



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

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: пертузумаб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 15.12.2021.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 15.12.2021 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

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

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

Виробник: Рош Діагностикс ГмбХ (виробництво нерозфасованої продукції, первинне пакування, випробування контролю якості), Німеччина; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (вторинне пакування; випуск серії), Швейцарія.

Заявник: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ПЕР'ЄТА®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

пертузумаб

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

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

1 флакон (14 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 420 мг (30 мг/мл) пертузумабу.

5) форма випуску:

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

6) спосіб застосування лікарського засобу:

рекомендована початкова навантажувальна доза лікарського засобу становить 840 мг у вигляді 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Далі через кожні 3 тижні вводиться підтримуюча доза 420 мг у вигляді 30-60-хвилинної інфузії. В режимі неоад'ювантної терапії лікарський засіб слід застосовувати протягом 3-6 циклів у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією як частину повної схеми лікування раннього раку молочної залози. Частота дозування 1 раз на 3 тижні.

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

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

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

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C13.

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

Ранній рак молочної залози:

Лікарський засіб Пер'ета® показаний для застосування у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією для неоад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним місцево-розповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву.

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

Показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ:

Ранній рак молочної залози:

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

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

Метастатичний рак молочної залози:

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

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

До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться онкологічні захворювання. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування пацієнтів, що мають HER2-позитивний місцево-розповсюджений, запальний або ранній рак молочної залози з високим ризиком рецидиву.

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)

Пертузумаб показаний для лікування пацієнок, що мають рак молочної залози з HER2-позитивним статусом пухлини. Як зазначено у досьє рак молочної залози (код за МКХ-10 C50-C50.9, D05-D05.9, D24- D24.9, D48.6, D49.3, N60- N60.9) внесений до “Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати” (Версія 1.1, 2018)².

Заявником для розрахунків потреби щодо застосування пертузумабу у якості неoad'ювантної терапії використовувалися дані Національного канцер-реєстру (захворюваність, розподіл пацієнок за стадією хвороби). Оскільки показники розподілу пацієнок з раком молочної залози в залежності від молекулярного підтипу пухлин, ризику рецидиву тощо до Національного канцер-реєстру не включені, для розрахунків також використовувалися дані міжнародних та вітчизняних досліджень, роботи українських та закордонних авторів.

Згідно даних Національного канцер-реєстру України у 2019 році було всього діагностовано 14 720 випадків раку молочної залози у жінок, з них II та III стадії мали 67% пацієнок, це 9862 пацієнок, 18% яких мають HER2-позитивний тип пухлини, це 1775 жінок. Близько 60% з них мають високий ризик рецидиву захворювання (ураження регіональних лімфатичних вузлів, та/чи розмір пухлини більше 2 см) це 1065 жінок, мінімум 25% з яких це жінки молодого працездатного віку, перебіг захворювання у останніх є найбільш агресивним, тому саме вони потребують застосування подвійної блокади рецепторів HER2 на основі пертузумабу.

Таким чином, серед 1092 жінок, які потребують неoad'ювантної терапії, мінімум 266 – це жінки молодого, працездатного віку та, як зазначено у досьє, саме ці жінки отримують найбільші переваги при застосуванні подвійної блокади рецепторів HER2 у якості неoad'ювантної терапії. Для отримання прогнозу щодо захворюваності на рак молочної залози серед жіночого населення на період 2019-2025 рр. заявником був проведений регресійний аналіз. Змодельована кількість цільової групи пацієнок, які отримають найбільші переваги від застосування неoad'ювантної терапії на основі схеми з пертузумабом, представлена у таблиці 1.

Для розрахунків заявником використовувалися лише дані щодо захворюваності, показники поширеності та смертності не враховувалися, оскільки пертузумаб пропонується у якості неoad'ювантної терапії, яка проводиться лише для пацієнок, яким щойно встановлений діагноз раннього раку молочної залози, та лише до операції протягом 1 курсу (від 3-х до 6 введень).

Таблиця 1. Щорічна динаміка захворювання на рак молочної залози

	Роки
--	------

²Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати. Версія 1.1. [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України. Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України. 2018. Режим доступу: <https://drive.google.com/file/d/1mz8CBmTwCBxdh2dF889rhtxME6dhFYgd/view> (дата звернення: 03.11.2021). Назва з екрану.

Кількість випадків захворювання	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Загальна кількість випадків захворювання на рак молочної залози серед жінок	14720	15078	15275	15472	15669	15865	16 062
з них II та III стадії	9862	10102	10234	10366	10498	10630	10762
з них, що мають HER2+ статус пухлини	1775	1818	1842	1866	1890	1913	1937
з них, високий ризик рецидиву захворювання	1065	1091	1105	1120	1134	1148	1162
з них, жінки працездатного віку, яким показано призначення пертузумабу	266	273	276	280	283	287	291

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ) знайдена додатково інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME).³ За даними IHME у 2019 році рак молочної залози посідає 4 позицію в Україні за показником DALY ("disability-adjusted life year" – роки життя, скориговані за інвалідністю) серед усіх онкологічних захворювань. Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році рак молочної залози спричинив втрату 242 124 років життя у всіх вікових категоріях, поширеність – 174 785, захворюваність – 17 869, смертність – 8561 осіб.

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

Як зазначено у досьє заявленій лікарський засіб пертузумаб не включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за показанням, що зазначено у досьє.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ встановлено, що заяву на включення у Базовий перелік основних лікарських засобів ВООЗ було відхилено Комітетом експертів ВООЗ з відбору та використання основних

³ <http://www.healthdata.org>

лікарських засобів у 2019 році⁴. Експерти зауважили, що наявні дані не продемонстрували клінічно значущої переваги щодо виживаності пацієнтів на ранніх стадіях захворювання.

При оцінці порівняльної ефективності та безпеки пертузумабу, яка представлена в досьє з метою включення вказаного лікарського засобу до Номенклатури централізованих закупівель лікарських засобів за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», вивчалися:

Популяція (P, population): дорослі пацієнти з HER2-позитивним (HER2+) місцево-розповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву.

Втручання (I, intervention): пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел в неoad'ювантному режимі. Загальна кількість циклів лікування - 4 цикли (12 тижнів).

Компаратор (C, comparator): трастузумаб+доцетаксел в неoad'ювантному режимі. Загальна кількість циклів лікування - 4 цикли (12 тижнів).

Кінцеві точки (O, outcomes): показник повної патоморфологічної відповіді (pCR), що визначається як відсутність будь-яких ознак раку в зразках тканини молочної залози (bpCR; ypT0/is) та/або лімфатичних вузлів (tpCR; ypT0/Tis, ypN0) після неoad'ювантної терапії.

В досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора трастузумаб+доцетаксел у неoad'ювантному режимі. Обидва лікарські засоби є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, включені до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, в установленому порядку зареєстровані в Україні для відповідного показання та лінії лікування, включені до номенклатури Державних закупівель для лікування онкологічних хворих.

Дані щодо порівняльної клінічної ефективності пертузумабу у досьє представлені результатами, відкритого, рандомізованого, контрольованого, багатоцентрового (59 центрів та 16 країн) дослідження II фази оцінки ефективності та безпеки пертузумабу, трастузумабу та доцетакселу порівняно з трастузумабом та доцетакселом у пацієнтів, які не отримували хіміотерапію на ранніх стадіях HER2+ раку молочної залози, чії первинні пухлини були >2 см і яким було призначено неoad'ювантну терапію (дослідження NeoSphere, NCT00545688). Середній загальний час дослідження, включаючи період спостереження після лікування, становив приблизно 60 місяців у всіх групах лікування. Кінець дослідження визначався як п'ять років після рандомізації останнього пацієнта або коли прогресування захворювання мало місце у всіх пацієнтів, залежно від того, що відбулося раніше.

У клінічному дослідженні NeoSphere (NCT00545688) **первинною кінцевою точкою ефективності** було повне зникнення пухлини в молочній залозі (bpCR), яке вивчалось за допомогою маркера pCR (повна патоморфологічна відповідь). bpCR - частота pCR після хірургічного втручання на молочній залозі (тобто bpCR; ypT0/is), що оцінювалась після того, як пацієнти пройшли 4 цикли неoad'ювантного лікування та пройшли операцію або вийшли з дослідження, залежно від того, що сталося раніше. Також, оцінювалась загальна повна патоморфологічна відповідь в молочній залозі та лімфовузлах (tpCR; ypT0/Tis, ypN0).

Вторинні кінцеві точки ефективності клінічного дослідження NeoSphere включали клінічну відповідь на лікування, час до клінічної відповіді, оцінку безпеки терапії, виживаність без прогресування (PFS), безрецидивну виживаність (DFS), частоту органозберігаючих операцій.

