



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: ібандронова кислота

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 ібандронова кислота, таблетки по 50 мг та концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл, за показанням для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, була проведена за зверненням МОЗ України з підстави, зазначеної у підпункті 3 пункту 8 Порядку

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 02.09.2022 № 24-04/20266/2-22 та від 19.09.2022 № 24-04/21662/2-22) 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 03.10.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів¹ зареєстровано:

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці.

Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія.

Заявник: Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

БОНДРОНАТ® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці.

Виробник: Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія. Іверс-Лі АГ (первинне та вторинне пакування), Швейцарія. Пенн Фармасьютікал Сервісез Лтд, Велика Британія. Веймейд ПЛС, Велика Британія.

Заявник: Атнас Фарма ЮК Лімітед, Велика Британія.

БОНАБЛАСТ таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній пачці.

Виробник: Фарматен СА, Греція.

Заявник: Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

БОНАБЛАСТ концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній пачці; реєстраційне посвідчення.

Виробник: Фарматен СА, Греція.

Заявник: Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія

БОНДРОНАТ® концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/6 мл по 6 мл концентрату у флаконі зі скла, по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник: Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина. Веймейд ПЛС, Велика Британія.

Заявник: Атнас Фарма ЮК Лімітед, Велика Британія.

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ФАРМЕКС концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, по 6 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картоном.

Виробник: ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", Україна.

Заявник: ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", Україна.

¹<http://www.drlez.com.ua>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ВІСТА концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл по 6 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник: Сотема, Марокко. Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія.

Заявник: Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА АККОРД концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, по 2 мл та по 6 мл у флаконах, по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник: Інтас Фармасьютикалз Лімітед, Індія. Аккорд Хелскеа Лімітед, Велика Британія. Весслінг Хангері Кфт., Угорщина. ФАРМАВАЛІД Лтд. Мікробіологічна лабораторія, Угорщина.

Заявник: Аккорд Хелскеа Лтд., Велика Британія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА, БОНДРОНАТ®, БОНАБЛАСТ, БОНАБЛАСТ, БОНДРОНАТ®, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ФАРМЕКС, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ВІСТА, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА АККОРД.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ібандронова кислота / Ibandronic acid

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

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг ібандронової кислоти у формі натрію ібандронату моногідрату 56,25 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна, кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат; плівкова оболонка: (Opadry II white): спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол 3350.

БОНАБЛАСТ

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг ібандронової кислоти, що еквівалентно 56,25 мг натрію ібандронату моногідрату;

допоміжні речовини: повідон, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, гліцеролу дибегенат; плівкова оболонка: опадрай II білий ОУ-LS-28908: (титану діоксид (Е 171), лактоза моногідрат; гіпромелоза 15 сР, поліетиленгліколь, гіпромелоза 3 сР, гіпромелоза 50 сР).

БОНДРОНАТ®

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг ібандронової кислоти у формі 56,25 мг натрію ібандронату моногідрату;

допоміжні речовини: повідон К25; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; кислота стеаринова 95; кремнію діоксид колоїдний безводний; плівкова оболонка: Опадрай 00А28646 (гіпромелоза, титану діоксид (Е171), тальк), макрогол 6000.

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

БОНАБЛАСТ

діюча речовина: 1 мл концентрату містить натрію ібандронату моногідрату, що еквівалентно 1 мг ібандронової кислоти;

допоміжні речовини: натрію хлорид; оцтова кислота льодяна, натрію ацетат тригідрат; вода для ін'єкцій.

БОНДРОНАТ®

діюча речовина: 1 флакон (6 мл) лікарського засобу містить 6 мг ібандронової кислоти у формі натрію ібандронату, моногідрату 6,750 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид; кислота оцтова льодяна; натрію ацетат, тригідрат; вода для ін'єкцій.

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ФАРМЕКС

діюча речовина: 1 мл концентрату містить ібандронової кислоти (у формі ібандронату натрію моногідрату) 1 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, оцтова кислота льодяна, натрію ацетат тригідрат, вода для ін'єкцій.

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ВІСТА

діюча речовина: 1 мл концентрату містить натрію ібандронату моногідрату 1,125 мг, що відповідає 1 мг ібандронової кислоти; 1 флакон містить натрію ібандронату моногідрату 6,75 мг, що відповідає 6 мг ібандронової кислоти;

допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА АККОРД

діюча речовина: 1 мл концентрату містить натрію ібандронату моногідрату 1,125 мг, що еквівалентно ібандроновій кислоті 1,0 мг; 1 флакон містить 2 або 6 мг ібандронової кислоти (у формі натрію ібандронату моногідрату);

допоміжні речовини: натрію хлорид; кислота оцтова льодяна; натрію ацетат, тригідрат; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

- ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці.

- БОНДРОНАТ® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці.

- БОНАБЛАСТ таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній пачці.

- БОНАБЛАСТ концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній пачці.

- БОНДРОНАТ® концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/6 мл по 6 мл концентрату у флаконі зі скла, по 1 флакону у картонній коробці.

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

- ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ФАРМЕКС концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, по 6 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картону.

- ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ВІСТА концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл по 6 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

- ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА АККОРД концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, по 2 мл та по 6 мл у флаконах, по 1 флакону у картонній коробці.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

- ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА, БОНАБЛАСТ, БОНДРОНАТ®:

Рекомендується застосовувати по 1 таблетці (50 мг) 1 раз на добу. Таблетки слід приймати всередину вранці (після щонайменше 6 годин без прийому їжі) і до першого вживання їжі або рідини в цей день. Таким же чином слід уникати прийому інших лікарських засобів та харчових добавок (включаючи кальцій) до прийому ібандронової кислоти у таблетках. Утримуватися від прийому їжі слід також щонайменше протягом 30 хвилин після прийому ібандронової кислоти у таблетках.

- БОНАБЛАСТ, БОНДРОНАТ®, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ФАРМЕКС, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ВІСТА, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА АККОРД:

Рекомендована доза становить 6 мг після попереднього розведення у 100 мл 0,9% ізотонічного розчину натрію хлориду або 100 мл 5% розчину глюкози. Лікарський засіб вводиться внутрішньовенно краплинно протягом щонайменше 15 хвилин 1 раз на 3–4 тижні.

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

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці; реєстраційне посвідчення: UA/16004/01/01, термін дії РП необмежений з 26.01.2022²

БОНДРОНАТ® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці; реєстраційне посвідчення: UA/5557/02/01, термін дії необмежений з 02.03.2017³

БОНАБЛАСТ таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній пачці; реєстраційне посвідчення: UA/19287/02/01, термін дії РП з 22.04.2022 по 22.04.2027⁴

БОНАБЛАСТ концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній пачці; реєстраційне посвідчення: UA/19287/01/01, термін дії РП з 27.03.2022 по 27.03.2027⁵

²<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=28288BE2C6F8B37AC2258879002D4351>

³<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=417792AB42D49AF5C22586A8003EFE51>

⁴<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=8909716987CC9D72C2258884004923D1>

⁵<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=85280DF0E3DD4036C2258891002BEF9A>

Ібандроновна кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

БОНДРОНАТ® концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/6 мл по 6 мл концентрату у флаконі зі скла, по 1 флакону у картонній коробці; реєстраційне посвідчення: UA/5557/01/01, термін дії РП необмежений з 07.10.2021⁶

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ФАРМЕКС концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, по 6 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картону; реєстраційне посвідчення: UA/15955/01/01, термін дії РП необмежений з 17.02.2022⁷

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ВІСТА концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл по 6 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці; реєстраційне посвідчення: UA/16132/01/01, термін дії РП з 04.07.2017 по 04.07.2023⁸

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА АККОРД концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, по 2 мл та по 6 мл у флаконах, по 1 флакону у картонній коробці; реєстраційне посвідчення: UA/16515/01/01, термін дії РП з 03.01.2018 по 03.01.2023⁹

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

Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Кислота ібандроновна. Код АТХ M05B A06.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви.

Показання до медичного застосування за даними наданими у додатках до листів МОЗ України (від 02.09.2022 № 24-04/20266/2-22 та від 19.09.2022 № 24-04/31662/2-22) - ібандроновна кислота показана для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини.

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

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА (РП UA/16004/01/02), БОНАБЛАСТ (РП UA/19287/02/01), БОНДРОНАТ® (РП UA/5557/02/01) показані для:

- профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини.

