



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ Від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
кабозантініб

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженим постановою КМУ України від 23.12.2020 р. №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: 13.10.2021.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 13.10.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

КАБОМЕТІКС таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20, 40, 60 мг, по 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері; по 4 блістери в картонній коробці або по 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у пляшці; по 1 пляшці в картонній коробці;

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

РП UA 16766/01/01 термін дії з 05.06.2018 по 05.06.2023

РП UA 16766/01/02 термін дії з 05.06.2018 по 05.06.2023

РП UA 16766/01/03 термін дії з 05.06.2018 по 05.06.2023

Виробник - Патеон Інк. (виробництво, первинне та вторинне пакування, випробування при випуску та стабільності), Канада; Патеон Франція (випуск серії), Франція

Заявник - ТОВ Іпсен Юкрейн Сервісіс.

2) торговельна назва лікарського засобу:

КАБОМЕТИКС

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Кабозантініб/Cabozantinib.

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

Кабозантініб (S)-малат

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кабозантінібу (S)-малату, що еквівалентно кабозантінібу 20 мг, або 40 мг, або 60 мг;

Допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний (безводний), магнію стеарат;

Плівкова оболонка: опадрай жовтий (03K92254): гіпромелоза (HPMC) 2910 (E 464), титану діоксид (E 171), триацетин, заліза оксид жовтий (E 172).

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

- КАБОМЕТИКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

Круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з тисненням «XL» на одному боці та «20» на іншому боці таблетки.

- КАБОМЕТИКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг

Трикутні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з тисненням «XL» на одному боці та «40» на іншому боці таблетки.

- КАБОМЕТИКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг

Овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з тисненням «XL» на одному боці та «60» на іншому боці таблетки.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

КАБОМЕТИКС призначений для перорального застосування. Таблетки ковтають цілими, не подрібнюючи. Пацієнтам не слід вживати їжу за 2 години до і принаймні 1 годину після прийому лікарського засобу КАБОМЕТИКС.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні

В Державний реєстр лікарських засобів України станом на 13.10.2021 включено 3 варіанти в залежності від дозування:

1. КАБОМЕТИКС наказ МОЗ №3072 від 29.12.2020, реєстраційне посвідчення: UA/16766/01/01, термін дії з 05.06.2018 по 05.06.2023 (20 мг);

2. КАБОМЕТИКС наказ МОЗ №3072 від 29.12.2020, реєстраційне посвідчення: UA/16766/01/02, термін дії з 05.06.2018 по 05.06.2023 (40 мг);

3. КАБОМЕТИКС наказ МОЗ №3072 від 29.12.2020, реєстраційне посвідчення: UA/16766/01/03, термін дії з 05.06.2018 по 05.06.2023 (60 мг).

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

Антинеопластичні лікарські засоби. Інгібітори протеїнкінази. Кабозантініб. Код АТХ L01XE26.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

Нирковоклітинна карцинома (НКК)

КАБОМЕТИКС показаний для лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми (НКК):

- у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик;

В умовах обмеженості бюджету, та з урахуванням ефективності кабозантінібу у пацієнтів з високим ризиком (poor risk), використання кабозантінібу пропонується саме для даної підгрупи.

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

Нирковоклітинна карцинома (НКК)

КАБОМЕТИКС показаний для лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми (НКК):

- у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик;

- у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF).

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)

КАБОМЕТИКС показаний як монотерапія гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у дорослих пацієнтів, які раніше отримували лікування сорафенібом.

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 напрямків розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться онкологічні захворювання. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми (НКК) у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик.

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)

Онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022, затверджені наказом МОЗ України від 26.07.2019 № 1708.

Нирковоклітинний рак (НKP) є найпоширенішою формою раку нирки і становить близько 80-85% усіх злоякісних уражень органа. У структурі онкологічної захворюваності дорослого населення на патологію припадає 2-3% усіх випадків злоякісних пухлин (B.I. Rini et al., 2009). Щороку у світі реєструють близько 209 тис. нових випадків захворювання та 102 тис. смертей від НKP. Стурбованість онкологів викликає той факт, що захворюваність на рак нирки у всьому світі зростає швидше порівняно з іншими злоякісними пухлинами. Так, за останні 20 років рівень захворюваності на НKP у Європі підвищився на 2% (B. Ljungberg et al., 2015). Більш втішними є тенденція до підвищення рівня 5-річної виживаності таких пацієнтів і зниження смертності від раку нирки у багатьох розвинених країнах світу. Проте у деяких країнах (Хорватія, Естонія, Греція, Ірландія, Словаччина) рівень смертності зберігає тенденцію до зростання.

У більшості пацієнтів з НKP перебіг патології відбувається без жодних симптомів, а класичну клінічну тріаду, яка включає біль у попереку, гематурію та наявність патологічного утворення в животі при пальпації, виявляють лише у 6-10% пацієнтів (B. Ljungberg et al., 2015). Завдяки впровадженню сучасних методів візуалізаційної діагностики в Україні частота виявлення НKP на ранніх стадіях зросла, проте залишається значною кількість випадків захворювання, діагностованих на пізніх стадіях. Згідно з бюлетенем Національного канцер-реєстру № 22 «Рак в Україні, 2019», загальна кількість випадків захворювання на рак нирки становить 4878 осіб, з них світлоклітинний – 75-80 %, з них метастатичний становить 25-30 %, з них кількість пацієнтів з високим ризиком 20 %.

Під час проведення 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 за 2019 рік (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME),² що в Україні рак нирки за показником DALY за 2019 рік займає 10 позицію серед онкологічних захворювань. Також за даними IHME при Вашингтонському університеті у 2019 році за показником втрачених років життя, у зв'язку з непрацездатністю або передчасною смертю (DALY) в Україні рак нирки у всіх вікових категоріях спричинив втрату 87 155 років життя, смертність - 3 178 осіб, захворюваність – 6 765, поширеність - 31 617.