⁴ <https://list.essentialmeds.org/files/trs/upzppOSPYB9uERmSvpmOpurE1E4KB2E2nUpXTYDh.pdf>

У досьє подані результати дослідження NeoSphere щодо первинної кінцевої точки ефективності та лише виживаність без прогресування (PFS) та безрецидивну виживаність (DFS) із переліку вторинних кінцевих клінічних точок дослідження.

У пацієнтів групи лікування комбінацією пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел (група В у дослідження NeoSphere) був значно вищий показник bрCR (повна патоморфологічна відповідь у молочної залозі) порівняно з пацієнтами групи лікування трастузумаб+доцетаксел (група А дослідження NeoSphere) (брCR в групі В = 45,8% (95% CI: 36,1–55,7), в групі А = 29,0% (95% CI: 20,6–38,5); різниця між групами = 16,8%, $p = 0,0094$).

Загальна повна патоморфологічна відповідь у молочної залозі та лімфовузлах (trCR) була майже вдвічі вищою в групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел), ніж у групі А (трастузумаб+доцетаксел): 39,3% (95% CI: 30,0–49,2) порівняно з 21, 5% (95% CI: 14,1–30,5) відповідно, різниця між групами = 17,8%.

Пацієнти з групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) мали найвищі показники рCR незалежно від статусу гормональних рецепторів, хоча найбільша користь від лікування була у пацієнтів з гормон-негативним рецепторним статусом.

Дані ефективності (деяких показників виживаності) згідно аналізу вторинних кінцевих точок, які представлені у досьє:

- 3-річна виживаність без прогресування (PFS) склала 90 % в групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) в порівнянні з 86 % в групі А (трастузумаб + доцетаксел) (HR 0,69).
- 3-річна безрецидивна виживаність (DFS) склала 92 % у пацієнок, що отримували терапію комбінацією пертузумабу та трастузумабу у поєднанні з доцетакселом (група В) в порівнянні з 85% у пацієнок, які отримували трастузумаб та доцетаксел (група А) (HR 0,60).

П'ятирічний аналіз дослідження NeoSphere показав, що додавання пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу покращувало показник безрецидивної виживаності (DFS) та виживаності без прогресування (PFS): HR 0,60 (95% CI: 0,28-1,27) та HR 0,69 (95% CI: 0,34-1,40) відповідно.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ проведений аналіз результатів клінічного дослідження NeoSphere (NCT00545688).

Результати дослідження щодо описаних у досьє клінічних точок ефективності наведені у двох публікаціях:

- *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial (Gianni et al., 2012)⁵.*
- *5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial (Gianni et al., 2016)⁶.*

Показник повної патоморфологічної відповіді (pCR) у молочної залозі, що визначається як відсутність інвазивних неопластичних клітин при мікроскопічному дослідженні первинної пухлини під час операції після 4 циклів неoad'ювантної терапії та подальшого оперативного лікування, представлений у публікації Gianni et al., 2012.

У клінічне дослідження були включені дорослі пацієнти з HER2+, операбельним (T2–3, N0–1, M0), місцевим (T2–3, N2–3, M0 або T4a–c, будь-який N, M0) або запальним

⁵ L.Gianni et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9

⁶ L.Gianni et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7

(T4d, будь-який N, M0) раком молочної залози з первинними пухлинами більше 2 см у діаметрі, які не отримували будь-яку протипухлинну терапію до цього; мали статус за шкалою ECOG 0 або 1, фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) – 55% або більше. У 71 % пацієнток групи А (трастузумаб+доцетаксел) та групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) спостерігалось залучення у процес лімфовузлів.

Пацієнти були рандомізовані на чотири групи (група А - трастузумаб+доцетаксел, група В - пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел, група С - пертузумаб+трастузумаб, група D - пертузумаб+доцетаксел), однак, враховуючи визначене у досьє PICO, результати досягнення повної патоморфологічної відповіді (pCR) нижче представлені для пацієнтів, які отримували неоад'ювантну терапію пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел (група В) порівняно з терапією трастузумаб+доцетаксел (група А) (таблиця 2).

Таблиця 2. Результати досягнення повної патоморфологічної відповіді (pCR) за даними дослідження NeoSphere (публікація Gianni et al., 2012)

Клінічна точка	Група А трастузумаб+доцетаксел n=107	Група В пертузумаб+трастузумаб+ доцетаксел n=107
pCR, ITT	31 (29,0%) [20,6-38,5]	49 (45,8%) [36,1-55,7]
p - value	–	0,0141 (vs група А)
pCR N-	23 (21,5%) [14,1-30,5]	42 (39,3%) [30,0-49,2]
pCR N+	8 (7,5%) [3,3-14,2]	7 (6,5%) [2,7-13,0]

pCR, ITT - повна патоморфологічна відповідь (pCR) в ITT популяції;

pCR N- повна патоморфологічна відповідь у лімфатичному вузлі на момент проведення операції;

pCR N+ повна патоморфологічна відповідь та залучення лімфатичних вузлів на момент проведення операції.

Трастузумаб вводили кожні 3 тижні в дозі 8 мг/кг (цикл 1), потім 6 мг/кг. Навантажувальна доза пертузумабу становила 840 мг, потім 420 мг кожні 3 тижні. Доцетаксел призначали в дозі 75 мг/м², збільшуючи дозу при переносимості до 100 мг/м² кожні 3 тижні. Після завершення неоад'ювантного лікування (чотири цикли внутрішньовенного введення) пацієнтам було проведено хірургічне втручання та додаткову терапію FEC (три цикли фторурацилу 600 мг/м² внутрішньовенно, епірубіцину 90 мг/м² внутрішньовенно та циклофосфаміду кожні 300 мг/м² внутрішньовенно). Усі пацієнти одночасно отримували трастузумаб кожні 3 тижні протягом 1 року. Променеву терапію і стандартне гормональне лікування пацієнтам з естроген позитивним раком молочної залози призначали відповідно до локальних рекомендацій. У дослідження було включено 417 пацієнтів, з них 392 пацієнтам проведено хірургічне втручання.

У досьє зазначено p - value 0,0063 для показника загальної повної патоморфологічної відповіді у молочній залозі та лімфовузлах в групі В (комбінація

пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) в порівнянні з групою А (трастузумаб+доцетаксел), однак у публікації дане значення не знайдено. Для показника повна патоморфологічна відповідь у молочній залозі для групи В порівняно з групою А у досьє надано p - value 0,0094, однак у публікації це значення становить 0,0141.

Всі результати у публікації Gianni et al., 2012 наведено з довірчими інтервалами, проте не завжди наводиться точне значення ризику похибки (p). Ризик похибки наданий лише для кінцевої точки ефективності pCR при порівнянні результату групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) та групи А (трастузумаб+доцетаксел), що може свідчити, що додавання пертузумабу до комбінованої терапії трастузумаб+доцетаксел до операції статистично достовірно покращує повну патоморфологічну відповідь (pCR) у молочній залозі ($p=0,0141$).

Заявник не проводив оцінку методологічної якості публікацій результатів клінічного дослідження. Під час фахової експертизи лікарського засобу пертузумаб уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних проведена оцінка методологічної якості публікації Gianni et al., 2012 за листом оцінки щодо проведення державної оцінки медичних технологій (лікарських засобів).

Дослідження є рандомізованим, контрольованим, відкритим, однак для зменшення ризику упередженості було застосовано осліплення патоморфолога-консультанта. Групи лікування і контролю були схожими на початку дослідження за базовими характеристиками, вік пацієнток - 22-80 років. Окрім досліджуваного лікування, пацієнтам з естроген-позитивним раком молочної залози була призначена радіотерапія і стандартна гормональна терапія, що потенційно могло вплинути на результати, однак радіотерапія молочної залози або пахвової западини та допоміжне гормональне лікування були рівномірно застосовані по групах. У дослідженні є порушення протоколу, а саме включення пацієнта з гіпертонією та стенокардією, який на початку отримував дигоксин, а згодом був виключений з клінічного дослідження внаслідок розвитку застійної серцевої недостатності. У публікації представлено результати не по всіх заявлених клінічних точках. З урахуванням клінічних міркувань, оцінки застосованої методики, можна стверджувати, що загальний ефект є результатом досліджуваного втручання. Дослідження є прийнятною якості.

Однак необхідно зазначити, що дане дослідження II фази є дослідженням підтвердження концепції, і, отже, основна увага зосереджена на попередній оцінці ефективності досліджуваного лікарського засобу. Тому рівень значущості α був встановлений на рівні 20%, а не на рівні 5%, як зазвичай використовується в підтверджувальних дослідженнях.

Результати аналізу даних клінічного дослідження NeoSphere щодо безрецидивної виживаності (disease-free survival, DFS) та виживаності без прогресування (progression-free survival, PFS) через 5 років після рандомізації останнього пацієнта представлені у публікації Gianni et al., 2016.

У зазначеній публікації не наведені показники 3-річної виживаності без прогресування (PFS) та безрецидивної виживаності (DFS), які наводяться у поданому досьє для групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) порівняно з групою А (трастузумаб + доцетаксел).