БОНАБЛАСТ (РП UA/19287/01/01), БОНДРОНАТ® (РП UA/5557/01/01), ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ФАРМЕКС, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА - ВІСТА

⁶<http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C52293855E3766EBC225876B0029C9A4>

⁷<http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=FF769C698AB884EBC22587ED004A7E76>

⁸<http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=DC4763AFCB64977AC22588530039A4EE>

⁹<http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=48D01424FEEAA1CAC225880F005CFA00>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

(РП UA/16132/01/01), ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА АККОРД (РП UA/16515/01/01) показані для:

- профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії або хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини;
- лікування гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях з метастазами або без метастазів.

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 листах звернення МОЗ від 02.09.2022 № 24-04/20266/2-22 та від 19.09.2022 № 24-04/21662/2-22 зазначено, що відповідно до пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема, для лікування онкологічних захворювань.

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.

Крім того, злоякісне новоутворення молочної залози (С50) 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 № 1439/26216¹⁰.

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)

За даними Міжнародного фонду дослідження раку¹¹ рак молочної залози є найпоширенішим раком у світі. У 2020 році було зареєстровано понад 2,26 мільйона нових випадків раку молочної залози у жінок.

¹⁰<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

¹¹<https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

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” рак молочної залози 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+ років¹².

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров’я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)¹³ рак молочної залози спричинив втрату 242124 років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY). Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році поширеність рак молочної залози становила 174784 особи, захворюваність - 17869 осіб, смертність - 8560 осіб.

В додатку до листа-звернення МОЗ від 02.09.2022 № 24-04/20266/2-22 зазначено, що за даними Національного канцер-реєстру загальна кількість випадків захворювання на рак молочної залози в Україні становить 12 736 випадків (станом на 2020 рік). Метастатична хвороба кісток спостерігається при метастазах молочної залози в 70% (Coleman RE, 2006). Відповідно, щорічну потребу в остеомодифікуючій терапії при раку молочної залози будуть відчувати щонайменше 8915 пацієнток. Частка ібандронової кислоти з поміж бісфосфонатів та деносумабу може складати близько 30-35%, що становить 2940 пацієнток.

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

З метою аналізу рекомендацій для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних серед галузевих стандартах у сфері охорони здоров’я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, Trip Database та врахована інформація, надана у додатку до листа звернення МОЗ України.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров’я України:

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги є уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної

¹²http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/BULL_23.pdf

¹³<http://www.healthdata.org>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

(спеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози”, затверджений наказом МОЗ України від 30.06.2015 № 396.

Відповідно до основного переліку схем медикаментозного лікування при наявності метастатичного ураження кісток скелету внутрішньовенно застосовують «Інгібітори резорбції кісткової тканини» (бісфосфонати): золедроновна кислота 4 мг в/в (15 хв введення); памідронова кислота 90 мг в/в протягом 2-4 годинної інфузії; ібандронова кислота 6 мг в/в протягом 60 хвилин. Можливий пероральний прийом ібандронової кислоти (50 мг) або клодронової кислоти (400 мг).

Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011¹⁴ - ібандронову кислоту включено до п. 19.5. розділу "ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ" за досліджуваним показанням.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн

В додатку до листа МОЗ від 02.09.2022 №24-04/20266/2-22 надана інформація щодо рекомендацій застосування ібандронової кислоти для профілактики скелетних пошкоджень в наступних міжнародних клінічних настановах

1. Здоров'я кісток при раку: Рекомендації клінічної практики Європейського товариства медичної онкології (ESMO), 2020 (Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines)¹⁵.

Кісткові таргетні препарати (Bone-target agents, BTA)

Доступні на даний момент засоби, спрямовані на кістки, - бісфосфонати та деносумаб - є потужними інгібіторами резорбції кісткової тканини. Бісфосфонати є аналогами пірофосфату, які концентруються в активних ділянках ремоделювання кістки. Під час резорбції кістки активні остеокласти поглинають бісфосфонат шляхом ендоцитозу та зазнають клітинної загибелі. Неазотовмісні бісфосфонати (наприклад, клодронат) діють через цитотоксичну дію на остеокласти, тоді як азотовмісні бісфосфонати (памідронат, ібандронат і золедронат) мають прямий апоптотичний ефект.

Рекомендації:

Рекомендується починати лікування золедронатом або деносумабом у всіх пацієнтів з раком молочної залози з метастазами в кістки, незалежно від того, є вони симптоматичними чи ні (I, A).

Застосування кісткових таргетних препаратів слід розпочинати при діагностиці метастазів у кістках і розглядати протягом усього перебігу захворювання (III, A).

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

¹⁵[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39995-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39995-6/fulltext)

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

Терапію бісфосфонатами можна перервати через 2 роки у пацієнтів у стані ремісії (II, B).

Профілактика метастазування:

Кісткові таргетні препарати мають подвійну функцію в контексті раннього раку молочної залози: пригнічення метастазування та запобігання спричиненій лікуванням втраті кісткової тканини. Перше показання повинно бути першочерговим для пацієнтів із середнім і високим ризиком рецидиву. Має бути розглянуте питання призначення золедронату, який зазвичай починають разом із ад'ювантною хіміотерапією, а потім призначають кожні 6 місяців, або щоденний пероральний прийом ібандронату чи клодронату. Оптимальна тривалість лікування для запобігання метастадам невідома.

2. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак молочної залози, 2022 (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Version 4.2022 - Breast Cancer)¹⁶.

Терапія кісткових метастазів

Ускладнення від кісткових метастазів включають біль, зниження працездатності та зниження якості життя, а також скелетні події (skeletal related events, SRE), які визначаються як необхідність опромінення або хірургічного втручання на кістках, патологічні переломи, компресія спинного мозку та злаякісна гіперкальціємія.

Комісія NCCN рекомендує лікування препаратами, що модифікують кісткову тканину, такими як золедронова кислота, памідронат або деносумаб (категорія 1) на додаток до хіміотерапії або ендокринної терапії, якщо присутні метастази в кістках, очікувана виживаність становить ≥ 3 місяців. Пацієнти повинні пройти стоматологічний огляд перед початком цієї терапії. Бісфосфонати та деносумаб пов'язані з ризиком розвитку остеонекрозу щелепи. Поганий початковий стоматологічний стан або стоматологічні процедури під час лікування є відомими факторами ризику остеонекрозу щелепи. Таким чином, перед лікуванням внутрішньовенним бісфосфонатом або деносумабом рекомендується стоматологічний огляд із профілактичним стоматологічним втручанням, а під час лікування слід уникати стоматологічних процедур, що вражають ясна або кістку. Додаткові фактори ризику розвитку остеонекрозу щелепи включають хіміотерапію або кортикостероїди та погану гігієну ротової порожнини з пародонтозом і зубним абсцесом.

Бісфосфонати

Існує велика кількість даних рандомізованих досліджень на підтримку застосування бісфосфонатів пацієнтам із метастатичним ураженням кісток. Дані

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

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

рандомізованих клінічних досліджень включають застосування золедроновіої кислоти та памідронату в США та ібандронату та клодронату в європейських країнах. При метастатичному захворюванні кісток лікування бісфосфонатами пов'язане з меншою кількістю скелетних подій, меншою кількістю патологічних переломів і меншою потребою в променевій терапії та хірургічному втручанні для лікування болю в кістках.

Застосування бісфосфонатів при метастатичному захворюванні є паліативною допомогою. У пацієнтів, які отримували лікування бісфосфонатами, не спостерігалось впливу на загальну виживаність.

Застосування бісфосфонатів повинно супроводжуватися додаванням кальцію і вітаміну D із добовими дозами кальцію від 1200 до 1500 мг і вітамін D3 від 400 до 800 МО.

Рекомендованими препаратами для використання в США є памідронат 90 мг внутрішньовенно протягом 2 годин або золедроніва кислота 4 мг внутрішньовенно протягом 15 хвилин. У початкових клінічних дослідженнях лікування продовжувалось 24 місяці, однак обмежені довгострокові дані про безпеку вказують на те, що лікування може тривати після цього часу. Ризик ниркової токсичності вимагає моніторингу сироваткового креатиніну перед введенням кожної дози та зменшення дози або припинення прийому при зниженні функції нирок. Поточні результати клінічних досліджень підтримують застосування бісфосфонатів до 2 років. Більш тривалі терміни терапії бісфосфонатами можуть принести додаткову користь, але це ще не перевірено в клінічних дослідженнях.

У додаткових матеріалах до листа МОЗ також була зазначена настанова “Застосування ад'ювантних бісфосфонатів та інших лікарських засобів, що модифікують кісткову тканину, при раку молочної залози: оновлення керівництва Американського товариства клінічної онкології- онкологічної допомоги Онтаріо (Ontario Health), 2022” (Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update). Вказана настанова присвячена ад'ювантному застосуванню бісфосфонатів та інших лікарських засобів, що модифікують кісткову тканину, при раку молочної залози без метастазів. Оскільки досліджуваною популяцією є пацієнти з раком молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини, тому дана настанова не була описана у висновку.

