al., 2012 (дослідження BOLERO-2) за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology checklist 2: randomised controlled trials)²⁸. У даному дослідженні вивчається чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим, використано адекватний метод розподілу та приховування, пацієнти та дослідники залишались “засліпленими” щодо розподілу на лікування. Групи лікування і контролю є схожими на початку дослідження, єдиною різницею між групами було досліджуване лікування. Результати вимірюються у стандартний, валідний та надійний спосіб, усі учасники аналізувалися в тих групах, до яких вони були рандомізовані. За результатами оцінки встановлено, що публікація має високу методологічну

²⁸ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

якість, результати даного дослідження можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

Отже, за результатами багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного-сліпого дослідження фази III (BOLERO-2) встановлено, що пацієнти, які отримували еверолімус у комбінації з екземестаном мали значно довшу медіану PFS порівняно з групою пацієнтів, які отримували екземестан та плацебо: за результатом оцінки дослідників 7,8 проти 3,2 місяців відповідно, HR 0,45; 95% CI від 0,38 до 0,54, $p < 0,0001$. Даний результат був підтверджений оцінкою центрального незалежного комітету: 11,0 проти 4,1 місяців, HR 0,38; 95% CI від 0,31 до 0,48, $p < 0,0001$. Крім того, за результатом аналізу підгруп застосування еверолімусу у комбінації з екземестаном продемонструвало перевагу за оцінкою PFS порівняно з пацієнтами, які отримували екземестан та плацебо незалежно від характеристик основного захворювання, характеристик пацієнтів, наявності чи відсутності вісцеральних метастазів.

Проте лікування еверолімусом у комбінації з екземестаном суттєво не зменшувало ризик смерті порівняно з екземестаном та плацебо; медіана OS становила 31,0 місяць (95% CI від 28,0 до 34,6) у групі еверолімус+екземестан та 26,6 місяців у групі екземестану (95% CI від 22,6 до 33,1), HR 0,89; 95% CI від 0,73 до 1,10; $p = 0,1426$.

За результатами аналізу профілю безпеки найбільш часто зареєстровані побічні ефекти (вражають $>25\%$ пацієнтів) у групі еверолімус+екземестан включали стоматит, висип, втома, діарею, нудоту, зниження апетиту, втрату ваги та кашель порівняно з нудотою та втомою в групі екземестан+плацебо. На дату зрізу даних 3 жовтня 2013 року більша частка пацієнтів припинила лікування через ПР у групі еверолімус+екземестан (29%) порівняно з групою екземестан+плацебо (5%). Більша частка пацієнтів, які отримували еверолімус+екземестан, мали побічні ефекти 3/4 ступеня та серйозні побічні ефекти (55% і 33%) порівняно з пацієнтами, які отримували екземестан+плацебо (29% і 16%). Отже, при застосуванні комбінації еверолімусу та екземестану профіль безпеки є гіршим порівняно з екземестаном.

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 проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), 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 ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на показники бюджету включення лікарського засобу еверолімус у формі таблеток по 10 мг для лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого HR-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування, до Національного переліку основних лікарських засобів та прийняття рішення щодо доцільності закупівлі даного лікарського засобу за рахунок бюджетних коштів.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на медичні технології з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до листів МОЗ України від 15.08.2022 №24-04/18553/2-22 та від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22), що представлено у таблиці 1.

Відповідно до додатку до листа МОЗ України від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22 медичною технологією порівняння для комбінації еверолімус+екземестан є монотерапія екземестаном.

Для розрахунку витрат було використано дозування еверолімусу 10 мг з огляду на те, що така опція є більш економічно доцільною порівняно із застосуванням таблеток дозуванням 5 мг або 2,5 мг (у перерахунку на вартість разового застосування варіант із можливістю використання однієї таблетки дозуванням 10 мг є менш витратною та більш зручною опцією, ніж застосування двох таблеток по 5 мг або чотирьох таблеток по 2,5 мг), тому розрахунки з використанням еверолімусу дозуванням 5 мг та 2,5 мг не було представлено. В Державному реєстрі лікарських засобів України зареєстровано дві торговельні назви МНН еверолімус (ТН Еверолімус-Віста, ТН Афінитор), ціни на які задекларовані в Реєстрі оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022, та які були використані у розрахунках.