² <http://www.healthdata.org>

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти з НКК, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик. В умовах обмеженості бюджету, та з урахуванням ефективності кабозантінібу у пацієнтів з високим ризиком (poor risk), використання кабозантінібу пропонується саме для даної підгрупи.

Втручання (I, intervention) – кабозантініб 60 мг 1 раз на день.

Компаратор (C, comparator) – сунітініб, 50 мг 1 раз на день.

Кінцеві точки (O, outcomes) – **первинною кінцевою точкою** дослідження була виживаність без прогресування (**PFS** - Progression-free survival), вторинними кінцевими точками ефективності були показник об'єктивної відповіді на лікування (**ORR** - objective response rate) та загальна виживаність (**OS** - overall survival). Оцінку пухлини виконували кожні 12 тижнів.

В досьє надано обґрунтування вибору сунітінібу в якості компаратора на підставі даних чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак нирки», відповідно до якого сунітініб та пазопаніб рекомендуються як перша лінія терапії для поширеного/метастатичного світлоклітинного НКР. За даними ProzoGo та Державного підприємства «Медичні закупівлі України» у 2020 році лікарський засіб сунітініб був закуплений у більшій кількості, ніж пазопаніб для забезпечення та покриття цільової когорти пацієнтів. Таким чином, компаратором було обрано сунітініб, який є діючою практикою лікування НКК в першій лінії терапії в Україні.

На запит уповноваженого органу з державної ОМТ були отримані офіційні листи від закладів охорони здоров'я щодо реальної практики ведення пацієнтів із заявленим в досьє показанням в Україні. За даними КНП ЛОР Львівського регіонального онкологічного лікувально-діагностичного центру, КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер черкаської обласної ради», КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» та Національного інституту раку - сунітініб є рекомендованою та найбільш вживаною терапією для лікування пацієнтів з розповсюдженою НКК, що входить до переліку медикаментів, що постачаються безоплатно за централізованими закупівлями.

Заявником подано для аналізу публікації, які відображають результати вивчення порівняльної клінічної ефективності кабозантінібу та сунітінібу у дослідженні CABOSUN, наразі це єдине дослідження в якому безпосередньо порівнюється кабозантініб із сунітінібом як лікування першої лінії у хворих на НКР з середнім та високим ризиком (International Metastatic RCC Database Consortium - IMDC).

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ кабозантінібу представлена в досьє за результатами 3-х публікацій результатів

одного дослідження CABOSUN (публікації Choueiri, et al., 2017³, Choueiri, et al., 2018⁴, George, et al., 2019⁵).

CABOSUN - рандомізоване, відкрите, дослідження фази II, в яке були включені дорослі пацієнти (N=157) з раніше нелікованою, місцево-розповсюдженою або метастатичною світлоклітинною НКК (кабозантініб (N=79) та сунітініб (N=78)).

Результати ефективності у пацієнтів з НКК (загальна популяція, таблиця 1), які раніше не отримували лікування (популяція ITT, дослідження CABOSUN) показують, що медіана PFS за оцінкою незалежних експертів (independent radiology committee (IRC)) склала 8,6 місяців (95% CI від 6,8 до 14,0) для групи кабозантінібу у порівнянні з 5,3 місяці (95% CI від 3,0 до 8,2) для групи сунітінібу; двосторонній p=0,0008, та показник об'єктивності відповіді ORR за даними IRC склав 20% (95% CI від 12,0 до 30,8) порівняно з 9% (95% CI від 3,7 до 17,6), відповідно. Аналіз субгруп за PFS за факторами стратифікації та експресії MET пухлин відповідали результатам для всієї популяції. При середньому терміні спостереження 34,5 місяці медіана загальної виживаності (OS) складала 26,6 місяці (95% CI від 14,6 до не піддається оцінці) для групи кабозантінібу у порівнянні з 21,2 місяцями (95% CI від 16,3–27,4) для групи сунітінібу.

Таблиця 1. Результати ефективності у пацієнтів з НКК, які раніше не отримували лікування (популяція ITT, дослідження CABOSUN)

Показник	Кабозантініб (N=79)	Сунітініб (N=78)
<u>Виживаність без прогресування захворювання за даними IRC ^a</u>		
Медіана виживаності без прогресування (95% CI)	8,6 (6,2 - 14,0)	5,3 (3,0 - 8,2)
HR (95% CI); стратифіковано ^{b, в}	0,48 (0,32 - 0,73)	
Двостороннє, логарифмічне рангове р-значення: стратифіковано ^б	p=0,0005	

³ Is Cabozantinib Really Better Than Sunitinib As First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma?. March 06, 2017, Toni K. Choueiri, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Susan Halabi, Duke University, Durham, NC; Michael J. Morris, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; and Daniel George, Duke University Medical Center, Durham, NC, DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2629 Journal of Clinical Oncology 35, no. 16 (June 01, 2017) 1859-1860 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.72.2629>

⁴ Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update Toni K. Choueiri, Colin Hessel, Susan Halabi, Ben Sanford, M. Dror Michaelson, Olwen Hahn, Meghara Walsh, Thomas Olencki, Joel Picus, Eric J. Small, Shaker Dakhil, Darren R. Feldman, Milan Mangeshkar, Christian Scheffold, Daniel George, Michael J. Morris., European Journal of Cancer 94 (2018) 115e125 [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(18\)30181-3/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(18)30181-3/fulltext)

⁵ Cabozantinib Versus Sunitinib for Untreated Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk: Subgroup Analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial? Daniel J. George, Colin Hessel, Susan Halabi, M. Dror Michaelson, Olwen Hahn, Meghara Walsh, Joel Picus, Eric J. Small, Shaker Dakhil, Darren R. Feldman, Milan Mangeshkar, Christian Scheffold, Michael J. Morris, Toni K. Choueiri, The Oncologist, Volume 24, Issue 11, November 2019, Pages 1497-1501 <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.2019-0316>