Додатково під час альтернативного пошуку уповноваженим органом було знайдено:

Роль лікарських засобів, що модифікують кісткову тканину, при метастатичному раку молочної залози: оновлення рекомендацій Американського товариства клінічної онкології та онкологічної допомоги Онтаріо, 2017 (Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An

American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update)¹⁷.

Метою даного керівництва було спільно з Лікування раку Онтаріо (Cancer Care Ontario, CCO) оновити основні рекомендації керівництва Американського товариства клінічної онкології (ASCO) щодо ролі кістково-модифікуючих лікарських засобів (ВМА) при метастатичному раку молочної залози. Це цілеспрямоване оновлення стосувалося нових даних про інтервали між прийомами та ролі кістково-модифікуючих лікарських засобів при контролі болю в кістках.

Ключові рекомендації

Рекомендацію оновлено для керівництва 2017 року:

Пацієнти з раком молочної залози, які мають ознаки метастазів у кістках, повинні лікуватися за допомогою кістково-модифікуючих лікарських засобів. Відсутні рекомендації щодо переваги одного кістково-модифікуючого лікарського засобу над іншим. Якщо пацієнти отримують золедронову кислоту в дозі 4 мг внутрішньовенно протягом не менше 15 хвилин, варіанти дозування - кожні 12 тижнів або кожні 3-4 тижні (тип: заснований на доказах; користь переважає шкоду; якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна).

Аналгетичний ефект кістково-модифікуючих лікарських засобів (деносумабу, памідронату або золедронові кислоти) помірний, і їх не слід застосовувати окремо при болях у кістках. Група рекомендує застосовувати поточний стандарт надання підтримуючої терапії та знеболювання. Це може включати аналгезію, додаткову терапію, променеву терапію, хірургічне втручання, системну протиракову терапію та направлення на підтримуючу терапію та знеболювання. Доказів клінічно значущої переваги недостатньо для підтримки використання одного кістково-модифікуючого лікарського засобу порівняно з іншим. Потрібні подальші дослідження цього клінічного питання. (тип: заснований на фактичних даних; користь переважає шкоду; якість доказів: низька; сила рекомендації: слабка).

Рекомендації не змінилися порівняно з попереднім оновленням (від 2011 року)

Лікарські засоби, що модифікують кісткову тканину, рекомендовані для пацієнтів із метастатичним раком молочної залози з ознаками руйнування кісток. Відсутні рекомендації щодо переваги одного кістково-модифікуючий лікарського засобу над іншим.

Механізм дії, а також потенційні переваги та шкоду слід враховувати під час розгляду питання про довгострокове застосування лікарських засобів, що модифікують кісткову тканину.

¹⁷<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.4614>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

Пацієнти з кліренсом креатиніну > 60 мл/хв не потребують жодних змін у дозі, часі інфузії або інтервалі; необхідно контролювати рівень креатиніну з кожною внутрішньовенною дозою бісфосфонату.

У пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв або на діалізі, які можуть лікуватися деносумабом, рекомендується ретельний моніторинг гіпокальціємії.

Усі пацієнти повинні пройти стоматологічний огляд та профілактичне стоматологічне лікування перед застосуванням лікарських засобів, що модифікують кісткову тканину.

Використання біохімічних маркерів для моніторингу лікарських засобів, що модифікують кісткову тканину, не рекомендується для рутинного лікування.

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)¹⁸.

Кісткові метастази та лікарські засоби, що модифікують кісткову тканину

Мультидисциплінарний підхід необхідний для лікування пацієнтів із кістковими метастазами та запобігання ураженням скелета (V, A).

Ортопедичне обстеження рекомендовано у разі значних пошкоджень довгих кісток або хребців, а також у пацієнтів із метастатичною компресією спинного мозку, для обговорення можливого хірургічного втручання (IV, A).

Променева терапія рекомендована при ураженнях із помірним ризиком переломів і тих, що супроводжуються помірним або сильним болем (I, A).

Однофракційна променева терапія 8 Гр (Грей) настільки ж ефективна, як і фракціоновані схеми при неускладнених метастазах у кістках (I, A).

Променеву терапію слід проводити після хірургічного втручання з метою стабілізації або відокремлення при метастатичній компресії спинного мозку (III, B).

Пацієнтам із кістковими метастазами, незалежно від симптомів, рекомендовані лікарські засоби, що модифікують кісткову тканину, наприклад бісфосфонати або деносумаб (I, A).

Пацієнтам зі стабільним захворюванням золедронат можна призначати кожні 12 тижнів після 3-6 місячних курсів лікування (I, B).

Деносумаб слід вводити кожні 4 тижні, і він є більш ефективним, ніж золедронат, щодо затримки першої та наступної скелетних подій (I, B).

Перед початком застосування лікарських засобів, що модифікують кісткову тканину, пацієнти повинні пройти повне стоматологічне обстеження та в ідеалі завершити будь-яке необхідне стоматологічне лікування. Необхідно призначити препарати кальцію та вітаміну D (III, A).

¹⁸[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf)

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

Оптимальна тривалість терапії лікарськими засобами, що модифікують кісткову тканину, не визначена, але доцільно перервати терапію через 2 роки для пацієнтів у стані ремісії (II, B).

Ідеальна послідовність терапії не визначена, але здається доцільним задокументувати відповідь пухлини на системне лікування, перш ніж пропонувати місцево-регіонарні методи лікування (V, C).

Рекомендації Німецької групи гінекологічної онкології (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, AGO) щодо діагностики та лікування пацієнтів з місцевопоширеним та метастатичним раком молочної залози: оновлення 2022 (AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2022)¹⁹.

У понад 65–70% пацієнтів із поширеним раком молочної залози розвиваються скелетні метастази. Бісфосфонати та деносумаб успішно застосовуються для зменшення гіперкальціємії (рівень доказів: 1a/A/AGO++), скелетних подій/ускладнень (рівень доказів: 1a/A/AGO++), болю в кістках (рівень доказів: 1a/A/AGO++) і подовження виживаності без болю в кістках (бісфосфонати: рівень доказів: 1a/A/AGO++; деносумаб: рівень доказів: 1b/A/AGO++).

Виходячи з різниці доказів щодо деескалації деносумабу, памідронату та золедроновної кислоти (тобто кожні 12 тижнів, а не кожні 3–4 тижні), деескалація рекомендована лише у випадку застосування золедронату (рівень доказів: 1a/A/AGO++), але не у випадку двох інших кістково-модифікуючих лікарських засобів (LoE 2b/B/AGO+/-).

Необхідно враховувати серйозні побічні ефекти та проводити профілактику остеонекрозу щелепи на основі оцінки ASORS (Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin).

Слід з обережністю підходити до запланованої послідовної терапії декількома кістковими таргетними препаратами, з огляду на більш високу частоту остеонекрозу щелепи (рівень доказів: 2b/B/AGO+/-).

У разі компресії спинного мозку лікування слід розпочинати негайно (рівень доказів: 1c/D/AGO++), а прийом стероїдів слід починати при перших симптомах (рівень доказів: 2a/C/AGO+).

Якщо променева терапія показана, вибір режиму (1 × 8–10 Гр порівняно з багатофракційним) залежить від прогнозу, загального стану та переваг пацієнта.

Відповідно до додатку до листа МОЗ від 02.09.2022 №24-04/20266/2-22 у якості компаратора для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні

¹⁹<https://www.karger.com/Article/Pdf/524789>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини визначено золедронову кислоту.

Уповноваженим органом з державної ОМГ проведено аналіз щодо запропонованого компаратора. Золедронові кислота відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, показана для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, зумовлена зляккісною пухлиною), у пацієнтів зі зляккісними новоутвореннями на пізніх стадіях. Золедронові кислота в дозуванні 4 мг внутрішньовенно (як і інші бісфосфонати) рекомендована при наявності метастатичного ураження кісток скелету при раку молочної залози уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України від 30.06.2015 № 396. Також бісфосфонати рекомендовані міжнародними настановами Європейського товариства медичної онкології (2020, 2021), Національної загальної онкологічної мережі (2022), Американського товариства клінічної онкології (2017), Німецької групи гінекологічної онкології (2022) при наявності кісткових метастазів у пацієнтів з раком молочної залози. Золедронові кислота є єдиним інгібітором резорбції кісткової тканини, що включений до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармацевтичні препарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих". Таким чином, уповноважений орган вважає золедронову кислоту релевантним компаратором.

З метою аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки ібандронової кислоти та золедронові кислоти для профілактики скелетних пошкоджень у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини проведено пошук вторинних джерел інформації щодо доказових даних у базі даних PubMed database, The Cochrane Library Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку ібандронової кислоти у порівнянні з золедронові кислотою для профілактики скелетних пошкоджень у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини.

