



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

1 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Краткое резюме

1. Объект экспертизы	Лекарственный препарат Айбранс™ (палбоциклиб) для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы: 1) в комбинации с ингибитором ароматазы; 2) в комбинации с фулвестрантом у женщин после предшествующей эндокринной терапии.
2. Заявитель, номер, дата исх.письма	РГП на ПХВ «КазНИИ онкологии и радиологии», исх. № 01-06-130 от 30 января 2018 года
3. Заявленные показания к применению	1) Местнораспространенный рак молочной железы 2) Метастатический рак молочной железы
4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан	- Летрозол - Фулвестрант - Рибоциклиб
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Палбоциклиб представляет собой высокоселективный обратимый ингибитор циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и киназы CDK4/6 входят в состав множества сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток. Исследования <i>in vivo</i> на ксенотрансплантационных моделях из полученных от пациентов клеток ER-положительного рака молочной железы (HBCx-34) показали, что комбинация палбоциклиба и летрозола дополнительно усиливает ингибирование фосфорилирования Rb, дальнейшую передачу сигналов и дозозависимый рост опухоли. Продолжаются исследования по изучению важности экспрессии белка Rb для активности палбоциклиба на свежих образцах опухолей. Согласно Заявителю,



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

2 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

	<p>годовая стоимость лечения: 1) в комбинации с ингибитором ароматазы – 21 420 366,7 тенге; 2) в комбинации с фулвестрантом у женщин после предшествующей эндокринной терапии – 24 014 493,6 тенге. Предварительная курсовая стоимость лечения палбоциклибом местнораспространенного/метастатического рака молочной железы по данным NICE, UK, по состоянию на 03/02/2017 составляет 38 млн. тенге (эквивалент £79,650 по курсу Нацбанка РК по состоянию на 19/10/2018)¹</p>
<p>6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства</p>	<p>Комбинированная консервативная терапия лекарственным препаратом Айбранс™ (палбоциклиб) для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы: 1) в комбинации с ингибитором ароматазы; 2) в комбинации с фулвестрантом у женщин после предшествующей эндокринной терапии требует наличия персонала среднего медицинского звена. Дополнительного обучения персонала и организации особых условий для применения лекарственного препарата Айбранс™ (палбоциклиб) в медицинской организации данная медицинская технология не требует.</p>

¹ <https://www.nice.org.uk/news/article/breast-cancer-drug-costs-too-high-in-relation-to-benefits-for-routine-nhs-funding>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

3 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

7. Результаты ОМТ

Показанная эффективность комбинирования палбоциклиба с летрозолом в рандомизированных слепых исследованиях позволяет говорить об увеличении продолжительности выживаемости пациенток с РМЖ без прогрессии заболевания, в среднем, на 20 месяцев. Консолидированные данные многоцентровых рандомизированных слепых исследований, в аспекте безопасности применения лекарственного препарата Айбранс™ (палбоциклиб), подтвердили отсутствие кумулятивной токсичности при длительном применении палбоциклиба.

Применение палбоциклиба в терапии пациентов с метастатическим раком молочной железы **нельзя считать экономически оправданным в виду его высокой стоимости.**



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

4 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

ОМТ

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Рак молочной железы (РМЖ) обычно подразделяют на биологические подтипы в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER) прогестерона (progesterone receptors, PR) и HER2. При этом принято считать, что ER / PR-положительные опухоли характеризуются относительно благополучным прогнозом. Следует понимать, что само понятие о благоприятном течении онкологического заболевания является достаточно условным. Если мы говорим об опухолях молочной железы, рост которых зависит от воздействия эстрогенов, то в условиях своей естественной прогрессии они имеют тенденцию поражать лимфатические узлы и костную ткань, но при этом относительно редко метастазировать в печень, легкие, мозг. Таким образом, даже при отсутствии или неэффективности терапии женщины с эстроген-зависимым РМЖ живут в целом несколько дольше по сравнению с больными трижды негативным или HER2-положительным РМЖ. Если же пациентка получает после операции специфическую адъювантную терапию (например, тамоксифен), риск рецидива заметно снижается. Но при всем этом утверждение о благоприятном течении РМЖ, экспрессирующего ER, имеет колоссальные ограничения.²

Во-первых, далеко не все карциномы, экспрессирующие ER, действительно отвечают на терапию тамоксифеном, ингибиторами ароматазы или фулвестрантом. У значительного числа пациенток ER действительно присутствуют в опухолевых клетках, но ответа на специфическую терапию не происходит либо за счет того, что прогрессия опухолевого клона de facto не зависит от активности сигнального каскада эстрогенов, либо вследствие неэффективности инактивации данного рецептора.

Во-вторых, даже если применение гормональной терапии (ГТ) имеет определенный эффект, его длительность ограничена во времени, а сам ответ опухоли на такое лечение, как правило, является неполным. Более того, ER-положительные клетки РМЖ, обладая невысоким пролиферативным потенциалом и низким уровнем геномной нестабильности, отличаются лишь умеренной чувствительностью к химиотерапии (ХТ). Получается, что диапазон возможных действий врача в отношении ER-положительного РМЖ достаточно ограничен, так как после приобретения опухолью резистентности к ГТ остается не так много вариантов эффективного лечения.

В настоящее время имеется немало маркеров, которые позволяют выделить особые подгруппы среди ER-положительного РМЖ. Наиболее интересным представляется статус PR. До недавнего момента считалось, что рецептор прогестерона является не более чем звеном сигнального каскада эстрогенов. Соответственно, некоторые специалисты ставили

² Imyanitov E.N., Semiglazova T.Y. CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITOR, PALBOCICLIB – A NEW DRUG FOR THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER. Tumors of female reproductive system. 2017;13(4):34-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-4-34-43>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

5 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

под сомнение целесообразность определения экспрессии PR в условиях повседневной клинической практики. Однако в последнее время стали появляться сведения, несомненно, носящие сенсационный характер. Так, исследования показали, что в определенном клеточном контексте рецептор прогестерона может не провоцировать клеточное деление, а, наоборот, сдерживать его. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями: отсутствие экспрессии PR в клетках РМЖ коррелирует с агрессивным течением заболевания, а также с плохим ответом на ГТ.³

Другим аспектом данной проблемы является существование различных сплайсинговых изоформ ER. Сплайсингом называется процесс сборки зрелой рибонуклеиновой кислоты (РНК) из различных экзонов транскрибируемого гена. Существование изоформ подразумевает, что в состав РНК могут входить не все кодирующие участки гена, а только их часть. Соответственно, подобные изоформы будут характеризоваться измененной функциональной активностью. Так, установлено, что резистентность к терапии антагонистами сигнального каскада эстрогенов по крайней мере отчасти может быть сопряжена с продукцией сплайс-вариантов ER.⁴

Среди всех случаев ER-положительного РМЖ определенную долю составляют опухоли, возникшие у носительниц мутаций в гене BRCA2. Эти опухоли характеризуются выраженной геномной нестабильностью и достаточно агрессивным течением. BRCA2-ассоциированные карциномы демонстрируют избирательную чувствительность к производным платины и ингибиторам фермента PARP.⁵

Молодой возраст больных HR-положительным РМЖ может являться существенным фактором неблагоприятного прогноза в отношении риска рецидива и общей продолжительности жизни.⁶ Во многих исследованиях показано, что риск рецидива РМЖ у молодых женщин ассоциируется с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками опухоли (крупным размером, наличием поражения регионарных лимфатических узлов, высокой степенью злокачественности, отрицательным статусом HR, наличием гиперэкспрессии HER2 и т. д.).⁷

³ Mohammed H., Russell I.A., Stark R. et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. Nature 2015;523(7560):313–7. DOI: 10.1038/nature14583.