<u>Виживаність без прогресування захворювання за даними дослідника</u>		
Медіана виживаності без прогресування (95% CI)	8,3 (6,5 - 12,4)	5,4 (3,4 - 8,2)
HR (95% CI), стратифіковано ^{б, в}	0,56 (0,37; 0,83)	
Двостороннє, логарифмічне рангове р-значення: стратифіковано ^б	p=0,0042	
<u>Загальна виживаність</u>		
Медіана загальної виживаності у місяцях (95% CI)	26,6 (14,6 - NE)	21,2 (16,3 - 27,0)
HR (95% CI), стратифіковано ^{б, в}	0,80 (0,53 - 1,21)	
<u>Показник об'єктивної відповіді, n (%) за даними IRC</u>		
Повні відповіді	0	0
Часткові відповіді	16 (20)	7 (9)
Об'єктивна відповідь (лише часткові відповіді)	16 (20)	7 (9)
Стабілізація захворювання	43 (54)	30 (38)
Прогресування захворювання	14 (18)	23 (29)
<u>Показник об'єктивної відповіді, n (%) за даними дослідника</u>		
Повні відповіді	1 (1)	0
Часткові відповіді	25 (32)	9 (12)
Об'єктивна відповідь (лише часткові відповіді)	26 (33)	9 (12)
Стабілізація захворювання	34 (43)	29 (37)
Прогресування захворювання	14 (18)	19 (24)

^а Відповідно до прийнятого в ЄС цензурування даних.

^б Фактори стратифікації відповідно до IxRS включали категорії ризиків IMDC (середній ризик, високий ризик та наявність метастазів у кістках (так/ні)).

^в Розраховано на основі моделі пропорційних ризиків Кокса з коригуванням на фактори стратифікації відповідно до IxRS. Відношення ризиків < 1 вказує на виживаність без прогресування на користь кабозантінібу.

Результати в підгрупі пацієнтів з **високим ризиком (poor risk)**, наведені у статті *George, et al., 2019*, показали, що показник виживаності без прогресування (PFS) склав 6,8 місяців для групи кабозантінібу у порівнянні з 2,7 місяцями для групи сунітінібу (HR 0,31 95% CI від 0,11 до 0,92), таблиця 2.

Таблиця 2. Результати ефективності у пацієнтів з НKK, які раніше не отримували лікування (дослідження CABOSUN), аналіз в підгрупах за групами ризику

Параметри	Медіанна PFS від IRC		PFS від IRC, HR	ORR від IRC, Odds Ratio
	Кабозантініб	Сунітініб		
Групи ризику за IMDC				
Середній	11,4	6,1	0,52	2,24
Високий	6,8	2,7	0,31	5,74

Щодо результатів безпеки заявленого ЛЗ кабозантінібу в досьє за основу було взято результати з публікації *Choueiri, T. K et al., 2018* дослідження CABOSUN, так як в цій публікації найбільш широко повідомлялося про результати побічних реакцій на фоні застосування кабозантінібу та сунітінібу.

Станом на 15.09.2016 року середня тривалість впливу складала 6,5 місяців (IQR 2,8–16,5) для пацієнтів, які отримували кабозантініб (n=78) та 3,1 місяці (IQR 2,0–8,2) для пацієнтів, які отримували сунітініб (n=72). Зниження дози відбулося у 36 пацієнтів з групи кабозантінібу (46%) та у 25 пацієнтів з групи сунітінібу (35%). Припинення лікування через побічні явища виникло у 16 пацієнтів (21%) з групи кабозантінібу та у 16 (22%) пацієнтів з групи сунітінібу.

Побічні явища будь якого ступеню, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, були зареєстровані у 75 (96%) пацієнтів з групи кабозантінібу та у 71 (99%) пацієнта з групи сунітінібу. Побічні явища 3-4 ступеню спостерігалися у 53 (68%) пацієнтів з групи кабозантінібу та у 47 (65%) пацієнтів з групи сунітінібу. Найбільш частими побічними явищами 3-4 ступеня були: артеріальна гіпертензія (22 (28%) в групі кабозантінібу та 15 (21%) в групі сунітінібу), діарея (8 (10%) порівняно з 8 (11%)), втомлюваність (5 (6%) порівняно з 12 (17%)), зменшення кількості тромбоцитів (1 (1%) порівняно з 8 (11%)). Побічні явища 5 ступеню спостерігалися у 3 (4%) пацієнтів з групи кабозантінібу та у 7 (10%) пацієнтів з групи сунітінібу. 2 випадки побічних явищ 5 ступеню (гостра ниркова недостатність та сепсис) вважалися пов'язані з прийомом кабантінібу та 4 випадки (ангіопатія, сепсис, дихальна недостатність, раптова смерть) вважаються пов'язаними з прийомом снітінібу.

Таблиця 3. Види та частота побічних реакцій дослідження CABOSUN

Побічна реакція	Кабозантініб (n = 78)	Сунітініб (n = 72)
	Частота	
Гіпертензія	0,28	0,20
Діарея та розлади ЖКТ	0,1	0,11
Стомленість	0,06	0,17
Синдром долонно-підшовної еритродисестезії	0,08	0,04

Нейтропенія	0	0,04
Тромбоцитопенія	0,01	0,13
Підвищений рівень АЛАТ	0,05	0,00
Підвищений рівень АсАТ	0,02	0,02

З отриманих даних видно, що як кабозантініб, так і сунітініб, як правило, добре переносились пацієнтами. Треба відзначити, що у пацієнтів, які отримували сунітініб, значно частіше спостерігалась стомленість, нейтропенія та тромбоцитопенія.

Під час проведення фахової експертизи ЛЗ кабозантініб уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних проведений додатковий пошук, за результатами якого не знайдено додаткових опублікованих мета-аналізів чи результатів РКД, в яких би порівнювались ефективність та безпека ЛЗ кабозантінібу та сунітінібу, окрім дослідження CABOSUN. Також при пошуку не було знайдено публікацій та результатів РКД CABOSUN за показником загальної виживаності у пацієнтів з НКК високого ризику⁶.