Досліджувана популяція - пацієнти, хворі на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини.

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

Досліджуваний лікарський засіб - ібандронова кислота, перорально по 50 мг 1 раз на добу або внутрішньовенно краплинно по 6 мг протягом 15 хвилин 1 раз на 3-4 тижні.

Компаратор - золедроновна кислота, внутрішньовенно по 4 мг протягом щонайменше 15 хвилин 1 раз на 3-4 тижні.

Основні досліджувані результати - загальна виживаність, кількість та частота виникнення скелетних подій, зменшення болю в кістках, безпека.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (далі - РКД), проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення ефективності та безпеки ібандронової кислоти та золедроновної кислоти для профілактики скелетних пошкоджень у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини.

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

Ключові слова пошуку: ibandronic acid, zoledronic acid, breast cancer, bone metastasis, bisphosphonate. Застосовувалися фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

У результаті пошуку було виявлено 7 публікацій. Після вчитки заголовків та абстрактів, а також перевірки відповідності публікацій клінічному питанню для подальшого аналізу був відібраний мета-аналіз змішаного порівняння (mixed-treatment meta-analysis) *C.Palmieri et al., 2013*²⁰.

Метою даного мета-аналізу було вивчити порівняльну ефективність золедроновної кислоти, клодронату, памідронату та ібандронату (внутрішньовенне введення та пероральний прийом) у пацієнтів із скелетними пошкодженнями у хворих на рак молочної залози, рак передміхурової залози та множинної мієломи.

Критеріями включення до мета-аналізу були рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), у яких досліджували ефективність клодронату, ібандронату, памідронату та/або золедроновної кислоти при раку молочної залози та раку передміхурової залози з метастазами в кістки або множинній мієломі, які повідомляли про кінцеву точку ефективності щодо скелетних подій (skeletal-related events).

Загалом у мета-аналіз було включено 17 публікацій, що охоплювали 20 РКД, для трьох злякисних новоутворень. У 3 дослідженнях порівнювали бісфосфонати (золедронову кислоту з памідронатом та пероральним ібандронатом при раку молочної залози та золедронову кислоту з клодронатом при множинній мієломі). Решта досліджень порівнювали бісфосфонат з плацебо.

²⁰Carlo Palmieri, John R. Fullarton, Janet Brown. Comparative Efficacy of Bisphosphonates in Metastatic Breast and Prostate Cancer and Multiple Myeloma: A Mixed-Treatment Meta-analysis. *Clin Cancer Res* (2013) 19 (24): 6863–6872. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2275>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

За участі пацієнтів із раком молочної залози в мета-аналіз було включено 7 РКД, що включали порівняння золедроновної кислоти, памідронату, клодронату, ібандронату внутрішньовенно та перорального ібандронату з плацебо, а також золедроновної кислоти з памідронатом та пероральним ібандронатом.

Результати мета-аналізу змішаного порівняння були виражені як річна частота скелетних пошкоджень для кожного бісфосфонату та плацебо та як середнє співвідношення ймовірності частоти скелетних пошкоджень під час лікування золедроновною кислотою порівняно з іншими бісфосфонатами або плацебо.

Так як досліджувана популяція при проведенні даної державної ОМТ за скороченою процедурою - це пацієнти, хворі на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини, то нижче у висновку представлені результати з мета-аналізу саме для визначеної популяції.

Результати: у пацієнтів із раком молочної залози золедронна кислота була пов'язана з найнижчою річною частотою скелетних пошкоджень (1,60) серед досліджуваних бісфосфонатів; річна частота скелетних пошкоджень при прийомі ібандронату перорально становила 1,67 та внутрішньовенно - 1,70, памідронату становила 2,07 і клодронату - 2,29. Перевищення показника скелетних пошкоджень становило для ібандронату (перорально 22% та внутрішньовенно 30%), памідронату (58%), клодронату (72%) над золедроновною кислотою.

За висновками авторів серед досліджених бісфосфонатів золедронна кислота виявилася найефективнішою для зниження ризику скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози.

З метою вивчення порівняльної клінічної ефективності та безпеки ібандронової кислоти та золедроновної кислоти для профілактики скелетних пошкоджень у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини щодо визначених у досліджуваному клінічному питанні клінічних точок (загальна виживаність, кількість та частота виникнення скелетних подій, зменшення болю в кістках, безпека) додатково був проведений пошук первинних джерел даних (клінічних досліджень), змінивши критерії включення/виключення та фільтри, які застосовувалися при пошуку. За результатами пошуку було виявлено 12 публікацій. Після вичитки заголовків та абстрактів, а також перевірки відповідності клінічному питанню для подальшого аналізу була відібрана публікація *P. Barrett-Lee et al., 2014*²¹.

В публікації *P. Barrett-Lee et al., 2014* представлені результати відкритого, багаточентрового, рандомізованого дослідження фази III не меншої ефективності з паралельними групами та активним контролем (NCT00326820). Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб показати, що ібандронова кислота для

²¹P. Barrett-Lee et al., 2014. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 114–22. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70539-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70539-4)

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

перорального введення не поступається золедроновій кислоті для внутрішньовенного введення щодо зниження кількості та частоти скелетних подій, включаючи всі скелетні явища, які спостерігалися в учасників протягом періоду лікування.

У дослідження були включені чоловіки та жінки віком від 18 років та старше, які мали щонайменше один рентгенологічно підтверджений метастаз у кістки гістологічно підтвердженого раку молочної залози. Критерії включення також включали клінічне рішення щодо лікування бісфосфонатами протягом 3 місяців до рандомізації, функціональний статус відповідно до шкали Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) від 0 до 2, надання письмової інформованої згоди. Була дозволена одночасна хіміотерапія та/або гормональна терапія при метастатичному захворюванні. Критеріями виключення були метастази у ЦНС, поточні активні стоматологічні проблеми, відома активна пептична виразка, вагітні жінки або жінки, що годують груддю, кліренс креатиніну менше 30 мл/хв, білірубін сироватки вище $1,5 \times$ верхньої границі норми (ВГН) або аспартатамінотрансфераза/аланінамінотрансфераза вище $3,0 \times$ ВГН, терапія бісфосфонатами в попередні 6 місяців чи гіперчутливість до бісфосфонатів.

Досліджуваними лікарськими засобами були: ібандронова кислота, по одній таблетці 50 мг на день протягом 96 тижнів та золедронові кислота, по 4 мг внутрішньовенно протягом як мінімум 15 хвилин, розчинена у не менше 100 мл фізіологічного розчину, кожні 4 тижні протягом 96 тижнів. В групу ібандронової кислоти було включено 705 пацієнтів, а в групу золедронові кислоти - 699 пацієнтів. Тривалість лікування становила 96 тижнів.

Первинною кінцевою точкою для не меншої ефективності була частота та час виникнення скелетних подій протягом 96 тижнів, проаналізовані згідно аналізу за протоколом. Скелетна подія являла собою композитну подію, що визначається як одне з наступних: потреба в ортопедичній хірургії, вертебропластиці або променевої терапії кісток, симптоматичний перелом хребта, патологічний неverteбральний перелом, компресія спинного мозку та гіперкальціємія злюкисних новоутворень. Вторинними кінцевими точками були: час до першої скелетної події, відсоток учасників з будь-якою скелетною подією, оцінка болю або застосування анальгетиків протягом 96 тижнів, токсичні ефекти, про які повідомляли протягом 96 тижнів, якість життя протягом 96 тижнів, загальна виживаність через 96 тижнів та 5 років, безпека та використання ресурсів охорони здоров'я через 48 тижнів та 96 тижнів.

Аналіз за протоколом включав 654 (96%) з 705 пацієнтів у групі ібандронової кислоти та 672 (96%) з 699 у групі золедронові кислоти. Медіана періоду спостереження становила 91 тиждень (міжквартильний інтервал 40-132) для групи

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

золедронові кислоти та 92 тижні (міжквартильний інтервал 42-130) для групи ібандронової кислоти.

Частота та час виникнення скелетних подій: первинний аналіз за протоколом включав 390 скелетних подій у 257 (38%) з 672 пацієнтів у групі золедронові кислоти та 419 скелетних подій у 253 (39%) з 654 пацієнтів у групі ібандронової кислоти. Щорічна частота скелетних подій становила 0,499 (95% СІ 0,454-0,549) для ібандронової кислоти та 0,435 (95% СІ 0,393-0,480) для золедронові кислоти, RR скелетних подій становив 1,148 (95% СІ 0,967-1,362).

Час до першої скелетної події: Медіана часу до першої скелетної події, в популяції, оціненої за протоколом, становила 97,0 тижнів (95% СІ 92,9 - не досягнуто) у групі ібандронової кислоти та 99,0 тижнів (95% СІ 93,6 - не досягнуто) у групі золедронові кислоти.