У публікації Gianni et al., 2016 безрецидивна виживаність (disease-free survival, DFS) визначалась як час від дати хірургічного лікування до першої документації прогресування захворювання чи смерті; виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS) визначалась як час від дати рандомізації до першого підтвердження прогресування захворювання або смерті (еквівалентно виживаності без подій (event-free survival, EFS)). Для 392 пацієнтів, які перенесли операцію, було проведено аналіз

безрецидивної виживаності (*disease-free survival, DFS*). Результати представлені у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати щодо 5-річної безрецидивної виживаності (*disease-free survival, DFS*) та 5-річної виживаності без прогресування (*progression-free survival, PFS*) за даними дослідження NeoSphere (публікація Gianni et al., 2016)

Клінічна точка	Група А трастузумаб+доцетаксел n=107	Група В пертузумаб+трастузумаб+ доцетаксел n=107
PFS	81% [71–87]	86% [77–91]
HR	0,69 [0,34-1,40]	
DFS	81% [72–88]	84% [72–91]
HR	0,60 [0,28-1,27]	

Результати субгрупового аналізу, що передбачав об'єднання результатів усіх пацієнтів чотирьох груп (група А - трастузумаб+доцетаксел, група В - пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел, група С - пертузумаб+трастузумаб, група D - пертузумаб+доцетаксел), продемонстрував зв'язок між повною патоморфологічною відповіддю (pCR) та виживаністю без прогресування (PFS).

94 (23%) із 417 пацієнтів, включених у дослідження, досягли pCR, з них 14 (15%) мали виживаність без прогресування (PFS). З 417 пацієнтів, включених у дослідження, 323 не досягли pCR, з них 73 (23%) мали виживаність без прогресування (PFS).

Об'єднана для всіх груп 5-річна виживаність без прогресування (PFS) становила 85% (95% CI: 76–91) для пацієнтів, які досягли pCR, порівняно з 76% (95% CI: 71–81) у пацієнтів, які не досягли pCR (HR 0,54; 95% CI: 0,29–1,00). Значення p - value для даного показника не вказано, проте за довірчим інтервалом можна припустити про наявність статистично значущої різниці за зниженням ризику прогресування при узагальненій оцінці результатів без врахування розподілу на підгрупи ($p < 0,05$).

При аналізі по групах дослідження у публікації зазначено, що досягнення pCR у пацієнтів суттєво не впливав на показник 5-річна виживаність без прогресування (PFS) у групі А (HR 0,67; 95% CI: 0,21–2,07) та у групі В (HR 0,77; 95% CI: 0,23–2,56).

Отже, при аналізі результатів групи А (трастузумаб+доцетаксел) та групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) необхідно зазначити, що при додаванні пертузумабу до комбінації трастузумаб+доцетаксел виживаність без прогресування (PFS) була майже однаковою з виживаністю без прогресування (PFS) при лікуванні трастузумаб+доцетаксел з деякою перевагою для групи В, але перевага є статистично незначущою.

У висновках публікації Gianni et al., 2016 дослідження NeoSphere часто зустрічається термінологія припущення чи потенційної переваги. З статистичної точки зору не можна достовірно визначити переваги жодної з наведених груп лікування і можна визначити як співставність отриманих результатів з тенденцією до кращих

результатів за клінічною ефективністю у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел).

Всі результати наведено з довірчими інтервалами, проте не завжди наводиться точне значення ризику похибки (*p*). Довірчі інтервали в більшості показників мають значний розмах, що свідчить про відсутність статистично значимої різниці між групами.

Результати аналізу безпеки пертузумабу при неoad'ювантному лікуванні HER2-позитивного раннього раку молочної залози були представлені у досьє результатами рандомізованих клінічних дослідженнях фази II NeoSphere та TRYPHAENA^{7, 8}.

За висновками щодо огляду безпеки періоду неoad'ювантного лікування заявленим лікарським засобом з дослідження **NeoSphere**, наданими у досьє: у більшості пацієнтів у всіх групах спостерігалось принаймні одне побічне явище, найчастіше - алопеція, нейтропенія, діарея, нудота, втома, висип та запалення слизової (мукозит). Частота випадків побічних явищ ступеня ≥ 3 у групі А (трастузумаб+пертузумаб) становила 74,8%, у групі В (трастузумаб+пертузумаб+доцетаксел) становила 60,7%.

Частота серйозних побічних явищ була порівняна у групах (трастузумаб+доцетаксел, трастузумаб+пертузумаб+доцетаксел та пертузумаб+доцетаксел, 11,2–17,0% у всіх групах), але помітно нижча у групі трастузумаб+пертузумаб (3,7%). Нейтропенія та фебрильна нейтропенія були найбільш часто повідомленими серйозними побічними явищами.

Загалом у 5 пацієнтів (1 у групі трастузумаб+доцетаксел, 3 у групі трастузумаб+пертузумаб+доцетаксел та 1 у групі пертузумаб+доцетаксел) спостерігалось симптоматична систолічна дисфункція лівого шлуночку, пов'язана зі зниженням рівня ФВЛШ ≥ 10 процентних пунктів від базового рівня до $< 50\%$; у всіх пацієнтів показник ФВЛШ покращився (до $> 50\%$) до циклу 4. Жоден пацієнт не повідомляв про застійну серцеву недостатність, оскільки, згідно з протоколом, у цьому дослідженні про такі події повідомлялося як ХСН. Не виявлено нових сигналів безпеки для пертузумабу у поєднанні з трастузумабом та доцетакселом.

Остаточний профіль безпеки протягом загального періоду дослідження відповідав профілю безпеки, про який повідомлялось для неoad'ювантного, ад'ювантного та періодів спостереження після лікування, вказуючи на те, що комбінація трастузумабу, пертузумабу та доцетакселу, як правило, добре переноситься. Нових сигналів безпеки не виявлено, і, незважаючи на середню тривалість дослідження, включаючи спостереження після лікування, яка становила приблизно 5 років, пізніх проблем з безпекою, (включаючи відстрочену серцеву недостатність) не виявлено.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ проведений аналіз результатів клінічного дослідження NeoSphere (NCT00545688).

У публікації Gianni et al., 2012⁹ зазначено, що найбільш поширені побічні явища (будь-якого ступеня) були алопеція, нейтропенія, діарея, нудота, втома, висипання, запалення слизових оболонок, міалгія, астенія, головний біль. Кількість серйозних побічних явищ зі ступенем ≥ 3 , які найбільш часто виникали у пацієнтів групи А (трастузумаб+доцетаксел) порівняно з групою В

⁷ A. Schneeweiss et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology* 24: 2278–2284, 2013. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>

⁸ A. Schneeweiss et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *European Journal of Cancer* 89, P27-35, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021>

⁹ L.Gianni et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9

(пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел): нейтропенія (57% та 45 % відповідно), фебрильна нейтропенія (7% та 8% відповідно), лейкопенія (12% та 5%), діарея (4% та 6% відповідно).

Загальна кількість серйозних побічних явищ зі ступенем ≥ 3 становила у групі А (трастузумаб+доцетаксел) - 20 (19%), у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) - 15 (14%).

Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось ≥ 1 серйозне побічне явище у групі А (трастузумаб+доцетаксел) становила 17%, у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) - 10%.

Одна смерть була викликана фульмінантним гепатитом, можливо пов'язаним з лікуванням, який розпочався після 4 циклу лікування у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел).

Четверо пацієнтів (1 у групі А (трастузумаб+доцетаксел) і 3 у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) показали зниження ФВЛШ на 10–15% від вихідного рівня і до менш ніж 50% під час періоду неоад'ювантної терапії. У всіх спостерігалось покращення ФВЛШ до більше ніж 50% до циклу 4.

У публікації п'ятирічних результатів дослідження NeoSphere (Gianni et al., 2016)¹⁰ зазначається, що побічні явища, про які найчастіше повідомлялося протягом загального періоду лікування (неоад'ювантний плюс ад'ювантний періоди) загалом узгоджуються з тими, про які повідомлялося протягом неоад'ювантного періоду.

Кількість серйозних побічних явищ зі ступенем ≥ 3 , які найбільш часто виникали у пацієнтів групи А (трастузумаб+доцетаксел) порівняно з групою В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел): нейтропенія (66% та 55 % відповідно), фебрильна нейтропенія (9% та 11% відповідно), лейкопенія (12% та 6%), діарея (4% та 7% відповідно).

Однак загальна кількість серйозних побічних явищ зі ступенем ≥ 3 протягом загального періоду лікування (неоад'ювантного та ад'ювантного) у групі А (трастузумаб+доцетаксел) становила 25 (23%), а у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) - 31 (29%).

Після ад'ювантної хіміотерапії (тобто під час застосування лише трастузумабу) частота побічних явищ ≥ 3 ступеня знизилася до 7,8–10,6% у всіх групах дослідження. Під час періоду спостереження після лікування побічні явища були зареєстровані у 7% пацієнтів групи А (трастузумаб+доцетаксел), у 10% пацієнтів групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел).