Заявник не проводив оцінку методологічної якості обраних публікацій результатів РКД. Під час експертизи ЛЗ кабозантініб уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних проведена оцінка методологічної якості заявлених публікацій за листом оцінки щодо проведення державної оцінки медичних технологій (лікарських засобів), згідно якого в єдиному дослідженні CABOSUN, на якому базуються всі докази були деякі обмеження: відкритий дизайн дослідження фази II, в якому брала участь невелика кількість пацієнтів. Більша кількість пацієнтів рандомізованих для отримання сунітінібу відмовилася від продовження лікування (1% в групі кабозантінібу та 8% у групі сунітінібу), можливо з причини відкритого дизайну дослідження. Ризик виникнення помилки першого роду має значення – 12%, що є дуже високим показником та викликає стурбованість. Немає переконливих доказів, що пацієнти, які приймали кабозантініб живуть довше ніж пацієнти, які приймали сунітініб, тому що дослідження не мало можливості показати різницю між групами лікування щодо показнику загальної виживаності (OS), яка була вторинною кінцевою точкою, а отримані дані були суперечливі, особливо для пацієнтів з високим ризиком. В дослідженні CABOSUN не реєструвалися результати, які повідомляли пацієнти, щодо якості життя пов'язаної з здоров'ям. Зважаючи на всі обмеження методологічна якість цього дослідження є низькою.

В досьє представлений **перелік чинних міжнародних та вітчизняних клінічних рекомендацій**, настанов щодо ведення пацієнтів з раком нирки (в тому числі щодо застосування кабозантінібу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик).

⁶ <https://clinicaltrials.gov/>

В поданому досьє представлені міжнародні рекомендації щодо застосування заявленого ЛЗ кабозантінібу, а саме – **ESMO, NCCN, EAU, SEOM**.

1) НKK: клінічні рекомендації **ESMO** по діагностиці, лікуванню та подальшому спостереженню (Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up), 2019⁷.

Лікування першої лінії у *хворих з середнім ризиком*:

Стандарт лікування: ніволумаб+іпіліумаб (I рівень доказу, A – сила рекомендації). Альтернативне лікування: кабозантініб (II – рівень доказу, A – сила рекомендації); сунітініб (I – рівень доказу, B – сила рекомендації); пазопаніб (I – рівень доказу, B – сила рекомендації); тівозаніб (II – рівень доказу, B – сила рекомендації); бевацизумаб+інтерферон (II – рівень доказу, C – сила рекомендації);

Лікування першої лінії у *хворих з високим ризиком*:

Стандарт лікування: - ніволумаб+іпіліумаб (I рівень доказу, A – сила рекомендації).

Альтернативне лікування: кабозантініб (II – рівень доказу, B – сила рекомендації); сунітініб (II – рівень доказу, C – сила рекомендації); пазопаніб (II – рівень доказу, C – сила рекомендації); темзіролімус (I – рівень доказу, C – сила рекомендації);

2) Керівництво з клінічної практики NCCN: Рак нирки 2021 (NCCN Clinical Practice Guideline: Kidney Cancer 2021).

Рекомендації щодо лікування першої лінії світлоклітинного раку нирки IV стадія (середній та високий ризик):

Стандарт лікування: акситініб+пембролізумаб (категорія I); кабозантініб+ніволумаб (категорія I); іпіліумаб+ніволумаб (категорія I); ленвантініб+пембролізумаб (категорія I); кабозантініб.

Альтернативне лікування: акситініб + авелумаб; пазопаніб; сунітініб.

3) Керівництво EAU: Рак нирки 2021 (EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2021)⁸.

Рекомендації щодо лікування раніше не лікованого світлоклітинного метастатичного раку нирки:

- пембролізумаб + акситініб, ленвантініб + пембролізумаб або кабозантініб + ніволумаб для пацієнтів, які раніше не отримували лікування з метастатичним світлоклітинним раком нирки – сильна рекомендація;

- іпіліумаб + ніволумаб для пацієнтів, які раніше не отримували лікування з метастатичним світлоклітинним раком нирки з середнім або високим ризиком – сильна рекомендація;

- іпіліумаб + ніволумаб, акситініб + пембролізумаб, ленвантініб + пембролізумаб, кабозантініб + ніволумаб для призначення в медичних установах з досвідом використання комбінованої імунної терапії та відповідним

⁷ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31157-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31157-3/fulltext)

⁸ <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2021.pdf>

підтримуючим лікування з залученням багатопрофільної бригади - слаба рекомендація;

- пацієнти, які не отримали повні 4 дози іпіліумабу з причин токсичності, повинні продовжувати лікування монотерапією ніволумабу де це безпечно та можливо – слаба рекомендація;

- акситініб, кабозантініб або ленвантініб в якості наступного лікування пацієнтам у яких спостерігаються обмежуючі побічні реакції після лікування комбінацією: акситініб + пембролізумаб, кабозантініб + ніволумаб або ленвантініб + пембролізумаб – слаба рекомендація;

- сунітініб або пазопаніб раніше не лікованим пацієнтам з світлоклітинним НКР з низьким, середнім або високим ризиком, які не можуть отримати, чи не переносять інгібітори імунних контрольних точок (immune checkpoint inhibition) – сильна рекомендація;

- кабозантініб раніше не лікованим пацієнтам з світлоклітинним НКР з середнім або високим ризиком (IMDC), які не можуть отримати чи не переносять інгібітори імунних контрольних точок – сильна рекомендація.

4) Клінічні рекомендації SEOM по лікуванню раку нирок (2019) (SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019))⁹.

Рекомендації щодо лікування першої лінії світлоклітинного раку нирки (середній та високий ризик, IMDC):

Стандарт лікування: акситініб + пембролізумаб (I, A); іпіліумаб + ніволумаб (I, A).