Відсоток учасників з будь-якою скелетною подією: під час первинного аналізу спостерігалось 647 скелетних подій будь-якого типу у 284 (41%) із 697 пацієнтів у групі золедронові кислоти та 787 скелетних подій будь-якого типу у 293 (42%) із 704 пацієнтів у групі ібандронової кислоти. В ІТТ-популяції променева терапія кісток була найпоширенішою скелетною подією, і становила 416 випадків у 210/704 (30%) пацієнтів в групі ібандронової кислоти та 349 випадків у 188/697 (27%) пацієнтів в групі золедронові кислоти. Було 153 переломи у 100(14%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти та 125 переломи у 91(13%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти. Гіперкальціємія спостерігалась в 142 випадках у 75(11%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти та в 108 випадках у 65(9%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти. Потреба в ортопедичній хірургії була у 53 випадках у 41 (6%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти та у 33 випадках у 30(4%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти. Спостерігалось 23 випадки компресії спинного мозку у 20 (3%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти та 32 випадки компресії спинного мозку у 23(3%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти.

Загальна виживаність: При аналізі загальної виживаності в ІТТ-популяції помер 831 пацієнт, 395 (57%) із 697 пацієнтів у групі золедронові кислоти та 436 (62%) із 704 пацієнтів у групі ібандронової кислоти. Медіана загальної виживаності становила 113,4 тижнів (95% СІ 103,6–124,1) у групі золедронові кислоти та 111,3 тижнів (95% СІ 103,4–118,4) у групі ібандронової кислоти. Дворічна загальна виживаність становила 53% (95% СІ 49–57) у групі золедронові кислоти та 54% (95% СІ 49–57) у групі ібандронової кислоти (HR 1,086 (95% СІ 0,948–1,245, p=0,24).

Токсичні ефекти, про які повідомляли протягом періоду лікування: Приблизно однакова кількість пацієнтів мала гіпокальціємію в обох групах, хоча події 3-4 ступеня були рідкісними. Будь-які ниркові токсичні ефекти частіше зустрічалися у групі золедронові кислоти, ніж у групі ібандронової кислоти (χ^2

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

=10,9, $p=0,001$), хоча небажані явища з боку нирок 3-4 ступеня зустрічалися у однакового числа пацієнтів у кожній групі. У групі ібандронової кислоти повідомляли про 318 токсичних ефектів у 204 пацієнтів як про серйозні небажані явища, а в групі золедронові кислоти про 272 токсичні ефекти у 179 пацієнтів повідомлялося як про серйозні небажані явища. Частота остеонекрозу щелепи була однаково низькою в обох групах, і становила 5 випадків (<1%) у групі ібандронової кислоти та 9 випадків (1%) в групі золедронові кислоти ($\chi^2=1,2$, $p=0,297$).

Безпека: Побічні реакції будь-якого ступеня спостерігалися у 674 (96%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти та у 667 (96%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти. Найпоширенішими побічними реакціями будь-якого ступеня були: втома у 551 (79%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 544 (77%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти, посилення болю в кістках у 428 (61%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 435 (62%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти, біль у суглобах у 398 (57%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 390 (55%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти, нудота або блювання у 417 (60%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 410 (58%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти, біль у м'язах у 303 (43%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 301 (43%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти. Найпоширенішими побічними реакціями 3-4 ступеня були: втома у 97 (14 %) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 98 (14 %) із 704 пацієнтами у групі ібандронової кислоти, посилення болю в кістках у 91 (13 %) порівняно з 85 (12 %) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти, біль у суглобах у 41 (6 %) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 38 (5 %) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти, інфекції у 31 (5%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 23 (3%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти, нудота або блювання у 38 (5%) з 697 пацієнтів в групі золедронові кислоти порівняно з 41 (6%) з 704 пацієнтів в групі ібандронової кислоти.

Результати оцінки якості життя, використання ресурсів охорони здоров'я, і субдослідження біомаркерів не були представлені у даній публікації.

За висновками авторів золедроніва кислота переважає ібандронову кислоту у запобіганні скелетних подій, викликаних кістковими метастазами. Проте, обидва лікарські засоби мають прийнятні профілі безпеки, а пероральна форма більш зручна, і можна розглянути її застосування, якщо у пацієнта є уподобання або виникають труднощі з внутрішньовенними інфузіями.

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials Notes for completion of

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

checklist)²² була проведена оцінка методологічної якості публікацій *P. Barrett-Lee et al., 2014*. За результатами оцінки уповноваженим органом встановлено, що методологічна якість дослідження *P. Barrett-Lee et al., 2014* є прийнятною.

Отже, за результатами відкритого, багатоцентрового, рандомізованого дослідження фази III не меншої ефективності, представлених у публікації *P. Barrett-Lee et al., 2014*, у пацієнтів з рентгенологічно підтвердженими метастазами у кістки гістологічно підтвердженого раку молочної залози застосування ібандронової кислоти (пероральне введення) поступається золедроновій кислоті (внутрішньовенне введення) щодо зниження частоти скелетних подій при метастатичному раку молочної залози. Під час дослідження відбулося 390 скелетних подій у 257 (38%) з 672 пацієнтів у групі золедроновій кислоти та 419 скелетних подій у 253 (39%) з 654 пацієнтів у групі ібандронової кислоти. Щорічна частота скелетних подій становила 0,499 (95% CI 0,454-0,549) для ібандронової кислоти та 0,435 (95% CI 0,393-0,480) для золедроновій кислоти, RR скелетних подій становив 1,148 (95% CI 0,967-1,362). Однак різниця між групами не є статистично значущою. Медіана часу до першої скелетної події, становила 97,0 тижнів (95% CI 92,9 - не досягнуто) у групі ібандронової кислоти та 99,0 тижнів (95% CI 93,6 - не досягнуто) у групі золедроновій кислоти. Медіана загальної виживаності становила 113,4 тижнів (95% CI 103,6–124,1) у групі золедроновій кислоти та 111,3 тижнів (95% CI 103,4–118,4) у групі ібандронової кислоти. При цьому профіль безпеки обох лікарських засобів є подібним. Найпоширенішими побічними реакціями будь-якого ступеня були: втома у 551 (79%) в групі золедроновій кислоти порівняно з 544 (77%) в групі ібандронової кислоти, посилення болю в кістках у 428 (61%) в групі золедроновій кислоти порівняно з 435 (62%) в групі ібандронової кислоти, біль у суглобах у 398 (57%) в групі золедроновій кислоти порівняно з 390 (55%) в групі ібандронової кислоти, нудота або блювання у 417 (60%) в групі золедроновій кислоти порівняно з 410 (58%) в групі ібандронової кислоти, біль у м'язах у 303 (43%) в групі золедроновій кислоти порівняно з 301 (43%) в групі ібандронової кислоти.

*Додатково уповноваженим органом був проведений пошук досліджень, що порівнювали застосування ібандронової кислоти для перорального застосування з ібандроновою кислотою для внутрішньовенного застосування. В результаті пошуку у відкритому доступі не було виявлено досліджень, що порівнювали застосування ібандронової кислоти для перорального застосування з ібандроновою кислотою для внутрішньовенного застосування. Була знайдена публікація *B.Leyland-Jones, 2004*²³, в якій узагальнено фармакокінетичні та клінічні дані, що демонструють фармакокінетичну та клінічну еквівалентність перорального та внутрішньовенного введення ібандронату при метастатичному*

²²<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

²³B.Leyland-Jones. European Journal of Cancer Supplements, Volume 2, Issue 5, April 2004, Pages 9-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2004.01.003>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

захворюванні кісток. Проте, проведення оцінки даних 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.

Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози”, затвердженим наказом МОЗ України від 30.06.2015 № 396, перевага надається застосуванню бісфосфонатів внутрішньовенно (ібандронова кислота 6 мг в/в протягом 60 хвилин), проте, можливий також пероральний прийом ібандронової кислоти (50 мг).

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 ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом 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 бюджет лікарського засобу ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом 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 додатків до листів МОЗ України від 02.09.2022 №24-04/20266/2-22 та від 19.09.2022 №24-04/21662/2-22), що представлено у таблиці 1. Відповідно до звернення МОЗ

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

України у розрахунках було використано дозування 50 мг (таблетки) та концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі. Кількість дорослих пацієнтів, які потребують щорічної профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини становить 2940 осіб. Медичною технологією порівняння є золедренова кислота.