Таблиця 4. Результати опису безпеки застосування заявленого лікарського засобу та лікарського засобу порівняння протягом періоду неоад'ювантного та ад'ювантного лікування дослідження NeoSphere

Опис	Група А трастузумаб + доцетаксел (n=107) n, (%)	Група В пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (n=107) n, (%)
Загальна кількість побічних явищ	107 (100)	105 (98)

¹⁰ L.Gianni et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7

Загальна кількість серйозних побічних явищ	25 (23)	31 (29)
Загальна кількість смертей	0	1(0,9)
Загальна кількість побічних явищ, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	0	5 (5)

Додатково були проаналізовані серцеві події, які виникали у пацієнток групи А (трастузумаб+доцетаксел) та групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) протягом дослідження у NeoSphere (таблиця 5).

Таблиця 5. Серцеві події протягом періоду неоад'ювантного, ад'ювантного лікування та періоду спостереження після лікування дослідження NeoSphere

Опис	Група А трастузумаб + доцетаксел n, (%)	Група В пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел n, (%)
період неоад'ювантного лікування	n=107	n=107
ЛШ дисфункція або ХСН (будь-якого ступеня)	1 (1%)	3 (3%)
ЛШ дисфункція або ХСН (≥ 3 ступеня)	0	0
↓ ФВЛШ ≥ 10 процентних пунктів від базового рівня до $<50\%$	1 (1%)	3 (3%)
період ад'ювантного лікування	n=103	n=102
ЛШ дисфункція або ХСН (будь-якого ступеня)	1 (1%)	5 (5%)
ЛШ дисфункція або ХСН (≥ 3 ступеня)	0	1 (1%)
↓ ФВЛШ ≥ 10 процентних пунктів від базового рівня до $<50\%$	1 (1%)	6 (6%)
період спостереження після лікування	n=98	n=102

ЛШ дисфункція або ХСН (будь-якого ступеня)	0	3 (3%)
ЛШ дисфункція або ХСН (≥ 3 ступеня)	0	0
\downarrow ФВЛШ ≥ 10 процентних пунктів від базового рівня до $<50\%$	0	3 (3%)
весь період лікування та період спостереження після лікування	n=107	n=107
ЛШ дисфункція або ХСН (будь-якого ступеня)	2 (2%)	9 (8%)
ЛШ дисфункція або ХСН (≥ 3 ступеня)	0	1 (1%)
\downarrow ФВЛШ ≥ 10 процентних пунктів від базового рівня до $<50\%$	2 (2%)	9 (8%)

Також при аналізі безпеки у досьє представлені дані дослідження **TRYPHAENA**, яке вивчало в якості **первинної кінцевої точки безпеки застосування пертузумабу в неоад'ювантному режимі**. Це дослідження було ініційовано та проведено саме як **додатковий аналіз** кардіологічної безпеки застосування пертузумабу в комбінації з трастузумабом та різними схемами хіміотерапії в неоад'ювантному режимі.

Таблиця 6. Огляд даних про безпеку протягом періоду неоад'ювантного лікування (популяція безпеки) дослідження **TRYPHAENA**

Опис	Група А FEC*+пертузумаб+трастузумаб/ доцетаксел+пертузумаб+трастузумаб (n=72)	Група В FEC*/ доцетаксел+трастузумаб+пертузумаб (n=75)	Група С ТСН*+пертузумаб (n=76)
Симптоматична ЛШ дисфункція за оцінкою дослідників	0 (0)	2 (2.7)	0 (0)
- NYHA клас III/IV	0 (0)	1 (1.3)	1 (1,3)
ЛШ дисфункція	4 (5,6)	4 (4,0)	3 (2,6)
- NCI-CTCAE Grade ≥ 3	0 (0)	2 (2,7)	0 (0)

Діарея	44 (61,1)	46 (61,3)	55 (72,4)
- NCI-CTCAE Grade ≥ 3	3 (4,2)	4 (5,3)	9 (11,8)
Висип	20 (27,8)	15 (20,0)	28 (36,8)
- NCI-CTCAE Grade ≥ 3	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,3)
Нейтропенія	46 (63,9)	41 (54,7)	49 (64,5)
- NCI-CTCAE Grade ≥ 3	43 (59,7)	38 (50,7)	47 (61,8)

*FEC=5-фторурацил, епірубіцин, циклофосамід; TCH=доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб

Таблиця 7. Загальний огляд даних про безпеку (найбільш вагомні побічні реакції) протягом періоду неоад'ювантного лікування (популяція безпеки) дослідження

TRYPHAENA

Опис	Група А FEC*+пертузумаб +трастузумаб/ доцетаксел+ пертузумаб+ трастузумаб (n=72)	Група В FEC*/ доцетаксел+ трастузумаб+ пертузумаб (n=75)	Група С TCH*+ пертузумаб (n=76)
Загальна кількість побічних явищ	72 (100)	72 (96,0)	76 (100)
Загальна кількість серйозних побічних явищ	20 (27,8)	15 (20,0)	27 (35,5)
Загальна кількість смертей	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Загальна кількість побічних явищ, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	4 (5,6)	5 (6,7)	6 (7,9)
Загальна кількість пацієнтів, що відмовились від участі у дослідженні через несприятливі події	26 (36,1)	22 (29,3)	38 (50,0)

*FEC=5-фторурацил, епірубіцин, циклофосамід; TCH=доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб

Як зазначено у досьє за первинним оцінюваним показником додаткового дослідження TRYPHAENA (кардіологічна безпека) було доведено, що терапія добре

переноситься на протязі всіх періодів лікування та без особливих відмінностей в залежності від групи. Навіть в підгрупі одночасного призначення антрациклінів та подвійної анти-HER2 терапії (пертузумаб та трастузумаб) не відмічалось суттєвого підвищення частоти систолічної дисфункції лівого шлуночка, порівняно з іншими групами послідовних призначень антрациклінів та анти-HER2 препаратів та комбінації анти-HER2 препаратів із препаратами платини та таксанами. Наприкінці дослідження, через п'ять років після рандомізації останнього пацієнта, не виявлено пізньої або кумулятивної токсичності в жодній з трьох груп лікування.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ проведений аналіз публікацій клінічного дослідження TRYPHAENA (NCT00976989). Вказане дослідження було рандомізованим багатоцентровим відкритим дослідженням, проведеним у 44 центрах у 19 країнах та повідомляє про довгострокову ефективність та результати серцевої безпеки у пацієнтів з HER2+ раннім раком молочної залози, які отримували неоад'ювантну терапію пертузумаб+трастузумаб із хіміотерапією, що містить або не містить антрацикліни. Пацієнти, які були включені у дане дослідження раніше не отримували лікування, мали місцево поширений або запальний HER2-позитивний рак молочної залози з первинною пухлиною >2 см.

Пацієнти були рандомізовані в одну з трьох груп лікування: група А (5-фторурацил, епірубіцин і циклофосфамід (FEC) протягом трьох циклів, потім три цикли доцетакселу, з пертузумабом+трастузумабом у всіх циклах); група В (FEC протягом трьох циклів, а потім три цикли доцетакселу, з пертузумабом+трастузумабом у циклах 4-6 (тобто з доцетакселом); група С (доцетаксел+карбоплатин протягом шести циклів, з пертузумабом+трастузумаб у всіх циклах).

Враховуючи, що дослідження TRYPHAENA не відповідає визначену у досьє PICO (а саме лікарському засобу порівняння), результати уповноваженим органом з державної ОМТ розглядалися як додаткові дані з безпеки.

Заявником також надані листи клінічних експертів щодо побічних реакцій, які можуть виникати на фоні проведення терапії з використанням подвійної таргетної блокади пертузумабом та трастузумабом у комбінації з хіміотерапією для лікування пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози у неоад'ювантному режимі.

У листах зазначається, що згідно основних клінічних досліджень та багаторічної практики використання подвійної таргетної блокади на основі пертузумабу, виникнення таких побічних реакцій як нейтропенія, фебрильна нейтропенія та діарея іноді можливо спостерігати у пацієнок, які одночасно з пертузумабом та трастузумабом приймають хіміотерапію на основі таксанів. Загалом ці явища припиняються після закінчення дії таксанів. Для корекції цих станів використовують препарати згідно основних світових рекомендацій (NCCN, ESMO).

В Україні у 2015 році було затверджено **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак молочної залози» наказом МОЗ України № 396 від 30.06.2015¹¹**. Пертузумаб включений до додаткового переліку препаратів, які застосовуються при лікуванні раку молочної залози.

Як зазначено у досьє пертузумаб внесений до основних міжнародних рекомендацій та клінічних настанов наукових товариств інших країн за показанням щодо застосування у схемах неоад'ювантної терапії ранніх стадій HER2+ раку молочної залози:

¹¹ https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_396_RMZ/2015_396_YKPMR_RMZ.pdf

Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак молочної залози (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast Cancer Guidelines v4 2021 – April 28, 2021)¹² (Доступ 31.05.2021).