Альтернативне лікування: акситініб + авелумаб (I, B); кабозантініб (I, C);

5) Щодо чинних галузевих стандартів України. За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁰:

- Чинний **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги РАК НИРКИ**, затвердженому наказом МОЗ України від 28.03.2016 №247 заявлений ЛЗ кабозантініб відсутній (на час затвердження протоколу не був зареєстрований в Україні):

Таргетна терапія

При спорадичних формах світлоклітинного НКР, відбувається інактивація фактора, індукованого гіпоксією (HIF), що призводить до експресії фактору росту ендотелію (VEGF) та фактору росту тромбоцитів (PDGF), які ініціюють неоангіогенез. Цей процес істотно впливає на розвиток та прогресію НКР. Деякі таргетні препарати схвалені для використання при мНКР в США, Європі та Україні: сорафеніб, сунітініб бевацизумаб+ІФН-альфа, пазопаніб, еверолімус, акситініб. Більшість опублікованих клінічних досліджень проведені для світлоклітинного варіанту НКР, тому немає чітких рекомендацій щодо несвітлоклітинних варіантів. В більшості досліджень, направлених на

⁹ <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-019-02285-7>

¹⁰ <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-nyrky/>

реєстрацію схвалених таргетних агентів, хворі були стратифіковані за ризиком відповідно до шкали Меморіал Слоан Кеттерін Канцер Центру (MSKCC).

- в чинному (13) випуску Державного формуляра лікарських засобів¹¹ (затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 №792) кабозантініб відсутній.

б) Настанова DUODECEM Medical Publications, Ltd. Настанова 01098. Рак нирки, 2017¹² - заявлений ЛЗ кабозантініб відсутній.

Лікування метастатичних уражень є паліативним: нефректомія та інгібітори ангиогенезу, такі як сунітініб, сорафеніб, пазопаніб та еверолімус. Також можна розглянути комбінацію інгібітора факторів росту ендотелію судин (anti-VEGF) бевацизумабу та інтерферону.

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

Значення інкрементального коефіцієнта ефективності витрат ICER при порівнянні кабозантінібу та сунітінібу в Україні згідно моделі заявника становить:

- 6 290 544,48 грн/QALY - для лікування розповсюдженої НKK у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик;
- 4 286 940,00 грн/QALY для лікування розповсюдженої НKK у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають високий ризик.

Значення коефіцієнта ефективності витрат ICER як для загальної популяції (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НKK, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик), так і заявленої підгрупи пацієнтів (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НKK, які раніше не отримували лікування і мають високий ризик) перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України (301 405,92 грн), що є порогом готовності платити для України. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є неефективними, оскільки значення ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2020 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 22.03.2021¹³.

Показники ICER для загальної популяції та заявленої підгрупи пацієнтів розраховувалися на основі оптово-відпускної ціни на кабозантініб, задекларованої наказом МОЗ України від 10.08.2018 № 1481, що становить 199 211,65 грн за упаковку, що містить 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, одна таблетка містить кабозантінібу (S)-малату, що еквівалентно кабозантінібу 20 мг/40 мг/60 мг. Заявник зазначив, що готовий надати знижку на кабозантініб та укласти договір керованого доступу.

¹¹ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

¹² <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3814>

¹³ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

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

Дані щодо ефективності витрат

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

Фармакоеконімічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з місячними циклами та часовим горизонтом 5 років. У моделі витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 3 стани здоров'я для обох груп дослідження: без прогресування захворювання, з прогресуванням захворювання та смерть. За даними заявника непрямі витрати (витрати, пов'язані з неможливістю особи в період захворювання бути корисним суспільству, брати участь у виробничому процесі) не враховувалися, оскільки досліджуваною популяцією є особи пенсійного віку.

Результати фармакоеконімічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконімічного аналізу кабозантінібу за даними заявника

Етап	Назва етапу	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> кабозантініб <i>Компаратор:</i> сунітініб</p> <p>Оскільки порівнювані медичні технології мають різну терапевтичну ефективність, а одиницею виміру ефективності є якість життя пов'язана із здоров'ям (корисність), для оцінки ефективності витрат був використаний метод “витрати-корисність” (cost-utility analysis). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: заявником було проведено аналіз для загальної популяції (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НKK, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик) та підгрупи пацієнтів (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НKK, які раніше не отримували лікування і мають високий ризик).</p> <p>Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання 5 років з огляду на характер захворювання та оціночну виживаність пацієнтів та враховуючи що медіанне значення початкового віку пацієнтів становило 64 роки в дослідженні CABOSUN.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки:</p>

		<p>Choueiri et al. 2018¹⁴ (дослідження CABOSUN, загальна популяція). Дані щодо ефективності: George et al. 2019¹⁵ (дослідження CABOSUN, підгрупа пацієнтів із високим ризиком). Дані щодо корисності при обраних станах: звіт NICE TA169¹⁶. За результатами економічної оцінки, у межах 5-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1,38 QALY для сунітінібу і 1,57 QALY для кабозантінібу для загальної популяції, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,20 QALY; ● 1,20 QALY для сунітінібу і 1,47 QALY для кабозантінібу для підгрупи пацієнтів з високим ризиком, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,26 QALY.
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель У модель було включено лише прямі витрати. Непрямі витрати не враховувалися у дослідженні, оскільки вік досліджуваної популяції пацієнтів становить більше 66 років (пенсійний вік). Прямі витрати включали витрати на лікарський засіб та витрати на лікування побічних реакцій. Витрати на кабозантініб та сунітініб розраховано на підставі оптово-відпускної ціни на них:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● кабозантініб (таблетки, вкриті плівковою оболонкою; 60 мг; по 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у пляшці; по 1 пляшці в картонній коробці) - 199 211,65 грн відповідно до наказу МОЗ від 10.08.2018 № 1481; ● сунітініб (капсули; 50 мг; по 7 капсул у блістері з маркуванням українською, по 4 блістери у картонній коробці з маркуванням англійською або іншою іноземною мовою зі стикером українською мовою) - 113 256,28 грн відповідно до наказу МОЗ від 06.03.2018 № 449. <p>Результат моделювання Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1 721 316,26 грн - для загальної популяції; ● 1 332 330,70 грн - для підгрупи пацієнтів. <p>Сумарні витрати на компаратор на горизонт моделювання із дисконтуванням:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 478 969,69 грн - для загальної популяції; ● 200 542,00 грн - для підгрупи пацієнтів. <p>Різниця витрат:</p>

¹⁴Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018 May;94:115-125. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012. Epub 2018 Mar 20. Erratum in: Eur J Cancer. 2018 Nov;103:287. PMID: 29550566; PMCID: PMC6057479.