⁴ Groenendijk F.H., Zwart W., Floore A. et al. Estrogen receptor splice variants as a potential source of false-positive estrogen receptor status in breast cancer diagnostics. Breast Cancer Res Treat 2013;140(3):475–84. DOI: 10.1007/s10549-013-2648-1

⁵ Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. Hered Cancer Clin Pract 2016;14(1):17. DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2

⁶ Theriault R.L., Litton J.K., Mittendorf E.A. et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. Clin Breast Cancer 2011;11(5):325–231. DOI: 10.1016/j.clbc.2011.05.002.

⁷ Colzani E., Liljegren A., Johansson A.L. et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age and tumor characteristics. J Clin Oncol 2011;29(30):4014–21. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6462



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

6 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

1.2. Популяция (характеристика, количество)

Рак молочной железы является самым распространенным раковым заболеванием среди женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. Заболеваемость раком молочной железы в развивающихся странах возрастает в связи с ростом продолжительности жизни, дальнейшей урбанизацией и все более широким принятием западного образа жизни.

В мире это наиболее частая форма рака среди женщин, поражающая в течение жизни от 1/13 до 1/9 женщин в возрасте от 13 до 90 лет.

Несмотря на то, что, согласно данным ВОЗ, с помощью профилактики можно достигнуть некоторого снижения риска заболеваемости, такие стратегии не могут предотвратить большинство случаев заболевания раком молочной железы в странах с низким и средним уровнем дохода, где он диагностируется на очень поздних стадиях. Поэтому, краеугольным камнем в борьбе против рака молочной железы является его раннее выявление в целях улучшения результатов лечения и выживаемости.⁸

1.3. Распространённость/заболеваемость

По данным Международного агентства по изучению рака (2017 года) ежегодно в мире происходит около 1,38 миллиона новых случаев заболевания и 458 000 случаев смерти от рака молочной железы.⁹

Министерством здравоохранения Республики Казахстан в 2017 году зарегистрировано более 35 тыс. больных раком, среди которых на первом месте стоит рак молочной железы.¹⁰

Так, более 4 000 больных раком молочной железы выявлены при самостоятельном обращении, 40% которых составляют пациенты в запущенных стадиях. Как видно, прохождение скринингов имеет важное значение. К сожалению, в Казахстане не всегда население идет активно на скрининг. Выявление на ранних стадиях определяет эффективность лечения и, соответственно, увеличение выживаемости.

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Когда женщина умирает от рака молочной железы, часто она находится в расцвете своей жизни, является главным человеком, ухаживающим за остальными членами семьи, и часто она работает в своей общине. Оплата медицинских услуг по диагностике и лечению может подтолкнуть семьи этих женщин и их домашние хозяйства в порочный круг нищеты, потери доходов и появления долгов, а также в еще худшее состояние здоровья. Неравенства в доступе существуют не только между странами, но и внутри стран: даже в странах со средним уровнем дохода более бедные женщины, особенно

⁸ <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru/>

⁹ <https://www.iarc.fr/>

¹⁰ <http://dsm.gov.kz/ru/news/vsemirnyy-den-zdorovya-otmetyat-v-kazahstane>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

7 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

живущие в сельской местности, имеют меньший доступ к услугам и, следовательно, подвергаются большему риску заболевания раком молочной железы.¹¹

2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее

На территории Республики Казахстан действует клинический протокол диагностики и лечения рака молочной железы по коду МКБ-10 «С 50 Злокачественное новообразование молочной железы». Данный клинический протокол диагностики и лечения рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «27» ноября 2015 года, Протокол № 17.¹²

Лечение зависит от стадии: при 0, I стадии лечение проводится по следующему алгоритму:

1) Органосохраняющее лечение:

После органосохраняющей операции, с учетом уровня экспрессии РЭ, РП, Her-2/неu, назначается один из видов системного лечения. Лишь только при отсутствии необходимости проведения системного лечения возможно назначение лучевой терапии. Облучение молочной железы осуществляется с помощью фотонного излучения (6 МэВ) линейного ускорителя или гамма-излучения ⁶⁰Со-установки (1,25 МэВ) с двух тангенциально расположенных полей, имеющих целью обеспечить максимально однородное облучение железы. РОД 2 Гр, СОД 60 Гр. Послеоперационная зона дополнительно облучается в дозе 12 Гр (по 2 Гр). Предпочтительно облучение электронным пуском (УД – А);

2) Радикальная мастэктомия:

При I стадии заболевания возможно выполнение радикальной мастэктомии с восстановлением молочной железы или без (по желанию пациентки).



Схема 1. Алгоритм лечения рака молочной железы I стадии.

¹¹ [http://www.who.int/ru/news-](http://www.who.int/ru/news-room/commentaries/%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%B5%D0%B5/a-month-to-remember-breast-cancer-awareness-month)

[room/commentaries/%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%B5%D0%B5/a-month-to-remember-breast-cancer-awareness-month](http://www.who.int/ru/news-room/commentaries/%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%B5%D0%B5/a-month-to-remember-breast-cancer-awareness-month)

¹² <https://onco.kz/wp-content/uploads/2017/12/23.pdf>



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

8 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

3) Системное лечение:

- химиотерапия у больных до 50 лет при инвазивных формах;
- у постменопаузальных больных с положительными гормональными рецепторами – гормонотерапия антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы в течение 5 лет;
- больным младше 50 лет с сохраненной менструальной функцией: двухсторонняя овариэктомия или LH-RH-аналоги в течение 2 лет. В дальнейшем – назначение антиэстрогена;

больным с отрицательными РЭ, РП, с неблагоприятными прогностическими факторами с положительным Her-2/neu, гормонотерапия не проводится, рекомендована химиотерапия или химиотаргетная терапия;

При гиперэкспрессии Her-2/neu проводится таргетная терапия трастузумабом длительность таргетной терапии в адъювантном режиме – не менее 18 циклов.