У настанові вказано, що пацієнтки з HER2+ раком молочної залози повинні отримувати неоад'ювантне лікування трастузумабом. Пертузумаб перед операцією може призначатись пацієнткам з \geq pT2 або \geq pN1, HER2+ раннім раком молочної залози. Також надані рекомендації щодо оцінки ФВЛШ до початку терапії та моніторингу ФВЛШ під час терапії.

Ранній рак молочної залози: настанови з клінічної практики європейського товариства медичної онкології (Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2019 – Ann Oncol (2019); 30: 1194-1220. 3. Cardoso F, et al. Ann Oncol 2019)¹³ (Доступ 12.04.2021).

Пацієнтки з HER2+ раком молочної залози повинні отримувати неоад'ювантне лікування у вигляді комбінації хіміотерапії та таргетних лікарських засобів: трастузумаб, пертузумаб.

Подвійна блокада трастузумабом/пертузумабом може розглядатися у пацієнок з високим ризиком, визначених як N (лімфатичні вузли) + або ER-, протягом 1 року, починаючи до або після операції (рівень доказовості I, настійно рекомендовані переконливі докази ефективності зі значною клінічною користю; оцінка за шкалою клінічної користі ESMO (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) версії 1.1: B (значна клінічна користь).

У настанові наведена інформація, що неоад'ювантна терапія подвійною блокадою анти-HER2 лікарськими засобами з хіміотерапією (трастузумаб/лапатиніб, трастузумаб/пертузумаб), призвела до покращення частоти pCR порівняно з одним анти-HER2 лікарським засобом та хіміотерапією. Комбінація трастузумаб/пертузумаб після розгляду потенційних ризиків та користі (включаючи фінансовий вплив), в окремих випадках у пацієнтів з високим ризиком, є прийнятним варіантом як первинна системна терапія (primary systemic therapy, PST) [рівень доказовості II, сильні або помірні докази ефективності, з обмеженою клінічною користю]. Додавання пертузумабу призвело до дуже невеликого (0,9%) покращення DFS у ІТТ популяції, та мало більшу користь (2,5%) у пацієнтів з високим ризиком (визначається як N+ або ER-), що зумовила схвалення пертузумабу Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) та Управлінням з контролю за продуктами і лікарськими засобами США (FDA). Тому комбінацію трастузумаб/пертузумаб можна рекомендувати для пацієнтів з високим ризиком (згідно з вищенаведеним визначенням). Наразі невідомо, чи слід продовжувати подвійну блокаду лікарськими засобами неоад'ювантної терапії протягом 1 року у пацієнтів, для яких досягнуто pCR, чи це лікування слід припинити під час операції. З цієї причини та до завершення нових досліджень рекомендується приймати рішення про призначення трастузумабу/пертузумабу протягом 1 року на основі оцінки ризику під час встановлення діагнозу; лікування може розпочатися до або після операції відповідно до сформульованих рекомендацій регуляторних органів.

Оцінка переваг терапії раку молочної залози на ранній стадії: Міжнародні консенсусні рекомендації Санкт-Галлена щодо первинної терапії раннього раку молочної залози (Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019)¹⁴ (Доступ 12.04.2021).

¹² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

¹³ <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer>

¹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373601/>

Під час проведення 16-тої Міжнародної конференції щодо ведення пацієнтів з раком молочної залози, яка проходила у м. Санкт-Галлені в Австрії у 2019 році, були сформульовані рекомендації щодо лікування раку молочної залози на ранній стадії та рекомендації щодо зважування компромісів між ефективністю та токсичністю, щоб пацієнти та клініцисти могли приймати обґрунтовані рішення, враховуючи величину клінічної користі терапії.

Для пацієнок із 2,3 стадією HER2+ раку молочної залози рекомендовані схеми неoadювантної терапії: антрацикліни, циклофосфамід, таксани, трастузумаб (+/- пертузумаб) або таксани, циклофосфамід, трастузумаб (+/- пертузумаб).

Робоча група з онкогінекології Німеччини: Рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів з раннім раком молочної залози (AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019 AGO Breast Cancer Guidelines. Version 1, 2020)¹⁵ (Доступ 12.04.2021).

Робоча групи з онкогінекології Німеччини (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, AGO) рекомендує лікувати пацієнок з HER2+ раком молочної залози таргетними лікарськими засобами у неoad'ювантному та ад'ювантному режимі.

Рекомендації застосування у пацієнок з високим ризиком рецидиву сформовані враховуючи результати дослідження NeoSphere (рівень доказовості 2b/клас рекомендацій В/клінічне значення за рекомендаціями AGO ++ (терапевтичне втручання є дуже корисними для пацієнтів, можуть бути рекомендовані без обмежень і мають виконуватися).

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні:

Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) пертузумабу для застосування у комбінації з трастузумабом і доцетакселом для неoad'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2+ місцевим-розповсюдженням, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву в Україні становить:

Сценарій 'pCR+EFS CTneoBC'

- [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYS);
- [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY);

Сценарій 'pCR+EFS NeoSphere'

- [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYS);
- [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY);

Сценарій 'EFS NeoSphere'

- [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYS);
- [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Сценарій 'pCR+EFS CTneoBC' було надано заявником як базовий сценарій, оскільки результати аналізу ефективності витрат за рештою двома сценаріями - 'pCR+EFS NeoSphere' та 'EFS NeoSphere' надані заявником в Excel-моделі, однак відсутні в досьє.

Показник ICER за LYS та ICER за QALY розраховувалися заявником, виходячи з конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб пертузумаб [REDACTED] грн за 1 флакон, що містить 420 мг пертузумабу. Заявлена цінова пропозиція є на [REDACTED] % нижчою за задекларовану наказом МОЗ України №1833 від 20.08.2019 оптово-відпускну ціну, що становить 73 532,67 грн.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу:

¹⁵ <https://www.karger.com/Article/Pdf/501000>

Дані щодо ефективності витрат

Ефективність витрат пертузумабу була оцінена із застосуванням методу витрати-ефективність (cost-effectiveness), в якому оцінювалися додані роки життя (LYS), та витрати-корисність (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування пертузумабу.

Вибір методу фармакоеконімічного аналізу “витрати-ефективність” та “витрати-користь” заявником обґрунтовано тим, що додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу має клінічні переваги у порівнянні з поточною практикою лікування.

Розрахунки ефективності витрат базуються на моделі марківського ланцюга з місячними циклами та часовим горизонтом тривалістю в життя (50 років). У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 6 станів здоров'я: “стан без прогресування”, “локальний рецидив”, “ремісія”, “непрогресуюче метастазуюче новоутворення”, “прогресуюче метастазуюче новоутворення” та “смерть”. Усі пацієнтки починають свій шлях по моделі зі стану без прогресування. Протягом кожного місячного модельного циклу пацієнтки можуть перебувати у стані без прогресування або перейти у стан локального рецидиву або непрогресуючого метастазуючого новоутворення. Локальний рецидив може бути тунельним станом, у якому пацієнти проживають лише один рік. За цей час вони отримують повний курс трастузумабу без додаткового лікування, такого як операція та опромінення. В модель було включено лише прямі медичні витрати.

У пункті 7 досьє при розрахунку потреби для системи охорони здоров'я у лікарському засобі кількість пацієнтів заявником була звужена лише до жінок молодого працездатного віку, однак непрямі витрати в аналіз ефективності витрат заявником не було включено.

У моделі заявника надано три сценарії – ‘pCR+EFS CTneoBC’, ‘pCR+EFS NeoSphere’ та ‘EFS NeoSphere’. Вхідними клінічними даними для побудови параметричних кривих за цими сценаріями є:

- сценарії ‘pCR+EFS CTneoBC’ – використовує виживаність без подій (EFS) з мета-аналізу CTneoBC (Cortazar et al. 2014), що вивчав взаємозв'язок між показником повна патологічна відповідь (pCR) та показниками виживаності (EFS та OS) при застосуванні неоад'ювантного лікування, зокрема трастузумабом (HR 0,39; 95% CI 0,31-0,50). Показники pCR з дослідження NeoSphere були використані для зважування кривих EFS з мета-аналізу CTneoBC, пов'язаних з відповіддю або відсутністю відповіді (pCR/по-pCR).
- сценарії ‘pCR+EFS NeoSphere’ – використовує об'єднану 5-річну виживаність без прогресування (PFS) пацієнтів чотирьох груп (група А - трастузумаб + доцетаксел, група В - пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, група С - пертузумаб + трастузумаб, група D - пертузумаб + доцетаксел) з дослідження NeoSphere (Gianni et al. 2016). Об'єднана для всіх груп 5-річна виживаність без прогресування (PFS) становила 85% (95% CI: 76–91) для пацієнтів, які досягли pCR, порівняно з 76% (95% CI: 71–81) у пацієнтів, які не досягли pCR (HR 0,54; 95% CI: 0,29–1,00). Однак необхідно зазначити, що у публікації Gianni et al. 2016 дослідження NeoSphere наявні результати виживаності без прогресування (PFS) окремо для групи А (трастузумаб+доцетаксел) та групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел).
- сценарії ‘EFS NeoSphere’ – використовує безрецидивну виживаність (DFS) з дослідження NeoSphere (Gianni et al. 2016), що визначалась від дати хірургічного лікування до першої документації прогресування захворювання чи смерті (HR 0,60; 95% CI: 0,28-1,27).