В Державному реєстрі лікарських засобів України зареєстровано шість торговельних назв МНН екземестан, ціну для розрахунку витрат на застосування лікарського засобу, було використано з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022, та обрано найнижчу та найвищу ціну за 1 таблетку.

Таблиця 1. Аналіз витрат на одне використання та на річний курс застосування еверолімусу у комбінації з екземестаном та екземестану на одного пацієнта (з використанням оптово-відпускних цін на ЛЗ)

Еверолімус для лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування, 28.10.2022

Параметри	Еверолімус у комбінації з екземестаном		Компаратор
МНН	Еверолімус	Екземестан	Екземестан
Склад діючих речовин	1 таблетка містить 10 мг еверолімусу	1 таблетка містить екземестану 25 мг	1 таблетка містить екземестану 25 мг
Форма випуску та дозування	таблетки по 10 мг, по 5 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці або по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці	таблетки, вкриті цукровою оболонкою по 25 мг по 20 таблеток у блістері; по 5 блістерів в картонній коробці та таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці з картону	таблетки, вкриті цукровою оболонкою по 25 мг по 20 таблеток у блістері; по 5 блістерів в картонній коробці та таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці з картону
Схема застосування	Рекомендована доза становить 10 мг 1 раз на добу	Рекомендується приймати по 25 мг 1 раз на добу щоденно	Рекомендується приймати по 25 мг 1 раз на добу щоденно
Кратність застосування на рік, днів	365	365	365
Ціна за 1 таблетку, грн	1) 1 000,00** (ціна відповідно наказу МОЗ від 21.01.2019 №150) 2) 1 851,39*** (ціна відповідно наказу МОЗ від 05.10.2021 №2155)	1) 14,93***** 2) 39,18*****	1)14,93***** (ціна відповідно наказу МОЗ від 20.08.2019 № 1833) 2)39,18***** (ціна відповідно наказу МОЗ від 11.03.2016 №169)
Кількість таблеток на добову дозу	1	1	1
Витрати на добову дозу, грн	1 014,93 (з врахуванням найнижчої вартості 1 таблетки)		1) 14,93 2) 39,18
	1 890,57 з (врахуванням та найвищої вартості 1 таблетки)		
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн*	Загальні витрати: від 370 449,45** до 690 058,05***, з них на : Еверолімус від 365 000,00** до 675 757,35*** Екземестан від 5 449,45***** до 14 300,70*****		1) 5 449,45***** 2) 14 300,70*****

для проведення розрахунків було використано останню оновлену версію Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби (наказ МОЗ від 04.08.2022 №1403)

*розрахунок проводився за кількістю таблеток на рік

**ТН Еверолімус-Віста

***ТН Афінитор

**** ТН Екземарин

***** ТН Аромазин

Відповідно до проведених розрахунків за оптово-відпускною ціною, що задекларована наказом МОЗ станом на 04.08.2022, для лікування еверолімусом у комбінації з екземестаном на добу необхідно по одній таблетці для одного дорослого пацієнта, що у вартісному вимірі становить від 370 449,45 до 690 058,05 грн на 1 рік (при використанні найнижчої та найвищої ціни за 1 таблетку відповідно). При застосуванні монотерапії екземестаном вартість лікування на рік для одного дорослого пацієнта становить від 5 449,45 до 14 300,70 грн (при використанні найнижчої та найвищої ціни за 1 таблетку відповідно). Отже, проведений порівняльний аналіз витрат показує, що монотерапія екземестаном є менш витратною опцією лікування. При застосуванні еверолімусу у комбінації з екземестаном, додаткові витрати на рік лікування становитимуть від 365 000,00 до 675 757,35 грн на одного дорослого пацієнта (при використанні найнижчої та найвищої ціни за 1 таблетку відповідно).