¹⁵George DJ, Hessel C, Halabi S, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, Morris MJ, Choueiri TK. Cabozantinib Versus Sunitinib for Untreated Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk: Subgroup Analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial. Oncologist. 2019 Nov;24(11):1497-1501. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0316. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399500; PMCID: PMC6853096.

¹⁶Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, 25.03.2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>

		<ul style="list-style-type: none"> • 1 242 346,57 грн - для загальної популяції; • 1 131 788,70 грн - для підгрупи пацієнтів.
4	Результати	<p>Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат ICER: 6 290 544,48 грн/QALY для загальної популяції; 4 286 940,00 грн/QALY для підгрупи пацієнтів із високим ризиком.</p> <p>Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на +/-50% для загальної популяції та підгрупи пацієнтів. Результат ICER був найбільш чутливими до показника корисності стану без прогресування захворювання та вартості місячного курсу кабозантінібом. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER для загальної популяції знаходився в межах від 1 934 947,67 грн/QALY до 14 264 566,22 грн/QALY. Показник ICER для підгрупи пацієнтів знаходився в межах від 1 764 994,99 грн/QALY до 9 587 018,52 грн/QALY. Заявник дійшов висновку, що показовим є те, що зменшення вартості місячного курсу кабозантінібом на 50% призводить до зниження коефіцієнта ICER до 1 934 947,67 грн/QALY для всієї популяції та 1 764 994,99 грн/QALY для підгрупи високого ризику. Заявник зазначає, що такий результат є вагомим підґрунтям для проведення переговорної процедури, в тому числі при укладенні договору керованого доступу.</p>
5	Припущення та обмеження, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>- У модель фармакоеконічного аналізу не було включено витрати на моніторинг стану хворих, що отримують лікування кабозантінібом і сунітінібом, як передбачено відповідними інструкціями для медичного застосування. Заявником таке рішення обґрунтовано тим, що включати витрати на моніторинг стану хворого під час лікування недоцільно, оскільки при фармакоеконічному моделюванні зроблено припущення, що вони є однаковими.</p> <p>- Дані щодо показників корисності для підгрупи пацієнтів відсутні, тому розрахунок QALY для підгрупи було проведено заявником на підставі даних про загальну популяцію.</p> <p>- Аналіз безпеки включав пацієнтів тільки загальної популяції, у зв'язку з відсутністю відповідних даних для заявленої підгрупи пацієнтів.</p>

Отже, кабозантініб забезпечує додаткові 0,20 QALY для загальної популяції пацієнтів та 0,26 QALY для підгрупи пацієнтів із високим ризиком порівняно з сунітінібом. При терапії кабозантінібом додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають 6 290 544,48 грн для загальної популяції та 4 286 940,00 грн для підгрупи пацієнтів із високим ризиком, що в обох випадках перевищує поріг готовності платити для України.

Надані в досьє результати фармакоеконічного аналізу для підгрупи пацієнтів відрізняються від тих, що зазначені у моделі фармакоеконічного аналізу, наданій у форматі MS Excel разом із заявою і досьє. Результат моделювання - показник ICER - відповідно до досьє становить 4 288 377,75 грн,

а відповідно до моделі у MS Excel - 4 286 940,00 грн, що на 1 437,75 грн менше за зазначений у досьє показник.

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

1. Аналіз ефективності витрат було проведено на основі даних дослідження II фази CABOSUN із залученням 157 пацієнтів (79 у групі кабозантінібу і 78 у групі сунітінібу), серед яких лише 30 пацієнтів є підгрупою з високим ризиком (по 15 у кожній групі дослідження).

2. Аналіз ефективності витрат для підгрупи пацієнтів (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НКК, які раніше не отримували лікування і мають високий ризик) був проведений заявником на підставі моделі фармакоеконічного аналізу загальної популяції із застосуванням калібрувальних коефіцієнтів. Оскільки у публікації George et al. 2019 відсутні дані щодо OS для заявленої підгрупи пацієнтів, заявником було введено калібрувальні коефіцієнти для інтервенції та компаратора, що розраховані на основі даних лише щодо PFS (відношення медіан PFS для загальної популяції та підгрупи). Для розрахунку матриць переходу між станами для підгрупи пацієнтів було помножено калібрувальні коефіцієнти для інтервенції та компаратора на ймовірності переходу зі стану без прогресування у стан смерті та ймовірності переходу зі стану без прогресування захворювання у стан прогресування захворювання матриць ймовірностей переходу між станами для інтервенції та компаратора загальної популяції.

Варто зауважити, що введення калібрувального коефіцієнту є припущенням заявника, яке надає результатам аналізу ефективності витрат для підгрупи пацієнтів певну ступінь невизначеності. Зазначаємо, що у публікації George et al. 2019 наявні вхідні дані, зокрема криві Каплана-Мейєра для PFS, які дозволяють провести аналіз ефективності витрат для підгрупи пацієнтів аналогічний за методологічним підходом до наданого заявником аналізу для загальної популяції та отримати результат ICER для підгрупи з більшим ступенем визначеності.

3. В дослідженні CABOSUN не було розраховано показники корисності (utilities), тому показники корисності для розрахунку QALY були використані із оцінки NICE "Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma" (2009). У даному документі показники корисності пов'язані із станами здоров'я було надано за даними досьє виробника. Повнотекстова публікація першоджерела із описом способу визначення показників корисності (utilities) відсутня, тому оцінка її методологічної якості неможлива. Крім того, показники корисності, що включені в модель, були визначені для клінічних станів НКК, а не при застосуванні заявленої інтервенції та компаратора.