При проведенні фармакоеконімічних розрахунків у сценаріях ‘pCR+EFS CTneoBC’ та ‘pCR+EFS NeoSphere’ було враховано показник досягнення pCR у пацієнтів двох підгруп з дослідження Gianni et al. 2012 (39,3% для ПТД; 21,5% для ТД).

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати фармакоеконічного аналізу додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу за даними заявника

№	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел</p> <p><i>Компаратор:</i> трастузумаб + доцетаксел</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: Дорослі пацієнтки, у яких діагностовано HER2-позитивний місцево-розповсюджений, запальний або ранній рак молочної залози з високим ризиком рецидиву.</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання 50 років, враховуючи що початковий середній вік когорти становив 41,5 роки.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: Gianni et al. 2012¹⁶ та Gianni et al. 2016¹⁷ (дослідження NeoSphere), Cortazar et al. 2014¹⁸ (мета-аналіз CTneoBC)</p> <p>Дані щодо корисності при обраних станах: Lidgren et al. 2007¹⁹.</p> <p>За результатами економічної оцінки трьох сценаріїв, у межах 50-річного часового горизонту було отримано: Сценарій 'pCR + EFS CTneoBC'</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 16,81 LYS для комбінації трастузумаб + доцетаксел і 17,37 LYS для комбінації з додаванням пертузумабу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,56 LYS;

¹⁶ Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153890.

¹⁷ Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11. PMID: 27179402.

¹⁸ Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):986. PMID: 24529560.

¹⁹ Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* 2007 Aug;16(6):1073-81. doi: 10.1007/s11136-007-9202-8. Epub 2007 Apr 28. PMID: 17468943.

		<ul style="list-style-type: none"> 12,79 QALY для комбінації трастузумаб + доцетаксел і 13,24 QALY для комбінації з додаванням пертузумабу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,46 QALY; <p>Сценарій 'pCR + EFS NeoSphere'</p> <ul style="list-style-type: none"> 18,97 LYS для комбінації трастузумаб + доцетаксел і 19,14 LYS для комбінації з додаванням пертузумабу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,18 LYS; 14,54 QALY для комбінації трастузумаб + доцетаксел і 14,68 QALY для комбінації з додаванням пертузумабу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,14 QALY; <p>Сценарій 'EFS NeoSphere'</p> <ul style="list-style-type: none"> 19,22 LYS для комбінації трастузумаб + доцетаксел і 19,77 LYS для комбінації з додаванням пертузумабу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,54 LYS; 14,74 QALY для комбінації трастузумаб + доцетаксел і 15,18 QALY для комбінації з додаванням пертузумабу, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,44 QALY.
3	Розрахунок витрат	<p>Витрати на курс лікування заявленою медичною інтервенцією (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) – ██████████ грн, з них:</p> <p>пертузумаб – ██████████ грн; трастузумаб – ██████████ грн; доцетаксел – ██████████ грн.</p> <p>Витрати на курс лікування компаратором (трастузумаб+доцетаксел) – ██████████ грн, з них:</p> <p>трастузумаб – ██████████ грн; доцетаксел – ██████████ грн. Різниця витрат: ██████████ грн</p> <p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> Витрати на неоад'ювантну терапію (пертузумаб, трастузумаб, доцетаксел); Витрати на ад'ювантну терапію (трастузумаб, фторурацил, циклофосфамід, епірубіцин); Витрати на лікування побічних реакцій; Витрати на медичні послуги (тариф на медичні послуги з хіміотерапевтичного лікування та супроводу пацієнтів з онкологічними захворюваннями у дорослих та дітей у стаціонарних та амбулаторних умовах розрахований за пунктом 80 постанови КМУ №133 від 15.02.2021 р.) <p>Вартість інтервенції розраховано на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника. Вартість технології порівняння розраховано на основі даних з наказів МОЗ щодо розподілу лікарських засобів для лікування онкологічних хворих у 2018 році.</p>

		<p>Результати моделювання за трьома сценаріями</p> <p>Сценарій 'pCR + EFS CTneoBC'</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн • Сукупні витрати на компаратор на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн • Різниця витрат: ██████ грн <p>Сценарій 'pCR + EFS NeoSphere'</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн • Сукупні витрати на компаратор на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн • Різниця витрат: ██████ грн <p>Сценарій 'EFS NeoSphere'</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн • Сукупні витрати на компаратор на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн • Різниця витрат: ██████ грн
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER (за трьома сценаріями):</p> <p>Сценарій 'pCR + EFS CTneoBC'</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYS; • ██████ грн/QALY; <p>Сценарій 'pCR + EFS NeoSphere'</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYS; • ██████ грн/QALY; <p>Сценарій 'EFS NeoSphere'</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYS; • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником було проведено однофакторний та багатофакторний (ймовірнісний) аналізи чутливості.</p> <p>Граничні межі для показників однофакторного аналізу були отримані з імовірнісного аналізу (250 ітерацій). Результат ICER був найбільш чутливим до змін показника pCR (обернено пропорційний зв'язок, [33,4%; 44,8%]) та знаходився в межах від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY.</p> <p>Відповідно до результатів багатофакторного аналізу заявника, більше 70% симуляцій дали значення ICER менше за поріг готовності платити в Україні, що був наданий заявником та складає 502 162,50 грн (5 ВВП).</p>
5	Припущення аналізу та	<p>1. Вірогідності переходу зі стану “непрогресуюче метастазуюче новоутворення” до “прогресуюче метастазуюче новоутворення”,</p>

<p>обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>а також зі стану “прогресуюче метастазуюче новоутворення” до “смерть”, були розраховані як середні значення між пертузумабом і трастузумабом з дослідження CLEOPATRA²⁰. Вірогідність переходу із стану “ремісія” до “непрогресуюче метастазуюче новоутворення” отримано з дослідження Hamilton et al., 2015.²¹</p> <ol style="list-style-type: none">2. Заявником було зроблено припущення, що клінічна ефективність через 7 років моделювання буде рівною для заявленої медичної технології та компаратора. Враховуючи це, показник смертності через 7 років моделювання буде відповідати загально-віковій смертності.3. Заявником було зроблено припущення, що частота виникнення побічних реакцій буде постійною впродовж всього періоду лікування.4. Відповідно до припущення заявника, показники корисності станів здоров'я не потрібно коригувати з урахуванням частоти побічних реакцій (disutilities), адже більшість з них пов'язані з хіміотерапією (застосування доцетакселу), а різниця у частоті виникнення побічних реакцій між досліджуваними групами незначна. Значення корисностей з публікації Lidgren et al. 2007 були отримані на основі спостереження пацієнтів з раком молочної залози, які проходили лікування, тому вплив побічних реакцій на якість життя пацієнтів вже було враховано.5. Показники користі (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними, отриманими для Швеції (Lidgren et al. 2007), що пов'язано із відсутністю відповідних даних для умов України. Дані щодо якості життя були отримані у 345 пацієнток з раком молочної залози за опитувальником EQ-5D. Показники корисності, що включені в модель, були визначені для клінічних станів та не залежать від схеми лікування.6. Вага пацієнтки мала важливе значення для визначення дози препарату, оскільки вона є залежною від віку. В глобальну модель були внесені показники маси тіла за віком згідно з національними статистичними даними у жінок працездатного віку в Україні²²: середній вік – 41,5 років, середня вага 71 кг, середній зріст – 164 см.7. Моделювання передбачає, що будь-який рух у моделі починається зі стану без прогресування. Недоліком структури моделі є те, що вона не може просто визначити, скільки часу пацієнт провів у певному стані здоров'я. Модельний підхід передбачає, що досягнення pCR пов'язане з довгостроковою перевагою виживання з точки зору виживаності без прогресування та загальної виживаності.
---	--

²⁰ Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513. PMID: 25693012; PMCID: PMC5584549.

²¹ Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Apr 1;91(5):977-85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.051. PMID: 25832690.

²² Соціально-демографічні характеристики домогосподарств України у 2020 році (за даними вибіркового обстеження умов життя домогосподарств). Статистичний збірник. Державна служба статистики України, Київ. 2020

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

Як було зазначено у клінічному розділі досьє, до фармакоеконічного аналізу включено результати досягнення повної патоморфологічної відповіді у молочній залозі (brCR) та загального показника pCR, що застосовувався в якості первинної кінцевої точки в дослідженні NeoSphere.