Відповідно до додатку до листа МОЗ від 19.09.2022 №24-04/21662/2-22 для проведення розрахунків було використано ціни з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022. У Реєстрі оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022 наявні ціни для трьох зареєстрованих торговельних назв ібандронової кислоти у формі таблеток з дозуванням 50 мг, а саме: БОНДРОНАТ®, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА та БОНАБЛАСТ; ціни для чотирьох зареєстрованих торговельних назв ібандронової кислоти у формі концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл: БОНДРОНАТ®, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ФАРМЕКС, БОНАБЛАСТ, ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА. Зазначені ціни було використано для проведення розрахунків.

У Реєстрі оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022 наявні ціни для одинадцятьох зареєстрованих торговельних назв золедренової кислоти у формі концентрату для розчину для інфузій, а саме: ЗОЛЕМЕДА, ЗОЛЕНДРОВІСТА, ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА, ЗОЛАЦИД, ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА, ЗОЛТЕРО, ЗОЛТА, ЗОМЕТА®, ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ФАРМЕКС, ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА АС та МЕТАКОС®, дані ціни були використані для проведення розрахунків витрат на застосування медичної технології порівняння.

З огляду на механізми закупівель лікарських засобів, що включені до Національного переліку основних лікарських засобів, з використанням електронної системи публічних закупівель, де економічно вигідною пропозицією визначається найдешевша в аукціоні, а також на наявність різних задекларованих оптово-відпускних цін як для ібандронової, так і для золедренової кислоти, для проведення аналізу витрат було обрано найнижчу ціну за одиницю лікарської форми для даних лікарських засобів.

Таблиця 1. Аналіз витрат на добову дозу та на річний курс застосування ібандронової кислоти (таблетки 50 мг та концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі) і золедренової кислоти на одного дорослого пацієнта (з використанням оптово-відпускних цін на ЛЗ станом на 04.08.2022)

	Заявлена медична технологія	Медична технологія порівняння
МНН	Ібандронова кислота	Золедренова кислота

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

ТН	1. БОНДРОНАТ® 2. ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА 3. БОНАБЛАСТ	1. БОНДРОНАТ® 2. ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ФАРМЕКС 3. БОНАБЛАСТ 4. ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА	1. ЗОЛЕМЕДА 2. ЗОЛЕНДРОВІСТА 3. ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА 4. ЗОЛАЦИД 5. ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА 6. ЗОЛТЕРО 7. ЗОЛТА 8. ЗОМЕТА® 9. ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ФАРМЕКС 10. ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА АС 11. МЕТАКОС®
Форма випуску та дозування, що досліджується	1. таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг №28 2. таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг №30 3. таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг №28	концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній пачці	концентрат для розчину для інфузій, 4 мг/5 мл по 5 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці
Ціна за 1 упаковку, грн*	1. 3 344,19 (затверджена наказом МОЗ України від 17.08.2020 № 1894) 2. 2 400,00 (затверджена наказом МОЗ України від 18.07.2022 № 1249) 3. 2 240,00 (затверджена наказом МОЗ України від 18.07.2022 № 1251)	1. 2 597,00 (затверджена наказом МОЗ України від 18.06.2015 №345; від 25.07.2016 №749) 2. 1 542,13 (затверджена наказом МОЗ України від 06.11.2020 № 2543) 3. 1 935,00 (затверджена наказом МОЗ України від 18.07.2022 № 1252) 4. 1 935,00 (затверджена наказом МОЗ України від 04.08.2022 № 1403)	1. 1 822,25 (затверджена наказом МОЗ України від 19.04.2017 № 445) 2. 1 875,00 (затверджена наказом МОЗ України від 06.03.2018 № 449) 3. 1 500,00 (затверджена наказом МОЗ України від 24.09.2018 № 1747) 4. 1 336,32 (затверджена наказом МОЗ України від 12.07.2019 №1605) 5. 700,00 (затверджена наказом МОЗ України від 16.06.2020 № 1404) 6. 2 400,05 (затверджена наказом МОЗ України від 18.05.2021 № 968) 7. 525,64 (затверджена наказом МОЗ України від 06.08.2021 № 1673) 8. 2 883,90 (затверджена наказом МОЗ України від 05.10.2021 № 2155)

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

			9. 1085,73 (затверджена наказом МОЗ України від 17.02.2022 № 319) 10. 1800,00 (затверджена наказом МОЗ України від 04.08.2022 № 1403) 11. 845,00 (затверджена наказом МОЗ України від 01.11.2019 №2207)
Ціна за 1 таблетку/ флакон, грн	1. 119,44 2. 80,00 3. 80,00	1. 2 597,00 2. 1 542,13 3. 1 935,00 4. 1 935,00	1. 1 822,25 2. 1 875,00 3. 1 500,00 4. 1 336,32 5. 700,00 6. 2 400,05 7. 525,64 8. 2 883,90 9. 1 085,73 10. 1 800,00 11. 845,00
Дорослі			
Схема застосування	50 мг один раз на добу	6 мг після попереднього розведення у 100 мл 0,9% ізотонічного розчину натрію хлориду або 100 мл 5% розчину глюкози 1 раз на 3-4 тижня	4 мг у вигляді інфузії кожні 3-4 тижні
Добова доза	1 таблетка	1 флакон	1 флакон
Кількість ЛЗ на 1 рік застосування	365 таблеток	від 13 до 18 флаконів	від 13 до 18 флаконів
Витрати на добову дозу, грн**	80,00	1 542,13	525,64
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	29 200,00	від 20 047,69 до 27 758,34	від 6 833,32 до 9 461,52

**Відповідно до додатка до листа МОЗ України від 19.09.2022 №24-04/21662/2-22 у розрахунках використано ціни з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022²⁴*

²⁴<https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpuskni-h-cin-na-likarski-zasobi>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

***Для проведення розрахунків обрано найнижчу ціну за одиницю лікарської форми із реєстру оптово-відпускних цін*

Вартість застосування ібандронової кислоти у формі таблеток було розраховано виходячи із кількості необхідних таблеток, без заокруглення до цілих упаковок. Кількість флаконів ібандронової та золедронової кислоти було розраховано із заокругленням до цілого числа в сторону збільшення.

Витрати на добову дозу ібандронової кислоти для одного дорослого пацієнта для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, становлять 80,00 грн (таблетки 50 мг) та 1 542,13 грн (концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі); витрати на добову дозу золедронової кислоти для одного дорослого пацієнта становлять 525,64 грн. Відповідно, витрати на одного пацієнта протягом року становлять: для ібандронової кислоти - 29 200,00 грн (таблетки 50 мг) та від 20 047,69 до 27 758,34 грн (концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі), для золедронової кислоти - від 6 833,32 до 9 461,52 грн.

У таблиці 2 представлено аналіз впливу на показники бюджету в Україні при застосуванні ібандронової кислоти з часовим горизонтом в один рік.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні ібандронової кислоти (з використанням оптово-відпускних цін на ЛЗ)

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатках до листів МОЗ України від 02.09.2022 №24-04/20266/2-22)	2 940
Сценарій 1: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію (ібандронова кислота у формі таблеток з дозуванням 50 мг)	2 940
Сценарій 2: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію (ібандронова кислота у формі концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі)	2 940
Сценарій 3: уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння (золедронова кислота)	2 940

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 1: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією (ібандронова кислота у формі таблеток з дозуванням 50 мг), грн	85 848 000,00
Сценарій 2: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією (ібандронова кислота у формі концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі) в залежності від кратності застосування, грн	від 58 940 208,60 до 81 609 519,60
Сценарій 3: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів медичною технологією порівняння (золедронові кислота) в залежності від кратності застосування, грн	від 20 089 960,80 до 27 816 868,80
Додатковий вплив на бюджет ібандронової кислоти у формі таблеток з дозуванням 50 мг (сценарій 1 - сценарій 3) в залежності від кратності застосування золедронові кислоти, грн	від 58 031 131,20 до 65 758 039,20
Додатковий вплив на бюджет у формі концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі (сценарій 2 - сценарій 3) в залежності від кратності застосування, грн	від 38 850 247,80 до 53 792 650,80

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів ібандроновою кислотою у формі таблеток з дозуванням 50 мг становлять 85 848 000,00 грн; у формі концентрату - від 58 940 208,60 до 81 609 519,60 грн; витрати на золедронову кислоту становлять від 20 089 960,80 до 27 816 868,80 грн в залежності від кратності застосування ібандронової та золедронові кислоти у формі концентрату.

За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля ібандронової кислоти у формі таблеток з дозуванням 50 мг може призвести до додаткових витрат у розмірі від 58 031 131,20 грн до 65 758 039,20 грн в залежності від кратності застосування золедронові кислоти. Закупівля ібандронової кислоти у формі концентрату може призвести до додаткових витрат бюджету у розмірі від 38 850 247,80 грн до 53 792 650,80 грн в залежності від кратності застосування ЛЗ.