4. Виникнення підозрюваних побічних реакцій на лікарський засіб кабозантініб може потребувати тимчасового припинення лікування та/або зниження дози лікарського засобу кабозантініб. У разі необхідності, дозу рекомендовано зменшити до 40 мг на добу, а потім до 20 мг на добу. Враховуючи

однакову ціну на лікарський засіб у дозуванні 60 мг, 40 мг, 20 мг в аналізі не було враховано можливість зменшення дози. Також інструкцією для медичного застосування сунітінібу передбачена можливість переривання та/або модифікація дози зі збільшенням або зменшенням на 12,5 мг залежно від індивідуальної безпеки та переносимості. Можливість модифікації дози сунітінібу в аналізі не було враховано.

5. У модель аналізу ефективності витрат не було включено витрати на моніторинг стану хворих, що отримують лікування кабозантінібом і сунітінібом, як передбачено відповідними інструкціями для медичного застосування. Варто зауважити, що витрати на моніторинг все ж доцільно включати у розрахунок ефективності витрат, оскільки вони матимуть вплив на значення показника ICER.

6. Під час проведення фахової експертизи було встановлено наявність даних щодо закупівельної ціни на сунітініб, яка відповідно до наказу МОЗ України від 14.05.2021 № 940 про розподіл лікарського засобу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих, закупленого за кошти Державного бюджету України на 2020 рік, складає 148,78 грн за капсулу по 12,5 мг, що у 6,8 рази нижче за оптово-відпускну ціну на сунітініб у даному дозуванні. Варто врахувати, що використання закупівельної ціни сунітінібу призведе до зниження витрат на лікування даним лікарським засобом та, відповідно, зростання показника ICER до 8 349 627,88 грн, що на 2 059 083,41 грн/QALY більше за показник для всієї популяції, для підгрупи пацієнтів дані значення будуть становити 4 931 862,93 грн/QALY та 644 922,93 грн/QALY відповідно.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати суттєвий вплив на достовірність розрахованого заявником інкрементального коефіцієнту ефективності витрат (ICER).

Дані щодо аналіз впливу на бюджет

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету кабозантінібу порівняно з сунітінібом на підставі недисконтованих прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

За даними регресійного аналізу заявника цільова популяція (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НКК, які раніше не отримували лікування і мають високий ризик) становить 219 пацієнтів.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом кабозантініб, розраховано на підставі даних про загальну кількість випадків захворювання за даними Національного канцер-реєстру України за 2016-2019 роки, із яких було розраховано частку пацієнтів, хворих на світлоклітинну НКК, з них на метастатичну НКК та з високим ризиком.

Зазначаємо, що ретроспективні дані за 4 попередні роки є недостатніми для побудови прогнозу на 7 років, враховуючи, що у відкритому доступі наявні дані Національного канцер-реєстру України за 2014-2019 рр.

Базовий сценарій передбачає, що уся цільова популяція пацієнтів отримує стандартну терапію (сунітініб). Новий сценарій передбачає витрати на перехід

пацієнтів на нову інтервенцію (кабозантініб). Заявником було зроблено припущення, що частка пацієнтів, яка отримуватиме лікування кабозантінібом збільшуватиметься на 20% щороку протягом 5-річного часового горизонту, починаючи з 20% у першому році та закінчуючи 100% у п'ятому (повне витіснення заявленим лікарським засобом компаратора).

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом було встановлено, що заявником не було враховано витрати на продовження лікування тих пацієнтів, що залишаться у стані відсутності прогресування та потребуватимуть лікування у наступний рік.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, надано в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій для підгрупи пацієнтів

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Цільова популяція (базовий сценарій)	219	222	225	229	232
Цільова популяція (новий сценарій)	219	222	225	229	232
Кількість пацієнтів - базовий сценарій (сунітініб)	219	222	225	229	232
Кількість пацієнтів - базовий сценарій (кабозантініб)	0	0	0	0	0
Кількість пацієнтів - новий сценарій (сунітініб)	175	133	90	46	0
Кількість пацієнтів - новий сценарій (кабозантініб)	44	89	135	183	232
Частка пацієнтів (кабозантініб)	20%	40%	60%	80%	100%
Загальні витрати (базовий сценарій), грн	43 242 343,74	43 973 715,30	44 613 665,42	45 345 036,99	45 893 565,66
● Витрати на сунітініб, грн	43 047 498,57	43 775 574,65	44 412 641,23	45 140 717,31	45 686 774,38
● Витрати на лікування побічних реакцій у	194 845,17	198 140,65	201 024,19	204 319,67	206 791,28

зв'язку з лікуванням сунітінібом, грн					
Загальні витрати (новий сценарій), грн	82 177 471,54	122 690 657,60	164 632 006,19	207 860 675,11	251 736 714,24
• Витрати на сунітініб, грн	34 583 614,07	26 301 748,60	17 655 845,08	9 100 951,07	0,00
• Витрати на кабозантініб, грн	47 412 372,70	96 219 226,95	146 818 986,05	198 614 015,05	251 604 313,95
• Витрати на лікування побічних реакцій у зв'язку з лікуванням сунітінібом, грн	156 535,23	119 049,16	79 915,36	41 193,48	0,00
• Витрати на лікування побічних реакцій у зв'язку з лікуванням кабозантінібом, грн	24 949,54	50 632,89	77 259,71	104 515,51	132400,29
Додатковий вплив на бюджет, грн	38 935 127,81	78 716 942,30	120 018 340,77	162 515 638,13	205 843 148,58

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію поступового витіснення новою інтервенцією стандартного лікування **для підгрупи пацієнтів з високим ризиком**, використаного заявником, у перший та другий рік додатковий вплив на бюджет кабозантінібу порівняно із сунітінібом буде середнім, оскільки знаходитиметься у діапазоні від 37 млн до 80 млн грн (перехід із сунітінібу на кабозантініб на 20% і 40% відповідно), у наступні три роки протягом подальшого повного переходу на нову інтервенцію - великим (перевищуватиме 80 млн грн). Сукупні витрати на лікування підгрупи пацієнтів з високим ризиком за п'ять років сунітінібом («базовий сценарій») складають 223 068 327,11 грн, при додаванні заявленого лікарського засобу кабозантініб («новий сценарій») - 829 097 524,69 грн. Перехід на застосування лікарського засобу кабозантініб для підгрупи пацієнтів з високим ризиком потребує додаткових витрат у розмірі 606 029 197,58 грн протягом п'яти років для лікування заявленої когорти пацієнтів.