При IIА стадии рекомендовано лечение начать с оперативного вмешательства с последующим назначением химиотерапии и/или лучевой терапии, при наличии неблагоприятных прогностических факторов:

- возраст до 35 лет;
- высокая степень злокачественности (G 3);
- RE-/RP-;
- при метастатическом поражении подмышечных лимфатических узлов;
- HER 2/neu +3/амплификация;

Пациенты со II стадией должны получать адъювантную системную химиотерапию: AC, TAC, AC+T, FAC, CAF, FEC, CMF, VC (УД – А);

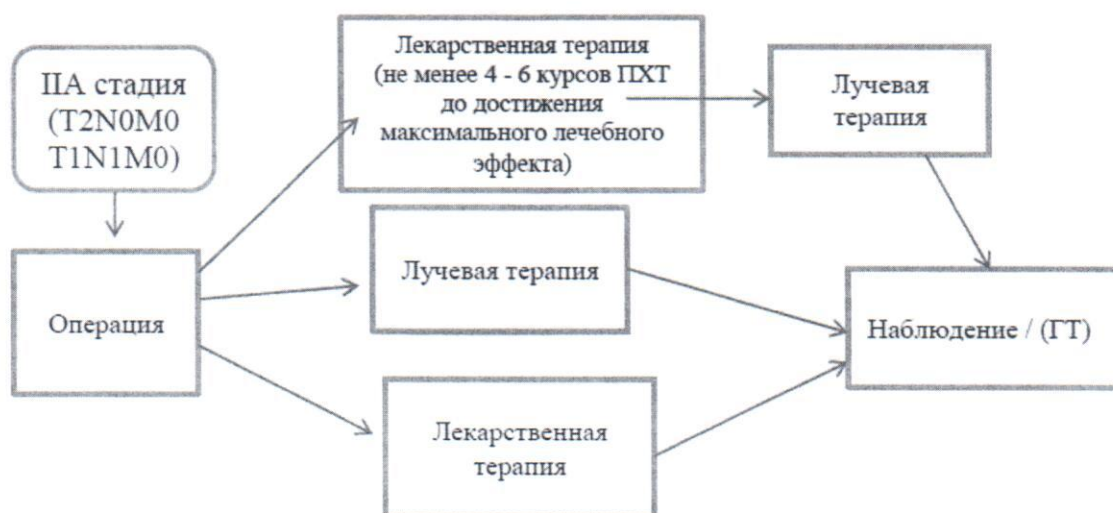


Схема 2. Алгоритм лечения рака молочной железы IIА стадии.

При IIВ стадии лечение начинают с проведения неадъювантных курсов химиотерапии (4-6 курсов) с последующим оперативным лечением.



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

9 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

В пременопаузе и наличии метастатических лимфатических узлов после завершения 6 курсов ПХТ и продолжающейся менструальной функции показано выполнение двусторонней овариэктомии или выключение функции яичников назначением агонистов релизинг-гормона ЛГГ с последующим назначением антиэстрогенов в течение 5 лет. У пациентов с «люминальным В с гиперэкспрессией Her 2/neu» гистопитом опухоли предпочтительнее назначение ИА (ингибиторов ароматазы)

При РЭ+ (полож) – гормонотерапия: антиэстрогены в течение 5 лет, у женщин в постменопаузе в адъювантном режиме могут назначаться так же ингибиторы ароматазы.

При РЭ- (отриц) – химиотерапия.

При гиперэкспрессии Her-2/neu (ИГХ 3+ или положительная амплификация FISH) - проводится таргетная терапия трастузумабом не менее 18 циклов (трехнедельная схема введения) (УД- А).

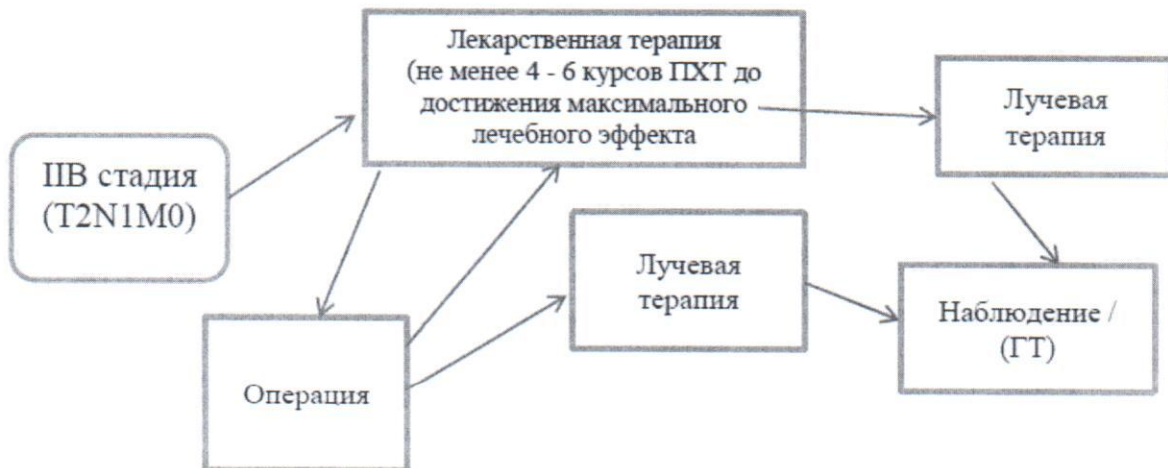


Схема 3. Алгоритм лечения рака молочной железы II B стадии.

При III стадии лечение необходимо начинать с проведения неадъювантных курсов химиотерапии с последующей оценкой динамики.

Возможные варианты:

1) При достижении регрессии(+) опухолевого процесса после проведения НАПХТ, показано проведение оперативного лечения с последующей химиолучевой терапии и гормонотерапии при наличии экспрессии стероидных гормонов.

2) При отсутствии эффекта(-) от проведенных курсов НАПХТ, возможно проведение лучевой терапии с последующим проведением оперативного лечения. Далее рекомендуется смена курсов адъювантной химиотерапии с гормонотерапией при наличии экспрессии стероидных гормонов.

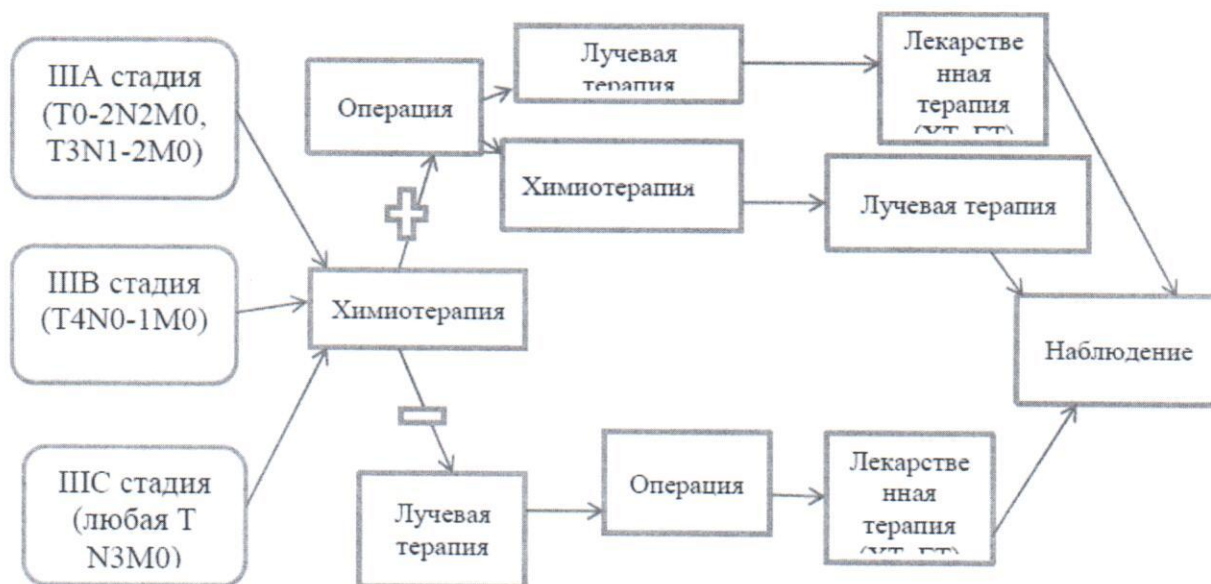


Схема 3. Алгоритм лечения рака молочной железы IV стадии.