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ (таблиця 2), кількість пацієнтів, які можуть потенційно отримувати еверолімус у комбінації з екземестаном, наведена у додатку до листа МОЗ України, становить 2 293 особи.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при використанні еверолімусу у комбінації з екземестаном (з використанням оптово-відпускних цін на ЛЗ)

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування, за даними наданими у додатку до листа МОЗ України від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22	2 293
Сценарій 1 - уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію (еверолімус у комбінації з екземестаном)	2 293
Сценарій 2 - уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння (монотерапія екземестаном)	2 293
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн*	
Сценарій 1 - витрати на схему лікування із заявленим лікарським засобом (еверолімус у комбінації з екземестаном), грн	849 440 588,85- 1 582 303 108,65
• з них витрати на еверолімус, грн	836 945 000,00- 1 549 511 603,55
Сценарій 2 - витрати на медичну технологію порівняння (монотерапія екземестаном)	12 495 588,85- 32 791 505,10
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу еверолімус, грн	836 945 000,00- 1 549 511 603,55

**розрахунок проводився за кількістю таблеток на рік*

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали, що витрати на рік лікування еверолімусом у комбінації з екземестаном на когорті пацієнтів 2 293 особи становлять від 849 440 588,85 до 1 582 303 108,65 грн, а додатковий вплив на бюджет становитиме від 836 945 000,00 до 1 549 511 603,55 грн (при використанні найнижчої та найвищої ціни за 1 таблетку за оптово-відпускною ціною відповідно).

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу еверолімус 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 даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі еверолімусу вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), та від 4,7 до 8,8 разів більшим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Проте варто зазначити, що усі досліджувані у даному висновку ЛЗ включені до переліку ЛЗ, які закуповуються за бюджетні кошти відповідно до постанови Кабінету Міністрів від 7 березня 2022 р. №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”, тому використання оптово-відпускних цін на лікарські засоби при проведенні аналізу впливу на показники бюджету, за умов наявності попереднього досвіду закупівель ЛЗ за бюджетні кошти, може призвести до викривлення результатів аналізу. У зв'язку із цим уповноваженим органом було додатково проведено розрахунки на основі останніх доступних цін ЛЗ за результатами торгів, проведених ДП “Медичні закупівлі України”, що доступні в електронній системі публічних закупівель, а саме аналіз витрат на одне застосування та на річний курс застосування еверолімусу у комбінації з екземестаном та екземестану на одного дорослого пацієнта (таблиця 3) та, відповідно, аналіз впливу на показники бюджету при застосуванні еверолімусу (таблиця 4).

За результатами аналізу проведених торгів за даними електронної системи публічних закупівель ProZorro, було встановлено, що закупівельні ціни лікарських засобів у торгах, де замовником виступало ДП «Медичні закупівлі України», є значно нижчими у порівнянні з ціною у торгах, де замовниками виступають інші комунальні некомерційні підприємства. Отже, можна зробити висновок, що економічно більш доцільною є централізована закупівля лікарських засобів, оскільки вона дозволяє заощадити бюджетні кошти завдяки зниженню цін на ефекті масштабу.

Таблиця 3. Аналіз витрат на одне використання та на річний курс застосування еверолімусу у комбінації з екземестаном та екземестану на одного пацієнта (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ)

Параметри	Еверолімус у комбінації з екземестаном		
МНН	Еверолімус	Екземестан	Екземестан

Еверолімус для лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування, 28.10.2022

ТН	Еверолімус-Віста	Екземестан-Віста	Екземестан-Віста
Склад діючих речовин	1 таблетка містить 10 мг еверолімусу	1 таблетка містить екземестану 25 мг	1 таблетка містить екземестану 25 мг
Схема застосування	Рекомендована доза еверолімусу становить 10 мг 1 раз на добу.	Рекомендується приймати по 25 мг 1 раз на добу щоденно	Рекомендується приймати по 25 мг 1 раз на добу щоденно
Кратність застосування на рік, днів	365	365	365
Ціна за 1 таб, грн*	580,96 ²⁹	5,391 ³⁰	5,391
Кількість таб на добову дозу	1	1	1
Витрати на добову дозу, грн	586,35		5,39
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	Загальні витрати: 214 017,75, з них на: Еверолімус 212 050,40 Екземестан 1 967,35		1 967,35