Тим не менше, результати аналізу ефективності витрат, що надано заявником у досьє, розраховано за вхідними даними мета-аналізу CTNeoBC (Cortazar et al. 2014)²³, метою якого було визначити взаємозв'язок між показниками патоморфологічної відповіді (pCR) з виживаністю без подій (EFS) та загальною виживаністю (OS) (сценарій 'pCR + EFS CTNeoBC'). При цьому, в даному мета-аналізі не було зазначено жодних даних щодо клінічної ефективності додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу. Також зазначаємо, що вищезгаданий мета-аналіз не був описаний у клінічному розділі досьє, тобто результати аналізу ефективності витрат не є послідовними з даними щодо клінічної ефективності, що надані в досьє.

Таким чином, зазначений підхід стирається на дані щодо ймовірного зв'язку між pCR і EFS за даними мета-аналізу CTNeoBC, а не використовує дані щодо EFS безпосередньо з дослідження NeoSphere, що надає отриманим результатам значний ступінь невизначеності.

Для моделювання значень EFS у сценарії 'EFS NeoSphere' було застосовано показник безрецидивної виживаності (DFS) з дослідження NeoSphere (Gianni et al. 2016), що визначалась від дати хірургічного лікування до першої документації прогресування захворювання чи смерті (HR 0,60; 95% CI 0,28-1,27). Відповідно до значень довірчих інтервалів, різниця між групами порівняння не є статистично значущою, що зумовлює невизначеність стосовно наявності доданої клінічної ефективності.

Для моделювання значень EFS у сценарії 'pCR+EFS NeoSphere' було застосовано показник об'єднаної для всіх груп 5-річної виживаності без прогресування (PFS) з дослідження NeoSphere (Gianni et al. 2016), який порівнював PFS пацієнтів залежно від досягнення pCR (HR 0,54; 95% CI: 0,29–1,00). Однак, необхідно зазначити, що у публікації Gianni et al. 2016 (NeoSphere) наявні результати виживаності без прогресування (PFS) окремо для групи А (трастузумаб + доцетаксел) та групи В (пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел). Вищезазначені дані є найбільш релевантними для обраної заявником структури аналізу ефективності витрат. Відношення ризику та довірчі інтервали для PFS відповідно до наявності trCR для групи А (трастузумаб + доцетаксел) складає 0,67 (95% CI: 0,21-2,07), для групи В (пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) складає 0,77 (95% CI: 0,23-2,56). Як зазначено у підпункті 2 пункту 3 Висновку, досягнення pCR у пацієнтів суттєво не впливав на показник 5-річна виживаність без прогресування (PFS) у групі А (HR 0,67; 95% CI: 0,21–2,07) та у групі В (HR 0,77; 95% CI: 0,23–2,56). Отже, при аналізі результатів групи А (трастузумаб+доцетаксел) та групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) необхідно зазначити, що при додаванні пертузумабу до комбінації трастузумаб+доцетаксел виживаність без прогресування (PFS) була майже однаковою з виживаністю без прогресування (PFS) при лікуванні трастузумаб+доцетаксел з деякою перевагою для групи В, але перевага є статистично незначущою.

Отже, за поточними даними дослідження NeoSphere неможливо сформулювати однозначний висновок щодо наявності або відсутності покращень показників безрецидивної

²³ Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: Lancet. 2019 Mar 9;393(10175):986. PMID: 24529560.

виживаності (DFS) та виживаності без прогресування (PFS) від додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу через значну статистичну невизначеність щодо клінічних переваг застосування пертузумабу. Вказані фактори є суттєвими обмеженнями для аналізу ефективності витрат пертузумабу.

Аналіз впливу на бюджет заявника

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету заявленої медичної технології на підставі прямих медичних витрат.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом пертузумаб у комбінації з трастузумабом та доцетакселом з подальшим застосуванням ад'ювантної терапії (трастузумаб, фторурацил, циклофосфамід, епірубіцин) розраховано заявником на підставі даних щодо кількості випадків захворювання (захворюваності)²⁴, з якої було розраховано частку пацієнтів з II та III стадіями²⁴ (67%), що мають HER2+ статус пухлини²⁵ (18%), мають високий ризик рецидиву захворювання²⁶ (60%), та частку жінок молодого працездатного віку, перебіг захворювання у яких є найбільш агресивним, тому рекомендовано застосування терапії на основі пертузумабу²⁴ (25%).

Для прогнозування кількості пацієнтів на 2020-2025 роки заявником було використано ретроспективні дані Національного канцер-реєстру України щодо захворюваності на рак молочної залози за 6 попередніх років (2014-2019 рр).

Заявником було розраховано базовий сценарій (100% пацієнтів отримують комбінацію трастузумабу та доцетакселу) та 10 альтернативних сценаріїв (10%-100% пацієнтів отримують пертузумаб у комбінації з трастузумабом та доцетакселом).

У таблиці 9 представлено вплив на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при порівнянні базового сценарію (100% пацієнтів отримують комбінацію трастузумабу та доцетакселу) та сценарію 100% покриття пацієнтів терапією пертузумабом у комбінації з трастузумабом та доцетакселом відповідно до наданих заявником розрахунків.

Таблиця 9. Результати аналізу впливу на показники бюджету додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу

	Роки				
	2021	2022	2023	2024	2025
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	276	280	283	287	291
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують тільки комбінацію трастузумабу та доцетакселу	276	280	283	287	291
Діючий сценарій - без втручання: кількість	0	0	0	0	0

²⁴ Звіт про захворюваність на злоякісні утворення за 2020 рік. Форма звітності № 7. Центр медичної статистики України.

²⁵ Л.А. Сивак, Н.О. Верьовкіна, С.А. Лялькін Прогностичні фактори при раку грудної залози. Сучасний стан проблеми/ Клин. онкол., 4 (16) 2014: 46–49.

²⁶ Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27865536.

пацієнтів, яким планується додавати пертузумаб					
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують тільки комбінацію трастузумабу та доцетакселу	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, яким планується додавати пертузумаб	276	280	283	287	291
Діючий сценарій – використання медичної технології порівняння (трастузумаб+доцетаксел), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на трастузумаб + доцетаксел	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – повний перехід до заявленої медичної технології (додавання пертузумабу), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на пертузумаб у схемі пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на схему пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні, викладеної у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію повного переходу до застосування нової медичної інтервенції, а саме додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу, вплив на бюджет буде середнім, оскільки знаходиться в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн. Сукупні витрати на лікування пацієнтів за п'ять років комбінацією трастузумабу та доцетакселу («діючий сценарій») складають ██████████ грн, а при додаванні до комбінації пертузумабу («новий сценарій») - ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування заявленої медичної технології потребує додаткових сукупних витрат у розмірі ██████████ грн протягом п'яти років для лікування пацієнтів. Висновок щодо результатів аналізу впливу на бюджет представлено без урахування непрямих витрат.

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

У досьє зазначено, що цільовою популяцією є жінки молодого працездатного віку, адже вони отримують найбільші переваги при застосуванні комбінованої терапії за схемою на основі пертузумабу у якості неоад'ювантної терапії через більшу частоту негативних клініко-патологічних особливостей, посилюючись на публікацію Radecka et al., 2016²⁷. У публікації Radecka et al., 2016 зазначено, що “молодими пацієнтками” є жінки, у яких було діагностовано рак молочної залози до 40 років, а негативні клініко-патологічні особливості рідше виникають після 50 років. Тим не менше, відповідно до результатів альтернативного пошуку, за даними Центру медичної статистики України, 25% пацієнтів, що було використано заявником при розрахунках, це частка жінок з нововиявленим раком молочної залози віком до 50 років.

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

За результатами експертизи при проведенні державної ОМТ встановлено, що інформація про наявність переваг застосування заявленого лікарського засобу (пертузумаб) у комбінації трастузумаб+доцетаксел порівняно з комбінацією трастузумаб+доцетаксел надана коректно щодо сурогатної точки повна патоморфологічна відповідь (pCR) у молочній залозі, однак некоректно щодо клінічних переваг при аналізі 5-річної виживаності без прогресування (PFS) та 5-річної безрецидивної виживаності (DFS) та покращення виживаності без прогресування (PFS) залежно від досягнення pCR, профілю безпеки.

Вибір компаратором схеми лікування у неоад'ювантному режимі трастузумабом та доцетакселом є коректним.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого ЛЗ пертузумаб у порівнянні з обраним у досьє компаратором надана з відкритого, рандомізованого, контрольованого, багатоцентрового дослідження II фази NeoSphere (загальна кількість пацієнтів 417, у групі А (трастузумаб+доцетаксел) - 107 пацієнтів та у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) - 107 пацієнтів). Однак необхідно зазначити, що дане дослідження II фази є дослідженням підтвердження концепції, і, отже, основна увага зосереджена на попередній оцінці ефективності досліджуваного лікарського засобу. Рівень значущості α був встановлений на рівні 20%, а не на рівні 5%, як зазвичай використовується в підтверджувальних дослідженнях.