IV стадия – паллиативная химиотерапия или химиолучевая терапия, при необходимости санитарная/простая мастэктомия.

Химиотерапия:

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.

адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.

лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- цитологически и гистологически верифицированные РМЖ;
- при лечении местно- распространенных опухолей;
- метастазы в регионарных лимфатических узлах/ отдаленные органы – легкие, печень, головной мозг, костная структура;
- рецидив опухоли;



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

11 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000;

- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных фенотипах опухоли (тройной негативный, Her2-негативный рак).

Неoadьювантная терапия

Обоснованиями для назначения неoadьювантной системной терапии МРРМЖ являются:

- высокая вероятность скрытого (микростатического) распространения,
- возможность сократить объем хирургического вмешательства в пределах «чистых» резекционных краев,
- возможность оценить клинический ответ на терапию *in vivo*,
- доступность точной патоморфологической оценки степени регрессии опухоли,
- возможность специальных исследований биопсийного опухолевого материала до, во время и после завершения первичного системного лечения.

При отсутствии эффекта после 4 курсов неoadьювантной химиотерапии необходимо сменить схему химиотерапии. При гиперэкспрессии Her-2/neu (ИГХ 3+ или положительная амплификация ISH) в неoadьювантном режиме проводится таргетная терапия по схеме: пертузумаб+ трастузумаб+доцетаксел (3-4 цикла, 1 раз в 3 недели), либо трастузумаб+химиотерапия (3-4 цикла, 1 раз в 3 недели), после которой следует адьювантное назначение трастузумаба в сумме до 18 циклов.

Метастатический РМЖ

При люминальном А типе РМЖ первым этапом проводят гормонотерапию антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы у больных в постменопаузе. При этом эффект химиотерапии должен оцениваться не ранее, чем через 3 месяца после начала лечения. При прогрессировании заболевания на фоне I линии гормонотерапии, больную переводят на II, затем III линии химиотерапии.

Химиотерапия мРМЖ назначается пациенткам с отрицательными РЭ и РП, а также у больных с высоким уровнем Ki67>20% и Her-2/neu (3+).

В качестве химиотерапии I линии используют антрациклин-содержащие схемы: АС, FАС, FЕС, САF, АТ, СТ.

При прогрессировании процесса 2-3 линия химиотерапии с включением таксанов, винорельбина, капецитабина, препаратов платины, гемцитабина.

При противопоказании к антрациклинам CMF, монотерапия капецитабином

Высокий риск: пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием, висцеральным поражением, гормонотрицательными рецепторами:

FАС, САF, АТ, СТ, капецитабин.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

12 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

при прогрессировании процесса проведение 2-3 линии химиотерапии с таксановыми препаратами

при резистентности к таксанам в схему подключают капецитабин, гемцитабин, винорельбин, препараты платины, липосомальный доксорубицин. Химиопрепараты могут быть использованы в комбинации или в монорежиме, а так же в комбинации с таргетными препаратами при гиперэкспрессии Her-2-neu (трастузумаб, лапатиниб).

химиопрепараты могут быть использованы в комбинации или в монорежиме, а так же в комбинации с таргетными препаратами при гиперэкспрессии Her-2-neu (пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел (1-я линия терапии мРМЖ), трастузумаб, лапатиниб).

при частичном или отрицательном ответе продолжают пробные курсы химиотерапии препаратами, проявляющими чувствительность к РМЖ

при отсутствии ответа на все линии противоопухолевой терапии, больные переводятся на поддерживающую терапию (УД – В);

Лучевая терапия.

Отличительная особенность современного подхода к лечению больных РМЖ на ранних стадиях – выполнение органосохраняющих операций. После органосохраняющих операции ЛТ является обязательным компонентом комплексного лечения с целью предотвращения местного (локо-регионарного) рецидива — деструкции возможно имеющихся микроскопических раковых очагов в органе при мультицентрическом росте или субклинических отсевах первичной опухоли.

Брахитерапия - внутритканевая, или интерстициальная; временное размещение радиоактивного материала в области опухоли.

Дистанционная лучевая терапия - источник излучения находится вне организма. На сегодняшний день внедрены методы дистанционного облучения с использованием 3Д планирования это конформная лучевая терапия (КФЛТ), лучевая терапия с модуляцией интенсивности внутри пучка (IMRT), технология для проведения лучевой терапии под визуальным контролем с модуляцией интенсивности (технологии IMRT и IGRT), лучевая терапия с синхронизацией акта дыхания пациента. После удаления опухоли рекомендуется маркировать ее края для точности выбора зоны дополнительного послеоперационного облучения ложа удаленной опухоли — пометить его рентгеноконтрастными клипсами. Лучевую терапию можно начинать через 2-4 недели после операции. У пациенток, которым проводилась химиотерапия лучевая терапия начинается через 3-4 недели после последнего курса химиотерапии.

Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Оперативное лечение – основной, а в ряде случаев – единственный метод лечения (cancer in situ).



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

13 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

1) Стандартная радикальная мастэктомия (W.Halsted, 1989) – одноблочное удаление молочной железы вместе с большой и малой грудной мышцами и их фасциями, подключичной, подмышечной и подлопаточной клетчаткой с лимфатическими узлами в пределах анатомических футляров (Код 85.38).

2) Расширенная подмышечно-грудинная радикальная мастэктомия (M.A.Margottini, 1949) – одноблочное удаление молочной железы с грудинными мышцами, подключично-подмышечной и подлопаточной клетчаткой, а также с участком грудной стенки с парастернальными лимфатическими узлами и внутренними грудными сосудами (Код 85.47).

3) Функционально щадящие операции:

Модифицированная радикальная мастэктомия (D. Patey, W.Dyson, 1948) – отличается от мастэктомии по Холстеду сохранением большой грудной мышцы (Код 85.46).

Модифицированная мастэктомия (J.Madden, 1965) – отличается от мастэктомии по Холстеду сохранением обеих грудных мышц (Код 85.45).

4) Простая мастэктомия (ампутация) – удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы. Показания: распадающаяся опухоль, преклонный возраст, тяжелые сопутствующие заболевания (Код 85.37).

5) Радикальная секторальная резекция – удаление сектора вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой и малой грудной мышцы, подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в одном блоке (Код 85.22)

6) Секторальная резекция – удаление сектора молочной железы до подлежащей фасции. Выполняется только в диагностических целях или в комбинации с лучевой терапией при раке in situ (Код 85.18).

2.2. Стоимость/Затраты

Если рак выявлен и успешно пролечен на 1 стадии, 100% больных проживают 10 лет. На этой стадии организм справляется с болезнью, применяется неагрессивное лечение, секторальная резекция МЖ, отсутствует проведение от 4 до 12 курсов химиотерапии, не применяются лучевые и таргетные методы лечения. Стоимость лечения варьируется от 130 до 200 тыс. тенге.¹³

Новообразование размером более 5 см с метастазами в лимфоузлах потребует минимум 4-х курсов химиотерапии, объемную операцию – широкую секторальную резекцию или мастэктомию с обязательной лимфодиссекцией, с добавлением лучевой и таргетной терапии. Потому что к 50-60 годам у пациентов отмечаются сопутствующие патологии, которые не позволяют полностью получить курс фармакотерапии. Стоимость такого лечения составляет от 3 до 27 млн тенге.