*для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель

Відповідно до проведених розрахунків з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ, на одне використання ЛЗ еверолімусу у комбінації з екземестаном необхідно по одній таблетці для одного дорослого пацієнта, що у вартісному вимірі становить 214 017,75 грн на 1 рік. При застосуванні монотерапії екземестаном вартість лікування на рік для одного дорослого пацієнта становить 1 967,35 грн. Отже, проведений порівняльний аналіз витрат показує, що монотерапія екземестаном є менш витратною опцією лікування. При застосуванні еверолімусу у комбінації з екземестаном, додаткові витрати на рік лікування становитимуть 212 050,40 грн на одного дорослого пацієнта.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету при використанні еверолімусу у комбінації з екземестаном (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ)

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування, за даними наданими у додатку до листа МОЗ України від 31.08.2022 №24-04/20056/2-22	2 293

²⁹ закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 25.06.2022 <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-06-25-000072-a>

³⁰ закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 05.07.2022 <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-05-000953-a>

Сценарій 1 - уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію (еверолімус у комбінації з екземестаном)	2 293
Сценарій 2 - уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння (монотерапія екземестаном)	2 293
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 1 - витрати на схему лікування із заявленим лікарським засобом (еверолімус у комбінації з екземестаном), грн	490 742 700,75
• з них витрати на еверолімус, грн	486 231 567,20
Сценарій 2 - витрати на медичну технологію порівняння (монотерапія екземестаном)	4 511 133,55
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу еверолімус, грн	486 231 567,20

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали, що витрати на рік лікування еверолімусом у комбінації з екземестаном на когорті пацієнтів 2 293 становить 490 742 700,75 грн, а додатковий вплив на бюджет становитиме 486 231 567,20 грн (з використанням останніх доступних закупівельних цін за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro).

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу еверолімус 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 даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі еверолімусу вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), та у 2,8 разів більшим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Отже, відповідно до результатів розрахунків, витрати з використанням закупівельних цін є меншими у порівнянні з цінами реєстру ОВЦ, про що свідчить різниця витрат на річний курс лікування когорти пацієнтів еверолімусом, яка становить від 350 713 432,80 до 1 063 280 036,35 грн.

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)

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

Станом на 28.10.2022 відповідно до звернення МОЗ України проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу еверолімус для лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також 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. Відповідно до п.22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

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 МОЗ України від 30.06.2015 № 396), який включає лікарський засіб еверолімус 10 мг у комбінації з екземестаном 25 мг.

В результаті аналізу міжнародних третинних джерел встановлено, що еверолімус у комбінації з екземестаном є рекомендованим режимом другої та наступних ліній терапії для жінок з ER/HR-позитивним, HER2-негативним поширеним або метастатичним раком молочної залози у постменопаузний період (Національна загальна онкологічна мережа, 2022 р., Європейське товариство медичної онкології, 2021 р., консенсусні рекомендації Європейської школи онкології та Європейського товариства медичної онкології, 2021 р., Американське товариство клінічної онкології, 2021 р. та Іспанське товариство медичної онкології, 2018 р.).

Порівняльну клінічну ефективність та безпеку еверолімусу у комбінації з екземестаном проаналізовано уповноваженим органом за результатами багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного-

сліпого дослідження фази III (BOLERO-2), за даними наступних публікацій Baselga J. et al., 2012 (високої методологічної якості), Yardley D. et al., 2013 та Piccart M. et al., 2014. Встановлено, що пацієнти, які отримували еверолімус у комбінації з екземестаном мали значно довшу медіану PFS порівняно з групою пацієнтів, які отримували екземестан та плацебо: за результатом оцінки дослідників 7,8 проти 3,2 місяців відповідно, HR 0,45; 95% CI від 0,38 до 0,54, $p < 0,0001$. Даний результат був підтверджений оцінкою центрального незалежного комітету: 11,0 проти 4,1 місяців, HR 0,38; 95% CI від 0,31 до 0,48, $p < 0,0001$. Крім того, за результатом аналізу підгруп застосування еверолімусу у комбінації з екземестаном продемонструвало перевагу за оцінкою PFS порівняно з пацієнтами, які отримували екземестан та плацебо незалежно від характеристик основного захворювання, характеристик пацієнтів, наявності чи відсутності вісцеральних метастазів.

Проте, лікування еверолімусом у комбінації з екземестаном суттєво не зменшувало ризик смерті порівняно з екземестаном та плацебо; медіана OS становила 31,0 місяць (95% CI від 28,0 до 34,6) у групі еверолімус+екземестан та 26,6 місяців у групі екземестану (95% CI від 22,6 до 33,1), HR 0,89; 95% CI від 0,73 до 1,10; $p = 0,1426$.