Змодельований вплив на бюджет ібандронової кислоти 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 як для ібандронової кислоти у формі таблеток з дозуванням 50 мг, так і для ібандронової кислоти у формі концентрату для розчину для інфузій 1

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

мг/мл по 6 мл у флаконі, вплив на бюджет буде середнім (буде знаходитись у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн).

Проте варто зазначити, що золедронова кислота включена до переліку ЛЗ, які закупаються 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 умови 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 на ЛЗ (за результатами торгів, проведених ДП “Медичні закупівлі України”, за умови їх наявності), що доступні в електронній системі публічних закупівель, а саме аналіз витрат на добову дозу та на річний курс застосування ібандронової кислоти та золедронової кислоти на одного дорослого пацієнта (таблиця 3) та, відповідно, аналіз впливу на показники бюджету при застосуванні ібандронової кислоти (таблиця 4).

Таблиця 3. Аналіз витрат на добову дозу та на річний курс застосування ібандронової кислоти та золедронової кислоти на одного дорослого пацієнта (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ)

	Заявлена медична технологія		Медична технологія порівняння
МНН	Ібандронова кислота		Золедронова кислота
ТН, що закуповувалась	ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА	ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА	ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ФАРМЕКС
Форма випуску та дозування, що досліджується	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці	концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній пачці	концентрат для розчину для інфузій, 0,8 мг/мл по 5 мл у флаконі
Ціна 1 таблетки / флакону, грн	87,90 ²⁵	2 126,00 ²⁶	59,00 ²⁷

²⁵ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Capecitabine, Letrozole, Pemetrexed, Oxaliplatin, Ibandronic acid, Ibandronic acid)», замовник – Комунальне некомерційне підприємство “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради”, договір про закупівлю від 30.09.22 №87/2220: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-09-16-009644-a>

²⁶ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Capecitabine, Letrozole, Pemetrexed, Oxaliplatin, Ibandronic acid, Ibandronic acid)», замовник – Комунальне некомерційне підприємство “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради”, договір про закупівлю від 30.09.22 №87/2220: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-09-16-009644-a>

²⁷ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Кислота золедронова 4 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 17.08.22 №09/236-08/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-15-006571-a>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

Схема застосування	50 мг один раз на добу	6 мг після попереднього розведення у 100 мл 0,9% ізотонічного розчину натрію хлориду або 100 мл 5% розчину глюкози 1 раз на 3-4 тижня	4 мг у вигляді інфузії кожні 3-4 тижні
Добова доза	1 таблетка	1 флакон	1 флакон
Вартість добової дози, грн	87,90	2 126,00	59,00
Кратність застосування на рік	365	від 13 до 18	від 13 до 18
Кількість ЛЗ на 1 рік лікування 1 пацієнта	365 таблеток	від 13 до 18 флаконів	від 13 до 18 флаконів
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	32 083,50	від 27 638,00 до 38 268,00	від 767,00 до 1 062,00

Отже, остання доступна ціна ЛЗ золедренова кислота за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступна в електронній системі публічних закупівель, є на 88,8-98% нижчою, за ціни з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022.

Оскільки ібандронова кислота не закуповується централізовано, закупівельна ціна за таблетку, яка може включати постачальницько-збутові надбавки, та встановлена за результатами торгів, замовником у яких виступав комунальний некомерційний заклад та/чи установа охорони здоров'я, є вищою за задекларовану оптово-відпускну ціну на 9,9% у разі порівняння із найнижчою ціною із реєстру або нижчою на 26,4% у разі порівняння із найвищою ціною, задекларованою у реєстрі. Закупівельна ціна 1 флакону концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл є вищою за задекларовану оптово-відпускну ціну на 37,9% у разі порівняння із найнижчою ціною із реєстру або нижчою на 18,1% у разі порівняння із найвищою ціною, задекларованою у реєстрі.

Таким чином, витрати на річне застосування ібандронової кислоти за закупівельною ціною для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини становлять 32 083,50 грн у разі використання таблеток або від 27 638,00 грн до 38 268,00 грн у разі використання концентрату для розчину для інфузій. Витрати на річне застосування лікарського засобу порівняння (золедренової кислоти) на одного дорослого пацієнта за закупівельною ціною становлять від 767,00 грн до 1 062,00 грн. Така різниця у

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

витратах спричиняється, переважно, рівнем закупівлі, оскільки витрати за умови централізованої закупівлі лікарських засобів є значно нижчими, порівняно із витратами за результатами торгів, замовниками у яких виступають комунальні некомерційні заклади та/чи установи охорони здоров'я.

Отже, згідно з проведеним аналізом витрат на річний курс застосування ібандронової кислоти на одного дорослого пацієнта з використанням останніх закупівельних цін на ЛЗ встановлено, що використання ібандронової кислоти є більш витратною опцією лікування у порівнянні з золедреновою кислотою, а різниця витрат становить від 26 871,00 до 37 206,00 грн на одного дорослого пацієнта в залежності від кратності застосування.

Результати аналізу впливу на показники бюджету у частині витрат на лікарські засоби представлено з часовим горизонтом в один рік.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні ібандронової кислоти (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ)

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатках до листів МОЗ України від 02.09.2022 №24-04/20266/2-22)	2 940
Сценарій 1: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію (ібандронова кислота у формі таблеток з дозуванням 50 мг)	2 940
Сценарій 2: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію (ібандронова кислота у формі концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі)	2 940
Сценарій 3: уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння (золедренова кислота)	2 940
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 1: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією (ібандронова кислота у формі таблеток з дозуванням 50 мг), грн	94 325 490,00
Сценарій 2: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією (ібандронова кислота у формі концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі) в залежності від кратності застосування, грн	від 81 255 720,00 до 112 507 920,00
Сценарій 3: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів медичною технологією порівняння (золедренова кислота) в залежності від кратності застосування, грн	від 2 254 980,00 до 3 122 280,00
Додатковий вплив на бюджет ібандронової кислоти у формі таблеток з дозуванням 50 мг (сценарій 1 - сценарій 3) в залежності від	від 91 203 210,00 до 92 070 510,00

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

кратності застосування, грн	
Додатковий вплив на бюджет ібандронової кислоти у формі концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі (сценарій 2 - сценарій 3) в залежності від кратності застосування, грн	від 79 000 740,00 до 109 385 640,00

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів ібандроновою кислотою у формі таблеток становлять 94 325 490,00 грн та від 81 255 720,00 грн до 112 507 920,00 грн у формі концентрату для розчину для інфузій, що є більшими за витрати на золедронову кислоту. За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля ібандронової кислоти призведе до додаткових витрат у розмірі від 91 203 210,00 грн до 92 070 510,00 грн за умови використання таблеток з дозуванням 50 мг та від 79 000 740,00 грн до 109 385 640,00 грн за умови використання концентрату для розчину для інфузій порівняно із витратами на золедронову кислоту на рік лікування когорти пацієнтів в залежності від кратності застосування ібандронової та золедроновної кислоти у формі концентрату.

Змодельований вплив на бюджет ібандронової кислоти 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 ібандронової кислоти вплив на бюджет на 1 рік буде коливатись від середнього (знаходитиметься в діапазоні 38-100 млн грн) до великого (більше 100 млн грн) в залежності від форми випуску та кратності застосування ЛЗ, проте не перевищуватиме рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що дорівнює 176 млн грн.

Отже, відповідно до результатів розрахунків, витрати з використаннями закупівельних цін на ЛЗ є меншими у порівнянні з розрахунками за цінами з реєстру ОВЦ у випадку, коли замовником виступає ДП “Медичні закупівлі України”.

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.

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закупаються 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 31.10.2022 відповідно до звернення МОЗ України проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини відповідно до підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Лікарський засіб ібандронова кислота включений 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 клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології (2020, 2021), Національної загальної онкологічної мережі (2022), Американського товариства клінічної онкології (2017), Німецької групи гінекологічної онкології (2022), які рекомендують застосування бісфосфонатів при наявності кісткових метастазів у пацієнтів з раком молочної залози.

При аналізі мета-аналізу змішаного порівняння (mixed-treatment meta-analysis) C.Palmieri et al., 2013 встановлено, що у пацієнтів із раком молочної залози золедронава кислота є найефективнішою щодо річної частоти скелетних пошкоджень (1,60) порівняно з ібандронатом перорально (1,67) та ібандронатом внутрішньовенно (1,70). Перевищення показника скелетних пошкоджень

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

ібандронату над золедроновією кислотою становило 22% (пероральна лікарська форма) та 30 % (внутрішньовенна лікарська форма).