2.3. Недостатки

¹³ http://pharmnews.kz/ru/article/rak-molochnoy-zhelezy--iz-autsayderov-v-prizery_13529



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

14 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Лечение рака молочной железы после IIВ стадии, включающее в себя широкую секторальную резекцию или мастэктомию с обязательной лимфодиссекцией, с добавлением лучевой и таргетной терапии: очень токсично и сопровождается большим количеством побочных эффектов.

2. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения

Представления о физиологии клеток ER-положительного РМЖ и возможных путях воздействия на них значительно расширились за последние годы. Изначально сигнальный каскад эстрогенов рассматривался в достаточно упрощенной степени: считалось, что рецептор эстрогенов может быть активирован только своим лигандом, поэтому угнетение взаимодействия между этими молекулами представлялось достаточным для остановки роста клеток РМЖ.

Данные подходы обобщены в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) от 2017 г., согласно которым использование гормональных препаратов, обладающих минимальной токсичностью, является предпочтительным по сравнению с цитотоксической терапией, если позволяет ситуация.¹⁴

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации

В ходе своей жизнедеятельности клетка может находиться в разных физиологических состояниях: функционировании вне контекста деления (фазе покоя), фазе подготовки к митозу, непосредственно в фазе митоза и в фазе выхода из митоза. Смена этих клеточных фаз называется клеточным циклом. Регуляция клеточного цикла осуществляется самыми различными сигнальными каскадами, включая каскад рецепторных тирозинкиназ. Главными «диспетчерами» смены фаз клеточного цикла являются циклинзависимые киназы – они фосфорилируют белок RB, который непосредственно запускает процесс деления. В ER-положительном РМЖ зачастую наблюдаются молекулярные изменения, которые ускоряют клеточный цикл.

Соответственно, применение ингибиторов клеточного цикла значительно улучшает эффективность ГТ. Отличительной особенностью ингибиторов клеточного цикла является тот факт, что они могут назначаться в комбинации с антагонистами сигнального каскада эстрогенов с самого начала лечения ER-положительного мРМЖ.

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации

На конгрессе ASCO в 2016 г. были доложены первые результаты аналогичного по дизайну и характеристикам пациенток многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы PALOMA-2, в котором оценивалась эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1^й линии терапии

¹⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

15 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

ER-положительного HER2⁻отрицательного мРМЖ.¹⁵ В исследование были включены 666 пациенток, которых рандомизировали в соотношении 2:1 на группы палбоциклиб + летрозол или плацебо+летрозол. Первичной конечной точкой была ВВП, вторичными – ОВ, частота и длительность ОО, клинический эффект (период объективного ответа и стабилизации ≥ 24 нед), исходы, сообщаемые пациентками, безопасность, фармакокинетическая эффективность и оценка биомаркеров. Пациенток стратифицировали в соответствии с очагом поражения, длительностью безрецидивного периода после проведенной адьювантной или неоадьювантной терапии и статусом по отношению к проведенной ранее адьювантной или неоадьювантной противоопухолевой терапии. Представленные результаты соответствовали полученным ранее данным. Медиана ВВП была достоверно больше в группе палбоциклиб + летрозол и составила 24,8 мес против 14,5 мес в группе плацебо + летрозол (отношение рисков (ОР) = 0,58; $p < 0,001$). Частота ОО в группе палбоциклиб + летрозол составила 42,1 % против 34,7 % ($p = 0,06$) для всей когорты пациенток и 55,3 % против 44,4 % ($p = 0,03$) для больных с измеряемыми очагами. Клинический эффект также регистрировался чаще в группе комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом: 84,9 % против 70,3 % в группе одного летрозола, $p < 0,0001$.

На конгрессе ASCO в 2017 г. были представлены результаты подгруппового анализа исследования PALOMA-2. Они также не выявили предиктивных маркеров эффективности препарата: сопоставимые эффекты наблюдались во всех категориях проходивших лечение пациенток. Подгрупповой анализ включал женщин с метастазами внутренних органов при этом медиана ВВП составила 19,3 мес в групп палбоциклиб + летрозол против 12,9 мес в группе плацебо + летрозол (ОР = 0,63; 95 % ДИ 0,47–0,85), а также женщин с метастазами не во внутренних органах при этом медиана ВВП не была достигнута в группе палбоциклиб + летрозол по сравнению с 16,8 мес в группе плацебо + летрозол (ОР = 0,50; 95 % ДИ 0,36–0,70).¹⁶

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют говорить о комбинации палбоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы как о новом варианте выбора 1^{-й} линии терапии больных ER-положительным HER2⁻отрицательным распространенным РМЖ.

3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в Казахстане

Комбинированная консервативная терапия лекарственным препаратом Айбранс™ (палбоциклиб) для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы: 1) в комбинации

¹⁵ Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2⁻advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 2016;34(suppl):507

¹⁶ Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2017;375(20):1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

16 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

с ингибитором ароматазы; 2) в комбинации с фулвестрантом у женщин после предшествующей эндокринной терапии требует наличия персонала среднего медицинского звена. Дополнительного обучения персонала и организации особых условий для применения лекарственного препарата Айбранс™ (палбоциклиб) в медицинской организации данная медицинская технология не требует.

3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления (рецензии, ЛЭК при наличии)

3.6. Опыт использования в мире

С 2015 по 2017 годы в мире проводились три независимых открытых рандомизированных исследования применения лекарственного препарата Айбранс™ (палбоциклиб) в разных странах мира PALOMA 1, PALOMA 2, PALOMA 3.

Палбоциклиб рекомендован к применению в Кдиническом руководстве по ведению рака молочной железы Национальной профессиональной сети онкологов США (National Comprehensive Cancer Network, Breast Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2017 – November 10, 2017).¹⁷

Также Палбоциклиб рекомендован к использованию в лечении рака молочной железы Национальным институтом лучшей клинической практики Великобритании, NICE, UK.¹⁸

3.7. Опыт использования в Казахстане

Дата государственной регистрации в Республике Казахстан лекарственного препарата Айбранс™ (палбоциклиб): 06.11.2017, №N011585, в виду чего опыта применения лекарственного препарата в Республике, пригодного для анализа эффективности использования, нет в наличии.

3.8. Затраты/Стоимость

Предварительная курсовая стоимость лечения палбоциклибом местнораспространенного/метастатического рака молочной железы по данным NICE, UK, по состоянию на 03/02/2017 составляет 38 млн. тенге (эквивалент £79,650 по курсу Нацбанка РК по состоянию на 19/10/2018).

РМЖ обуславливает значительное социально-экономическое бремя в РК, при этом значительную роль играют затраты не только на оказание медицинской помощи, но и на выплату пенсий по инвалидности и пособий по временной утрате трудоспособности.

Такое исследование проводилось Российским агентством по оценке медицинских технологий: «Социально-экономическое бремя рака молочной железы в РФ» (В.И. Игнатъев и соавт., 2016 год), которое показало, что прямые медицинские затраты за 2014 год в РФ составили 23,93 млрд руб., прямые немедицинские – 7,05 млрд руб., непрямые – 3,79 млрд руб. при расчете методом фрикционных затрат и 53,5 млрд руб. при расчете методом человеческого капитала.