За результатами аналізу профілю безпеки найбільш часто зареєстровані побічні ефекти (вражають $>25\%$ пацієнтів) у групі еверолімус+екземестан включали стоматит, висип, втома, діарею, нудоту, зниження апетиту, втрату ваги та кашель порівняно з нудотою та втомою в групі екземестан+плацебо. При медіані спостереження 39,3 місяці більша частка пацієнтів припинила лікування через ПР у групі еверолімус+екземестан (29%) порівняно з групою екземестан+плацебо (5%). Більша частка пацієнтів, які отримували еверолімус+екземестан, мали побічні ефекти 3/4 ступеня та серйозні побічні ефекти (55% і 33%) порівняно з пацієнтами, які отримували екземестан+плацебо (29% і 16%). Отже, при застосуванні комбінації еверолімусу та екземестану профіль безпеки є гіршим порівняно з екземестаном.

Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ЛЗ еверолімус для лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор- позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування на одного пацієнта (з використанням оптово-відпускних цін, що задекларовані наказами МОЗ України від 21.01.2019 №150 та від 05.10.2021 №2155 на рівні 1 000 грн та 1 851,39 грн за 1 таблетку для еверолімусу та наказами МОЗ України від 20.08.2019 № 1833 та від 11.03.2016 №169 на рівні 14,93 грн та 39,18 грн за 1 таблетку для екземестану), становлять від 370 449,45 грн до 690 058,05 грн (при використанні найнижчої та найвищої ціни за 1 таблетку за оптово-відпускну ціною, відповідно). Проведений порівняльний аналіз витрат показує, що монотерапія екземестаном є менш витратною опцією лікування. При застосуванні еверолімусу у комбінації з екземестаном, додаткові витрати на рік лікування

становитимуть від 365 000,00 грн до 675 757,35 грн для одного дорослого пацієнта (при використанні найнижчої та найвищої ціни за 1 таблетку відповідно).

Аналіз витрат на річний курс застосування еверолімусу у комбінації з екземестаном (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 580,96 грн за 1 таблетку) показав, що витрати на закупівлю еверолімусу у комбінації з екземестаном на рік лікування дорослого пацієнта становлять 214 017,75 грн. Застосування еверолімусу у комбінації з екземестаном є більш витратною опцією лікування, додаткові витрати на рік становитимуть 212 050,40 грн на одного дорослого пацієнта.

Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні еверолімусу у комбінації з екземестаном (з використанням оптово-відпускних цін, що задекларовані наказом МОЗ України) показали, що витрати на рік лікування когорти пацієнтів 2 293 осіб (сценарій 1), становлять від 849 440 588,85 до 1 582 303 108,65 грн, а з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», - 490 742 700,75 грн. Відповідно до результатів розрахунків, витрати з використанням закупівельних цін є меншими у порівнянні із використанням цін з реєстру ОВЦ, про що свідчить різниця витрат на річний курс лікування когорти пацієнтів еверолімусом, яка становить від 350 713 432,80 до 1 063 280 036,35 грн.

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу еверолімус 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 даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі еверолімусу вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), та у 2,8 рази більшим (за умови використання останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ) або від 4,7 до 8,8 разів більшим (за умови використання оптово-відпускних цін) за рекомендоване порогове значення ступеня 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 еверолімус до Національного переліку основних лікарських засобів як опцію вибору для лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування, відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування еверолімусу у режимі другої та наступних ліній терапії для жінок з

ER/HR-позитивним, HER2-негативним поширеним або метастатичним раком молочної залози у постменопаузний період (Національна загальна онкологічна мережа, 2022 р., Європейське товариство медичної онкології, 2021 р., консенсусні рекомендації Європейської школи онкології та Європейського товариства медичної онкології, 2021 р., Американське товариство клінічної онкології, 2021 р. та Іспанське товариство медичної онкології, 2018 р.);