Інформація щодо безпеки надана як з дослідження NeoSphere, так і з рандомізованого, багатоцентрового, відкритого дослідження TRYPHAENA, яке вивчало довгострокову ефективність та результати кардіологічної безпеки у пацієнтів з HER2+ раннім раком молочної залози, які отримували неоад'ювантну терапію пертузумаб+трастузумаб із хіміотерапією, що містить або не містить антрацикліни. Враховуючи, що дослідження TRYPHAENA не відповідає визначену у досьє PICO (а саме лікарському засобу порівняння), результати уповноваженим органом з державної ОМТ розглядалися як додаткові дані з безпеки.

У досьє результати щодо безпеки, а саме серцеві події у пацієнтів дослідження NeoSphere не були представлені для аналізу протягом періоду неоад'ювантного, ад'ювантного лікування та періоду спостереження після лікування, хоча, як визначено у міжнародних настановах перед початком терапії необхідна оцінка ФВЛШ та моніторинг ФВЛШ під час терапії.

В базовому сценарії аналізу ефективності витрат ('pCR+EFS CTheoBC') заявником було визначено, що додавання пертузумабу, надає додаткові 0,56 років життя (LYS) та 0,46 QALY, а інкрементальний показник ефективності витрат ICER перебуває в межах від 3 до 5 ВВП. Однак

²⁷ Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Ginekol Pol. 2016;87(9):659-663. doi: 10.5603/GP.2016.0062. PMID: 27723074.

описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори, вказують на значні обмеження обраного методологічного підходу та обраних вхідних даних клінічної ефективності, що не дозволяє однозначно визначити та оцінити економічну ефективність додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу.

Результат проведеного заявником аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що повний перехід до застосування пертузумабу разом з комбінацією трастузумабу та доцетакселу матиме середній вплив на бюджет, адже додаткові витрати на лікування пацієнтів будуть коливатися в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн на рік, що можна вважати коректним. Описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на розраховані показники сукупних витрат на сценарії. Зокрема, заявником було зроблено вікове обмеження цільової популяції, що лише 25% від кількості пацієнтів, що мають HER2+ статус пухлини та високий ризик рецидиву захворювання, будуть потребувати лікування пертузумабом, що потенційно може занижувати вплив на бюджет.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я:

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу пертузумаб для неоад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним місцево-розповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Номенклатури централізованих закупівель лікарських засобів за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

Заява на включення заявленого лікарського засобу пертузумабу у Базовий перелік основних лікарських засобів ВООЗ за показанням, що визначено у досьє, було відхилено Комітетом експертів ВООЗ з відбору та використання основних лікарських засобів у 2019 році²⁸. Експерти зауважили, що наявні дані не продемонстрували клінічно значущої переваги щодо виживаності пацієнтів на ранніх стадіях захворювання.

Результати дослідження NeoSphere показали, що додавання пертузумабу до комбінованої терапії трастузумаб+доцетаксел до операції статистично достовірно покращує повну патоморфологічну відповідь (pCR) у молочної залозі (p=0,0141); спостерігалась більша 5-річна PFS в групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел), ніж у групі А (трастузумаб+доцетаксел) HR 0,69 (95% CI: 0,34–1,40), однак різниця є статично незначущою. 5-річна DFS була вищою у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел), ніж у групі А (трастузумаб+доцетаксел) HR 0,60 (95% CI: 0,28–1,27), але враховуючи межі довірчих інтервалів, дана різниця була статистично незначущою.

²⁸ <https://list.essentialmeds.org/files/trs/upzppOSPYB9uERmSvppOpurE1E4KB2E2nUpXTYDh.pdf>

Результати субгрупового аналізу, що передбачав об'єднання результатів усіх пацієнтів чотирьох груп (група А - трастузумаб + доцетаксел, група В - пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, група С - пертузумаб + трастузумаб, група D - пертузумаб + доцетаксел), продемонстрував зв'язок між pCR та PFS – HR 0,54 (95% CI: 0,29–1,00). Значення p - value для даного показника не вказано, проте, враховуючи значення довірчих інтервалів, можна припустити, що зниження ризику прогресування для всіх пацієнтів дослідження є статистично значущим.

При аналізі по групах дослідження у публікації зазначено, що досягнення pCR у пацієнтів суттєво не впливав на показник 5-річна виживаність без прогресування (PFS) у групі А (HR 0,67; 95% CI: 0,21–2,07) та у групі В (HR 0,77; 95% CI: 0,23–2,56).

Отже, при аналізі результатів групи А (трастузумаб+доцетаксел) та групи В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) необхідно зазначити, що при додаванні пертузумабу до комбінації трастузумаб+доцетаксел виживаність без прогресування (PFS) була майже однаковою з виживаністю без прогресування (PFS) при лікуванні трастузумаб+доцетаксел з деякою перевагою для групи В, але перевага є статистично незначущою.

Щодо профілю безпеки пертузумабу за даними дослідження NeoSphere, то у період неоад'ювантного лікування загальна кількість серйозних побічних явищ зі ступенем ≥ 3 становила у групі А (трастузумаб+доцетаксел) - 20 (19%), у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) - 15 (14%), однак загальна їх кількість у період лікування (неоад'ювантного та ад'ювантного) у групі А становила 25 (23%), а у групі В - 31 (29%).

Відсоток пацієнтів, які мали дисфункцію лівого шлуночка або ХСН (будь-якого ступеня, ≥ 3 ступеня), відсоток пацієнтів, які мали \downarrow ФВЛШ ≥ 10 процентних пунктів від базового рівня до $<50\%$ був більший у групі В (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел) порівняно з групою А (трастузумаб+доцетаксел) як протягом період неоад'ювантного, так і протягом ад'ювантного лікування, періоду спостереження після лікування. У всіх пацієнтів дослідження NeoSphere спостерігалось покращення ФВЛШ до більше ніж 50% до циклу 4 неоад'ювантного лікування.

За поточними даними дослідження NeoSphere неможливо сформулювати однозначний висновок щодо наявності або відсутності покращень показників безрецидивної виживаності (DFS) та виживаності без прогресування (PFS) при додаванні пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу через значну статистичну невизначеність щодо клінічних переваг застосування пертузумабу. Вказані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори є суттєвими обмеженнями для аналізу ефективності витрат додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу.

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію повного переходу до застосування нової медичної інтервенції, а саме додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу та доцетакселу, вплив на бюджет буде середнім відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні, викладеної у Настанові, оскільки знаходиться в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн. Сукупні витрати на лікування пацієнтів за п'ять років комбінацією трастузумабу та доцетакселу («діючий сценарій») складають [REDACTED] грн, а при додаванні до комбінації пертузумабу («новий сценарій») - [REDACTED] грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування заявленої медичної технології потребує додаткових сукупних витрат у розмірі [REDACTED] грн протягом п'яти років для лікування пацієнтів.

Отже, додавання пертузумабу до трастузумабу і доцетакселу має перевагу лише за сурогатною точкою повна патоморфологічна відповідь у молочної залозі (pCR) для неоад'ювантної терапії дорослих пацієнток з HER2+ місцево-розповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву, проте наявна значна статистична невизначеність щодо клінічних переваг додавання пертузумабу до трастузумабу та доцетакселу порівняно з комбінацією трастузумабу з доцетакселом у цієї когорти пацієнтів щодо 5-річної виживаності без прогресування (PFS) та 5-річної безрецидивної виживаності (DFS).

Відповідно до постанови КМУ від 17.02.2021 № 132²⁹ трастузумаб та доцетаксел наразі включені у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямами використання бюджетних коштів у 2020 році за напрямом “Препарати для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих”. Доцетаксел також включений у Національний перелік основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 (зі змінами).³⁰

Таким чином, враховуючи невизначеність внаслідок відсутності статистичної значущості результатів щодо безрецидивної виживаності та виживаності без прогресування, отриманих у дослідженні NeoSphere за участі пацієнок з HER2+ місцево-розповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву, можна припустити, що додавання пертузумабу зумовить додаткові витрати на курс лікування однієї пацієнтки (так як заявлений лікарський засіб додається до комбінації трастузумаб+доцетаксел) у розмірі ██████████ грн, однак результат щодо безрецидивної виживаності (DFS) та виживаності без прогресування (PFS) буде співставний з результатом у пацієнок з HER2+ місцево-розповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву, які будуть отримувати лише комбінацію трастузумаб та доцетаксел.

На підставі вищезазначеного та проаналізованих даних щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності, наданих заявником, уповноваженим органом з державної ОМТ не рекомендовано розглядати включення пертузумабу до номенклатури централізованих закупівель лікарських засобів за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» для неоад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним місцево-розповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву.

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.

²⁹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/132-2021-%D0%BF#Text>

³⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1081-2017-%D0%BF#Text>