¹⁷ <https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx>

¹⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

17 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Основные затраты приходятся на 1-й год после постановки диагноза. Наибольшие средние затраты в расчете на 1 пациента были при III стадии заболевания, однако медицинские затраты у этих больных были незначительно выше, чем при IV стадии. Наибольшая доля медицинских затрат была связана с проведением химиотерапии.

3.9. Правовой статус на территории Казахстана

Дата государственной регистрации в Республике Казахстан лекарственного препарата АйбрансТМ (палбоциклиб): 06.11.2017 года, №N011585, Действительно до: 06.11.2022 года.

4. Поиск доказательств

4.1. Поиск (Ключевые слова).

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: Palbociclib, breast cancer, metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 334 источников. Также были использованы данные из информационных ресурсов международных институтов World Oncology Organisation, European Society of Breast Cancer National Comprehensive Cancer Network, NICE, включая их клинические руководства, и данные, найденные с помощью других поисковых систем для обнаружения дополнительных источников, включая материалы различных конференций и форумов.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 6 лет (с 2013 по 2018 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов. При поиске исследований по экономической эффективности были отобраны исследования, опубликованные за последние 15 лет (2004-2018 гг.), на английском языке, включающие анализы эффективности и минимизации затрат.

Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

Популяция, пациенты	пациенты с подтвержденным заболеванием РМЖ
Вмешательство	Применение лекарственного препарата АйбрансТМ (палбоциклиб)
Альтернативное вмешательство	- Летрозол - Фулвестрант - Рибоциклиб
Исходы - эффективности и безопасности	- выживаемость без прогрессирования РМЖ в месяцах - объективный ответ на проводимую терапию - показатель осложнений - длительность приема - побочные эффекты



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

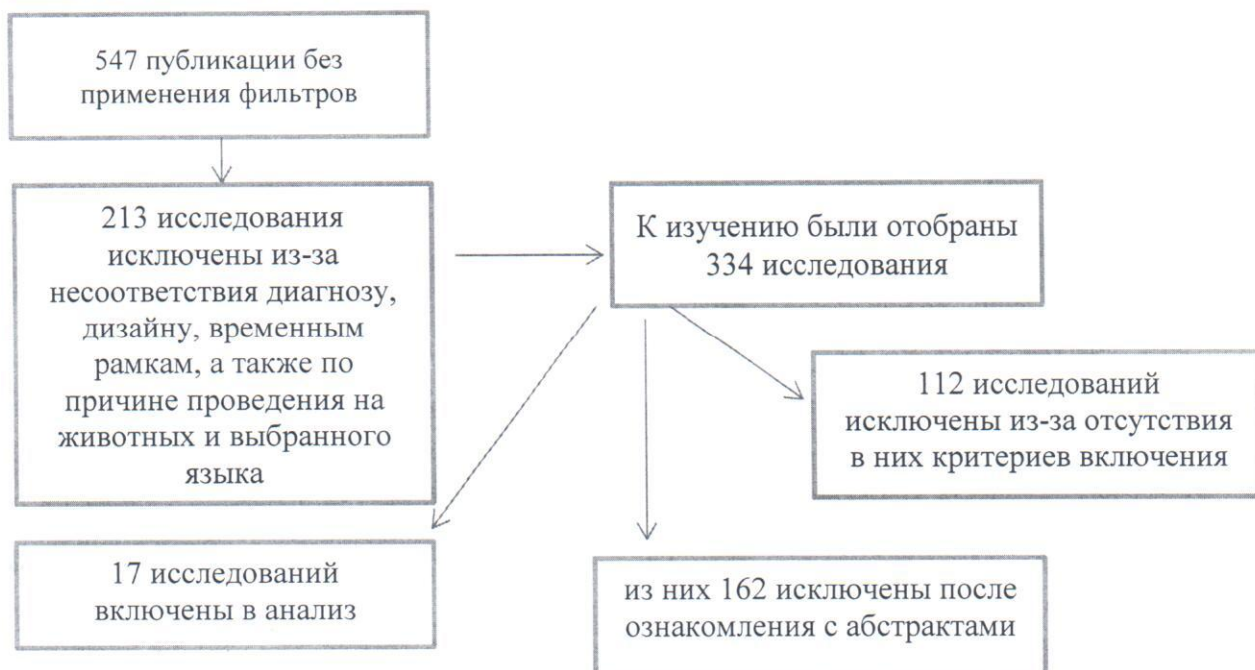
18 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

- экономической эффективности	- процедурные затраты - затраты на стационарное лечение - QALY - общие затраты за 1 год
Источники	- систематические обзоры - мета-анализы - анализ эффективности затрат - анализ минимализации затрат

Таблица 1. PICO изучения медицинской технологии применения лекарственного препарата Айбранс™ (палбоциклиб).

В итоге были отобраны высококачественные исследования (систематические обзоры и мета-анализы) путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.



Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)

В открытом рандомизированном исследовании II фазы PALOMA-1/TRIO-18 оценили эффективность комбинирования палбоциклиба с летрозолом в 1^ю линии терапии. В исследование были включены 165 пациенток с ER-положительным HER2⁻отрицательным распространенным РМЖ, находящихся в менопаузе, которые ранее не получали никаких видов системной терапии по поводу распространенного заболевания. Пациенток разделили на 2 группы: в 1^ю группу были включены женщины с данными только иммуногистохимического исследования, а во 2^ю, созданную для



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

19 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

оценки влияния биомаркеров, – с данными анализа потенциальных предиктивных биомаркеров (случаи с амплификацией циклина D1 и/или инактивацией p16 (INK4A или CDKN2A)).¹⁹

Проведенное исследование показало, что комбинация палбоциклиба с летрозолом в 1^й линии терапии женщин с ER-положительным HER2⁻отрицательным распространенным РМЖ, находящихся в менопаузе, достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования, частоту и продолжительность объективного ответа на проводимое лечение (данные результатов исследования представлены в таблице 2).

Результаты аналогичного по дизайну и характеристикам пациенток многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы PALOMA-2, в котором оценивалась эффективность добавления палбоциклиба к летрозолу в 1^й линии терапии ER-положительного HER2⁻отрицательного мРМЖ, также отображены в таблице 2.²⁰ В исследование были включены 666 пациенток, которых рандомизировали в соотношении 2 : 1 на группы палбоциклиб + летрозол или плацебо + летрозол. Первичной конечной точкой была ВВП, вторичными – ОВ, частота и длительность ОО, клинический эффект (период объективного ответа и стабилизации ≥ 24 нед), исходы, сообщаемые пациентками, безопасность, фармакокинетическая эффективность и оценка биомаркеров. Пациенток стратифицировали в соответствии с очагом поражения, длительностью безрецидивного периода после проведенной адъювантной или неоадъювантной терапии и статусом по отношению к проведенной ранее адъювантной или неоадъювантной противоопухолевой терапии. Представленные результаты соответствовали полученным ранее данным. Медиана ВВП была достоверно больше в группе палбоциклиб + летрозол и составила 24,8 мес против 14,5 мес в группе плацебо + летрозол (отношение рисков (OR) = 0,58; $p < 0,001$). Частота ОО в группе палбоциклиб + летрозол составила 42,1 % против 34,7 % ($p = 0,06$) для всей когорты пациенток и 55,3 % против 44,4 % ($p = 0,03$) для больных с измеряемыми очагами. Клинический эффект также регистрировался чаще в группе комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом: 84,9 % против 70,3 % в группе одного летрозола, $p < 0,0001$.