- результати порівняльної клінічної ефективності еверолімусу у комбінації з екземестаном (порівняно з екземестаном при медіані спостереження 17,7 місяців пацієнти мали довшу виживаність без прогресування (за результатом оцінки дослідників 7,8 проти 3,2 місяців відповідно, HR 0,45; 95% CI від 0,38 до 0,54, $p < 0,0001$ та оцінкою центрального незалежного комітету: 11,0 проти 4,1 місяців, HR 0,38; 95% CI від 0,31 до 0,48, $p < 0,0001$); проте комбінована терапія порівняно з монотерапією не зменшувала ризик смерті (медіана OS становила 31,0 місяць у групі еверолімус+екземестан та 26,6 місяців у групі екземестану, HR 0,89; 95% CI від 0,73 до 1,10, $p = 0,1426$) при медіані спостереження 39,3 місяці);

- результати профілю безпеки (при застосуванні комбінації еверолімусу та екземестану профіль безпеки є гіршим порівняно з монотерапією екземестаном: більша частка пацієнтів припинила лікування через побічні реакції у групі еверолімус+екземестан (29%) порівняно з групою екземестан+плацебо (5%); більша частка пацієнтів, які отримували еверолімус+екземестан, мали побічні ефекти 3/4 ступеня та серйозні побічні ефекти (55% і 33%) порівняно з пацієнтами, які отримували екземестан+плацебо (29% і 16%)); у групі еверолімус+екземестан 66,8% пацієнтів потребували переривання лікування або зменшення дози еверолімусу, що вказує на необхідність корегування дози;

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (вплив на бюджет еверолімусу дозуванням 10 мг є великим та перевищує порогове значення ступеня фінансової доступності у 2,8 разів (на 310 231 567,20 грн) за умови використання закупівельних цін за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України»; при використанні оптово-відпускних цін на лікарські засоби вплив на бюджет еверолімусу дозуванням 10 мг на 1 рік буде великим та від 4,7 (на 660 945 000,00 грн) до 8,8 разів (на 1 373 511 603,55 грн) більшим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності; додаткові витрати на закупівлю еверолімусу для лікування когорти 2 293 пацієнтів становлять від 836 945 000,00 грн до 1 549 511 603,55 грн за умови використання оптово-відпускних цін та 486 231 567,20 грн за умови використання закупівельних цін);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними ВООЗ 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 рак молочної залози, що робить його найпоширенішим видом раку у світі; за даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for

Health Metrics and Evaluation, IHME) у 2019 році за показником роки життя, скоригованих за непрацездатністю (DALY) в Україні рак молочної залози спричинив втрату 242 124 років життя (24 позиція за даним показником серед усіх захворювань), поширеність - 174 784 особи (110 позиція), захворюваність – 17 869 осіб (122 позиція), смертність - 8 560 осіб (13 позиція));

- 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);

- потреба в еверолімусі становить 2 293 пацієнток, враховуючи, що 73% всіх випадків раку молочної залози є гормон-рецептор-позитивними та HER2-негативними, смертність протягом першої лінії терапії становить 26%, близько 30% пацієнток потенційно можуть отримувати терапію еверолімусом з поміж інших терапевтичних опцій; еверолімус включений до номенклатури за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”, як і 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);

- організаційні критерії (лікарські засоби, що в установленому законом порядку зареєстровані в Україні та включені до Національного переліку основних лікарських засобів, підлягають закупівлі закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів згідно Постанови КМУ від 25 березня 2009 р. № 333, а за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою встановлено, що витрати на закупівлю еверолімусу закладами охорони здоров'я за оптово-відпускними цінами значно перевищуватимуть витрати у разі закупівлі ДП “Медичні закупівлі України”);

- наявність двох виробників/заявників на ринку України для еверолімусу, таблетки по 10 мг, 5 мг та 2,5 мг.

Враховуючи вищезазначене, при розгляді питання можливості включення лікарського засобу еверолімус у формі таблеток 10, 5 та 2,5 мг до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування,

доцільно врахувати насамперед діючий статус вже наявного забезпечення потреби на рівні централізованої закупівлі та великий вплив на бюджет, що перевищує рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності у 2,8 разів та організаційні критерії. Для раціонального використання бюджетних коштів є необхідність зниження витрат на еверолімус з метою не перевищення рекомендованого порогового значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, при оцінці впливу на бюджет для заявленої когорти пацієнтів з часовим горизонтом в один рік.

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.