За даними відкритого, багатоцентрового, рандомізованого дослідження фази III не меншої ефективності у публікації P. Barrett-Lee et al., 2014 прийнятної методологічної якості, у пацієнтів з рентгенологічно підтвердженими метастазами у кістки гістологічно підтвердженого раку молочної залози застосування ібандронової кислоти (пероральний прийом) поступається золедроновій кислоті (внутрішньовенне введення) щодо зниження частоти скелетних подій при метастатичному раку молочної залози. Під час дослідження відбулося 390 скелетних подій у 257 (38%) з 672 пацієнтів у групі золедроновієї кислоти та 419 скелетних подій у 253 (39%) з 654 пацієнтів у групі ібандронової кислоти. Щорічна частота скелетних подій становила 0,499 (95% СІ 0,454-0,549) для ібандронової кислоти та 0,435 (95% СІ 0,393-0,480) для золедроновієї кислоти, RR скелетних подій становив 1,148 (95% СІ 0,967-1,362), однак різниця у результаті між групами не є статистично значущою. Медіана часу до першої скелетної події, становила 97,0 тижнів (95% СІ 92,9 - не досягнуто) у групі ібандронової кислоти та 99,0 тижнів (95% СІ 93,6 - не досягнуто) у групі золедроновієї кислоти. Медіана загальної виживаності становила 113,4 тижнів (95% СІ 103,6–124,1) у групі золедроновієї кислоти та 111,3 тижнів (95% СІ 103,4–118,4) у групі ібандронової кислоти. Дворічна загальна виживаність становила 53% (95% СІ 49–57) у групі золедроновієї кислоти та 54% (95% СІ 49–57) у групі ібандронової кислоти (HR 1,086 (95% СІ 0,948–1,245, p=0,24). При цьому профіль безпеки обох лікарських засобів є подібним. Найпоширенішими побічними реакціями будь-якого ступеня були: втома у 551 (79%) в групі золедроновієї кислоти порівняно з 544 (77%) в групі ібандронової кислоти, посилення болю в кістках у 428 (61%) в групі золедроновієї кислоти порівняно з 435 (62%) в групі ібандронової кислоти, біль у суглобах у 398 (57%) в групі золедроновієї кислоти порівняно з 390 (55%) в групі ібандронової кислоти, нудота або блювання у 417 (60%) в групі золедроновієї кислоти порівняно з 410 (58%) в групі ібандронової кислоти, біль у м'язах у 303 (43%) в групі золедроновієї кислоти порівняно з 301 (43%) в групі ібандронової кислоти.

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на закупівлю ібандронової кислоти для забезпечення когорти пацієнтів (2 940 осіб) за задекларованою оптово-відпускною ціною становлять 85 848 000,00 грн (у формі таблеток з дозуванням 50 мг); 58 940 208,60 грн (у формі концентрату) в залежності від кратності застосування; витрати на золедронову кислоту становлять 20 089 960,80 грн за умови використання найнижчої оптово-відпускної ціни на зазначені ЛЗ відповідно. За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля ібандронової кислоти у формі таблеток з дозуванням 50 мг за мінімальною ціною може призвести до

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

додаткових витрат у розмірі від 58 031 131,20 грн до 65 758 039,20 грн в залежності від кратності застосування. Закупівля ібандронової кислоти у формі концентрату може призвести до додаткових витрат у розмірі від 38 850 247,80 грн до 53 792 650,80 грн за мінімальною ціною ЛЗ в залежності від кратності застосування.

Змодельований вплив на бюджет ібандронової кислоти 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 ібандронової кислоти у формі таблеток з дозуванням 50 мг та концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл по 6 мл у флаконі вплив на бюджет на 1 рік буде середнім (знаходитиметься в діапазоні 38-100 млн грн) при використанні мінімальних цін та не перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів ібандроновою кислотою у формі таблеток становлять 94 325 490,00 грн та від 81 255 720,00 грн до 112 507 920,00 грн у формі концентрату для розчину для інфузій, що є більшими з витрати на золедронову кислоту. За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля ібандронової кислоти призведе до додаткових витрат у розмірі від 91 203 210,00 грн до 92 070 510,00 грн за умови використання таблеток з дозуванням 50 мг та від 79 000 740,00 грн до 109 385 640,00 грн за умови використання концентрату для розчину для інфузій порівняно із витратами на золедронову кислоту на рік лікування когорти пацієнтів в залежності від кратності застосування ібандронової та золедронової кислоти у формі концентрату.

Змодельований вплив на бюджет ібандронової кислоти 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 ібандронової кислоти за останніми доступними закупівельними цінами вплив на бюджет на 1 рік буде коливатись від середнього (знаходитиметься в діапазоні 38-100 млн грн) до великого (більше 100 млн грн) в залежності від форми випуску та кратності застосування ЛЗ, проте не перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Отже, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу ібандронова кислота до Національного переліку основних лікарських засобів як опція вибору для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи,

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (2020, 2021), Національної загальної онкологічної мережі (2022), Американського товариства клінічної онкології (2017), Німецької групи гінекологічної онкології (2022), які рекомендують застосування бісфосфонатів при наявності кісткових метастазів у пацієнтів з раком молочної залози;

- співставні результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки (за даними багатоцентрового РКД час до настання скелетних подій, медіана загальної виживаності та дворічна загальна виживаність були подібними у пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту порівняно з пацієнтами, які отримували золедронову кислоту; пероральний прийом ібандронової кислоти поступається золедроновій кислоті (внутрішньовенне введення) щодо частоти скелетних подій (38% у групі золедронової кислоти та 39% у групі ібандронової кислоти), відносний ризик щорічної частоти скелетних подій становив RR 1,148 (95% CI 0,967-1,362), однак різниця у результаті між групами не є статистично значущою). Профіль безпеки обох лікарських засобів є подібним. При цьому будь-які ниркові токсичні ефекти частіше зустрічалися у групі золедронової кислоти, ніж у групі ібандронової кислоти ($\chi^2=10,9$, $p=0,001$);

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (за умови використання закупівельних цін на лікарські засоби вплив на бюджет ібандронової кислоти у формі таблеток по 50 мг буде середнім (знаходитиметься в діапазоні 38-100 млн грн), для концентрату - коливатиметься від середнього до великого (більше 100 млн грн) в залежності від кратності застосування лікарських засобів, проте не перевищуватиме рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що дорівнює 176 млн грн; за умови використання оптово-відпускних цін, вплив на бюджет ібандронової кислоти буде середнім, незалежно від форми випуску та кратності застосування). Додаткові витрати на ібандронову кислоту порівняно із золедронову кислоту за закупівельними цінами становитимуть від 91 203 210,00 до 92 070 510,00 для таблеток та від 79 000 740,00 до 109 385 640,00 для концентрату, залежно від кратності застосування; за оптово-відпускними цінами додаткові витрати на ібандронову кислоту становитимуть від 58 031 131,20 грн до 65 758 039,20 грн для таблеток та від 38 850 247,80 грн до 53 792 650,80 грн для концентрату в залежності від кратності застосування лікарських засобів;

- епідеміологічні показники щодо захворювання за даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

університеті²⁸ (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) рак молочної залози спричинив втрату 242124 років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY). Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році поширеність раку молочної залози 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); крім того, зляксіне 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 ібандроновій кислоті для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини становить 2940 пацієнтів; слід відзначити наявне забезпечення золедроновою кислотою за державні кошти як за централізованими закупівлями (постанова Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216), так і у Національному переліку основних лікарських засобів;

- наявність двох виробників лікарського засобу на ринку України для ібандронової кислоти, у формі таблеток з дозуванням 50 мг та чотирьох виробників лікарських засобів для концентрату для розчину для інфузій з дозуванням 1 мг/мл по 6 мл у флаконі.

Враховуючи вищевикладене, можливість включення ібандронової кислоти у формі таблеток по 50 мг /концентрату для розчину для інфузій 1 мг/мл (враховуючи біодоступність лікарських форм та рекомендації уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Рак молочної залози” щодо можливості застосування ібандронової кислоти як внутрішньовенно, так і перорально) до Національного переліку основних лікарських засобів для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини може бути розглянута з урахуванням необхідності зниження ціни до співставних витрат на курс лікування порівняно із

²⁸<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

Ібандронова кислота для профілактики скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини, 31.10.2022

компаратором золедреновою кислотою за реальними закупівельними цінами за результатами торгів, проведених ДП “Медичні закупівлі України”, що доступні в електронній системі публічних закупівель, враховуючи порівнювану клінічну ефективність та безпеку зазначених лікарських засобів, великий вплив на бюджет та додаткових витрат в порівнянні із золедреновою кислотою за реальними закупівельними цінами, беручи до уваги діючий статус покриття потреби золедреновою кислотою і вже наявне забезпечення золедреновою кислотою на рівні централізованої закупівлі та у Національному переліку основних лікарських засобів.

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.