¹⁹ Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25–35. DOI: 10.1016/S14702045(14)71159-3.

²⁰ Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2–advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):507



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

20 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Показатель Parameter	PALOMA-1 (фаза II) (n = 165) PALOMA-1 (phase II) (n = 165)		PALOMA-2 (фаза III) (n = 666) PALOMA-2 (phase III) (n = 666)		PALOMA-3 (фаза III) (n = 521) PALOMA-3 (phase III) (n = 521)	
	Экспериментальная группа (палбоциклиб + летрозол) Experimental group (palbociclib + letrozole)	Группа контроля (плацебо + летрозол) Control group (placebo + letrozole)	Экспериментальная группа (палбоциклиб + летрозол) Experimental group (palbociclib + letrozole)	Группа контроля (плацебо + летрозол) Control group (placebo + letrozole)	Экспериментальная группа (палбоциклиб + фулвестрант) Experimental group (palbociclib + fulvestrant)	Группа контроля (плацебо + фулвестрант) Control group (placebo + fulvestrant)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	20,2	10,2	24,8	14,5	9,5	4,6
Отношение рисков Risk ratio	0,488		0,580		0,460	
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	0,319–0,748		0,460–0,720		0,360–0,590	
Статистическая достоверность (p) Statistical significance (p)	0,0004		<0,0010		<0,0001	
Частота объективного ответа*, % Frequency of objective response*, %	43,0	33,0	42,1	34,7	19,0	9,0
Статистическая достоверность (p) Statistical significance (p)	0,1300		0,0600		0,0019	
Клинический эффект**, % Clinical effect**, %	81,0	58,0	84,9	70,3	67,0	40,0
Статистическая достоверность (p) Statistical significance (p)	0,0009		<0,0001		0,0001	
Прекращение лечения вследствие нежелательных явлений, % Discontinuation of the treatment due to adverse events, %	7,0	2,0	7,0	5,0	4,0	2,0

Таблица 2. Результаты исследований PALOMA-1, -2, -3.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PALOMA-3 оценивали эффективность и переносимость комбинации палбоциклиб + фулвестрант по сравнению с одним фулвестрантом у больных HR-положительным HER2-отрицательным мРМЖ с прогрессированием на предшествующей ГТ (n = 521).²¹

²¹ Cristofanilli M., Bondarenko I., Ro J. et al. PALOMA3: phase 3 trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy – confirmed efficacy and safety. Poster presented at SABCS 2015, San Antonio, Texas, USA (Abstract 4-13-01)



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

21 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Первичной конечной точкой анализа в исследовании PALOMA-3 была ВБП, вторичными – ОВ, частота и длительность ОО, клинический эффект (период объективного ответа и стабилизации ≥ 24 нед), оценка биомаркеров опухолевой ткани, а также качество жизни пациенток, фармакокинетика и безопасность препарата. В испытание включались пациентки независимо от менопаузального статуса; больным в пременопаузе или перименопаузе дополнительно назначали гозерелин не менее чем за 4 нед до рандомизации, прием гозерелина продолжался на протяжении всего периода терапии. Прогрессированием на предшествующей ГТ считали рецидив болезни во время проведения адъювантной терапии или в срок до 12 мес от ее окончания, а также прогрессирование на 1^й линии ГТ, проводимой по поводу метастатической формы заболевания. Также по поводу мРМЖ больные ранее могли получать не более 1 режима ХТ. Результаты независимого слепого центрального контроля эффективности подтвердили статистически достоверное и клинически значимое увеличение ВБП при добавлении палбоциклиба к фулвестранту по сравнению с одной ГТ.²²

4.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

Профиль безопасности палбоциклиба в исследовании PALOMA-3 выглядит следующим образом: нежелательные явления III или IV степени тяжести были зарегистрированы у 73 % пациенток в группе палбоциклиб + фулвестрант и у 22 % – в группе плацебо + фулвестрант. Наиболее частыми нежелательными явлениями III или IV степени тяжести были нейтропения (65 % пациенток против 1 %), анемия (3 % против 2 %) и лейкопения (28 % против 2 %). При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1 % и 1 %), а серьезные нежелательные явления при применении палбоциклиба с фулвестрантом регистрировались даже несколько реже (13 % пациенток) по сравнению с группой плацебо + фулвестрант (17 % пациенток). Смертельных исходов, связанных с токсическим воздействием проводимого лечения, не отмечено. Последующий углубленный анализ безопасности показал, что редукция дозы палбоциклиба в связи с развитием нейтропении III–IV степени не приводит к снижению эффективности терапии, а контроль за показателями крови перед началом каждого цикла позволяет безопасно продолжать проводимое лечение.²³ Консолидированные данные по безопасности подтвердили отсутствие кумулятивной токсичности при длительном применении палбоциклиба.²⁴

²² Harbeck N., Iyer S., Cristofanilli M. et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27(6):1047–54. DOI: 10.1093/annonc/mdw139.

²³ Verma S., Bartlett C.H., Schnell P. et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone-receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebocontrolled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016;21(10):1165–75.

²⁴ Diéras V., Rugo H.S., Gelmon K. et al. Long-term safety of palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naïve and previously treated women with HR+HER2–advanced breast cancer: A pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. Poster presented at SABCS 2016 (Abstract P4-22-07).



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

22 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/Результаты экономической оценки

Mistry R и May JR провели анализ (2018) для описания затрато-эффективности применения палбоциклиба в сравнении с комбинацией рибоциклиба с летрозолом и монотерапии летрозолом в лечении первой линии у женщин в постменопаузе с HR +/HER2 распространенным или метастатическим раком молочной железы в перспективе бремени на налогоплательщика США.²⁵

Комбинация рибоциклиба с летрозолом была привлекательнее по сравнению с комбинацией палбоциклиба с летрозолом, с экономией затрат в 43 037 долларов и приростом QALY 0,086. По сравнению с летрозольной монотерапией рибоциклиб плюс летрозол был ассоциирован с дополнительными расходами в 144 915 долларов США и инкрементным QALY 0,689, что эквивалентно добавочному соотношению затрат и эффективности в размере 210 369 долларов США за QALY. Вероятность того, что рибоциклиб плюс летрозол были экономически эффективными по сравнению с летрозолом в пороговой стоимости 50 000 долларов США, 100 000 долларов США и 200 000 долларов США за каждый полученный QALY, составили 1,6%, 6,3% и 50,5% соответственно.

Таким образом, для Соединенных Штатов комбинация рибоциклиб плюс летрозол является более рентабельной альтернативой комбинации палбоциклиба с летрозолом для лечения первой линии у женщин в постменопаузе с HR + / HER2 - прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы. Комбинация рибоциклиб плюс летрозол также экономически более привлекательна по сравнению с летрозольной монотерапией, отталкиваясь от порога готовности платить за такой вид терапии налогоплательщиков США, превышающей по стоимости 198 000 долларов США за QALY

Другое экономическое исследование затрато-эффективности применения палбоциклиба в США, проведенным Mamiya H, Tahara RK и др. в 2017 году показало, что у пациентов, не получавших лечение, добавление к терапии палбоциклиба стоило, по оценкам, 768 498 долларов США за дополнительный год жизни (QALY), скорректированный на качество. Добавление палбоциклиба к терапии РМЖ у пациентов с предшествующей эндокринной терапией стоило приблизительно \$ 918 166 за QALY. Анализ чувствительности показал, что добавление палбоциклиба имеет 0%-ную вероятность быть рентабельным в обеих группах пациентов при пороге готовности общества платить за такой вид терапии не более 100 000 долларов США за одну единицу QALY.²⁶

²⁵ Mistry R, May JR, et al. Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Jun;24(6):514-523. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.6.514. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799329>

²⁶ Mamiya H, Tahara RK et al. Cost-effectiveness of palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1825-1831. doi: 10.1093/annonc/mdx201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28472324>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

23 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Согласно выводам исследователей, с точки зрения общества, лечение комбинацией палбоциклиба с летрозолом обеих групп пациентов (с предварительной эндокринной терапией и без нее) вряд ли будет экономически выгодным по сравнению с обычной медицинской практикой лечения РМЖ в США.

С перспективы Швейцарской системы здравоохранения в исследовании Matter-Walstra K, Ruhstaller T и соавт. (2016) был изучен вопрос экономической целесообразности применения палбоциклиба в национальной системе здравоохранения для лечения РМЖ.²⁷

При текущих ценах палбоциклиб обойдется швейцарской системе здравоохранения дополнительно в 155 миллионов швейцарских франков (эквивалент 57 млрд тенге по курсу Нацбанка РК по состоянию на 19.10.2018). Исследователи пришли к выводу, что комбинацию палбоциклиба с летрозолом нельзя считать экономически выгодным для лечения первой линии у пациентов с метастатическим раком молочной железы в швейцарской системе здравоохранения.

4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты)

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было. С точки зрения социальных аспектов, данная технология будет способствовать увеличению продолжительности выживаемости пациенток с РМЖ без прогрессии заболевания, в среднем, на 20 месяцев.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности

Показанная эффективность комбинирования палбоциклиба с летрозолом и фулвестрантом в рандомизированных слепых исследованиях позволяет говорить об увеличении продолжительности выживаемости пациенток с РМЖ без прогрессии заболевания, в среднем, на 20 и 9,5 месяцев соответственно.

5.2. Выводы о клинической безопасности

Консолидированные данные многоцентровых рандомизированных слепых исследований, в аспекте безопасности применения лекарственного препарата АйбрансТМ (палбоциклиб), подтвердили отсутствие кумулятивной токсичности при длительном применении палбоциклиба.

5.3. Выводы об экономической эффективности

Применение палбоциклиба в терапии пациентов с метастатическим раком молочной железы нельзя считать экономически оправданным в виду его высокой стоимости.

5.4. Преимущества и недостатки метода

Преимущества метода: увеличение продолжительности выживаемости пациенток с РМЖ без прогрессии заболевания, в среднем, на 20 месяцев

²⁷ Walstra K, Ruhstaller T et al. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Breast Cancer Res Treat. 2016 Jul;158(1):51-57. doi: 10.1007/s10549-016-3822-z. Epub 2016 Jun 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27277747>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

24 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Недостатки метода: высокая стоимость.

5.5. Конфликт интересов

Эксперты не являются членами органов управления Заявителя, а также работниками, советниками, консультантами или доверенными лицами Заявителя. Не принимают участия в какой-либо деятельности, которая конкурирует с интересами Заявителя.

Таким образом, при проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

25 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

6. Список использованных источников

1. <https://www.nice.org.uk/news/article/breast-cancer-drug-costs-too-high-in-relation-to-benefits-for-routine-nhs-funding>
2. Imyanitov E.N., Semiglazova T.Y. CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITOR, PALBOCICLIB – A NEW DRUG FOR THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER. Tumors of female reproductive system. 2017;13(4):34-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-4-34-43>
3. Mohammed H., Russell I.A., Stark R. et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. Nature 2015;523(7560):313–7. DOI: 10.1038/nature14583.
4. Groenendijk F.H., Zwart W., Floore A. et al. Estrogen receptor splice variants as a potential source of false-positive estrogen receptor status in breast cancer diagnostics. Breast Cancer Res Treat 2013;140(3):475–84. DOI: 10.1007/s10549-013-2648-1
5. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. Hered Cancer Clin Pract 2016;14(1):17. DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2
6. Theriault R.L., Litton J.K., Mittendorf E.A. et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. ClinBreast Cancer 2011;11(5):325–231. DOI: 10.1016/j.clbc.2011.05.002.
7. Colzani E., Liljegren A., Johansson A.L. et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age and tumor characteristics. J Clin Oncol 2011;29(30):4014–21. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6462
8. <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru/>
9. <https://www.iarc.fr/>
10. <http://dsm.gov.kz/ru/news/vsemirnyy-den-zdorovya-otmetyat-v-kazahstane>
11. <http://www.who.int/ru/news-room/commentaries/%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%B5%D0%B5/a-month-to-remember-breast-cancer-awareness-month>
12. <https://onco.kz/wp-content/uploads/2017/12/23.pdf>
13. http://pharmnews.kz/ru/article/rak-molochnoy-zhelezy--iz-avtodyderov-v-prizery_13529
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
15. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2–advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 2016;34(suppl):507
16. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2017;375(20):1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
17. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx>
18. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>
19. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

26 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

- randomized phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25–35. DOI: 10.1016/S14702045(14)71159-3.
20. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2–advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):507
 21. Cristofanilli M., Bondarenko I., Ro J. et al. PALOMA3: phase 3 trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy – confirmed efficacy and safety. Poster presented at SABCS 2015, San Antonio, Texas, USA (Abstract 4-13-01)
 22. Harbeck N., Iyer S., Cristofanilli M. et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27(6):1047–54. DOI: 10.1093/annonc/mdw139.
 23. Verma S., Bartlett C.H., Schnell P. et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone-receptor-positive/ HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebocontrolled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016;21(10):1165–75.
 24. Diéras V., Rugo H.S., Gelmon K. et al. Long-term safety of palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naive and previously treated women with HR+HER2–advanced breast cancer: A pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. Poster presented at SABCS 2016 (Abstract P4-22-07).
 25. Mistry R, May JR, et al. Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Jun;24(6):514-523. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.6.514. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799329>
 26. Mamiya H, Tahara RK et al. Cost-effectiveness of palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1825-1831. doi: 10.1093/annonc/mdx201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28472324>
 27. Walstra K, Ruhstaller T et al. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Breast Cancer Res Treat. 2016 Jul;158(1):51-57. doi: 10.1007/s10549-016-3822-z. Epub 2016 Jun 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27277747>

**Эксперт по оценке
медицинских технологий**

Кулхан Т.Т.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 268 от 23 ноября 2018 г.

27 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Главный специалист отдела
оценки медицинских технологий

Жусупова А.Е.

Начальник отдела
оценки медицинских технологий

Жолдасов З.К.

Руководитель ЦРИЛС и МТ

Табаров А.Б.