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)

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки лікарського засобу кабозантініб заявником надана коректно з дослідження CABOSUN.

Результати дослідження свідчать про ефективність лікарського засобу кабозантініб порівняно з сунітінібом щодо показника PFS в підгрупі з **високим ризиком** (HR = 0,31 (0,11-0,92)). Терапію лікарським засобом кабозантініб пов'язували з тенденцією до більш тривалої виживаності порівняно з сунітінібом, але це дослідження було недостатньо потужним для аналізу загальної виживаності, а отримані дані суперечливі.

У дослідженні CABOSUN, на якому базуються всі докази були деякі обмеження: відкритий дизайн дослідження фази II, в якому брала участь невелика кількість пацієнтів; дослідження фази II схильні до високого ризику повідомлень про хибнопозитивний результат, більша кількість пацієнтів рандомізованих для отримання сунітінібу відмовилася від лікування (1% в групі кабозантінібу та 8% у групі сунітінібу), можливо з причини відкритого дизайну дослідження. Не було можливості показати різницю між групами лікування щодо загальної виживаності (OS), яка була вторинною кінцевою точкою, тому що отримані дані суперечливі і немає переконливих доказів, що пацієнти, які приймали кабозантініб живуть довше ніж пацієнти, які приймали сунітініб. В дослідженні CABOSUN не реєструвалися результати, які повідомляли пацієнти, щодо якості життя пов'язаної з здоров'ям.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що кабозантініб має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з сунітінібом, що є коректним. Проте описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати суттєвий вплив на достовірність розрахованого заявником інкрементального коефіцієнту ефективності витрат (ICER) та результату аналізу впливу 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 кабозантініб щодо можливості включення заявленого ЛЗ до номенклатур, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «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 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами аналізу даних клінічної ефективності та безпеки кабозантінібу за показанням лікування розповсюдженої НKK у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають середній та високий ризик на основі даних в представлених публікаціях *Choueiri TK et al. 2017, Choueiri TK et al. 2018 та George DJ et al. 2019* (результати одного дослідження CABOSUN NCT01835158), показали, що застосування кабозантінібу статистично значуще поліпшує показник виживання без прогресування захворювання (PFS) порівняно з сунітінібом (8,6 місяців (95% CI від 6,8 до 14,0) у порівнянні з 5,3 місяцями (95% CI від 3,0 до 8,2) відповідно для загальної популяції; двосторонній $p=0,0008$).

Аналіз підгрупи дослідження CABOSUN, пацієнти з **високим ризиком** показав, що показник виживаності без прогресування (PFS) склав 6,8 місяців для групи кабозантінібу у порівнянні з 2,7 місяцями для групи сунітінібу (HR 0,31 95% CI від 0,11 до 0,92). Проте, це дослідження було недостатньо потужним для аналізу загальної виживаності (не досягнуто статистичної значущості), а отримані дані суперечливі.

Профіль безпеки кабозантінібу в досє оцінювався на основі даних публікації *Choueiri, T. K et al., 2018*, за результатами якого визначено, що на практиці найбільш часто зустрічаються та впливають на загальний процес лікування такі побічні реакції, що визначені у публікації *Choueiri, T. K et al., 2018*, саме: артеріальна гіпертензія, діарея, втомлюваність, зменшення кількості тромбоцитів.

За результатами аналізу ефективності витрат проведеного заявником кабозантініб забезпечує додаткові 0,20 QALY для загальної популяції пацієнтів та 0,26 для підгрупи пацієнтів із високим ризиком порівняно з сунітінібом. При терапії кабозантінібом додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають 6 290 544,48 грн для загальної популяції та 4 286 940,00 грн для підгрупи пацієнтів із високим ризиком, що в обох випадках перевищує поріг готовності платити для України.

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію поступового витіснення новою інтервенцією стандартного лікування для підгрупи пацієнтів з високим ризиком, використаного заявником, у перший та другий рік додатковий вплив на бюджет кабозантінібу порівняно із сунітінібом буде середнім, оскільки знаходитиметься у діапазоні від 37 млн до 80 млн грн (перехід із сунітінібу на кабозантініб на 20% і 40% відповідно), у наступні три

роки протягом подальшого повного переходу на нову інтервенцію - великим (перевищуватиме 80 млн грн), а загальний кумулятивний додатковий вплив на бюджет за 5 років становитиме 606 029 197,58 грн.

Отже, застосування кабозантінібу має додану клінічну користь **лише** за показником PFS (виживаність без прогресування), проте дані щодо показника OS (загальної виживаності), який відображає клінічну цінність медичної інтервенції, є суперечливими для дорослих пацієнтів, хворих на розповсюджену НКК, які раніше не отримували лікування і **мають високий ризик**. Витрати за заявленою у досє ціною на кабозантініб є неефективними у порівнянні з сунітінібом.

Рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу кабозантініб за показанням лікування дорослих пацієнтів, хворих на розповсюджену НКК, які раніше не отримували лікування і **мають високий ризик**.

Для досягнення ефективності витрат на рівні порогу готовності платити для України на рівні 3 ВВП на душу населення для підгрупи пацієнтів із високим ризиком необхідним є зниження заявленої ціни на кабозантініб на 79,02% при порівнянні кабозантінібу з оптово-відпускною ціною на сунітініб та 91,80% при порівнянні кабозантінібу із закупівельною ціною на сунітініб з наказу МОЗ України про розподіл лікарського засобу за бюджетною програмою. Для досягнення ефективності витрат на рівні 5 ВВП на душу населення, що є граничним значенням малоефективних витрат, для підгрупи пацієнтів необхідним є зниження ціни на кабозантініб на 75,03% при порівнянні кабозантінібу з оптово-відпускною ціною на сунітініб та 87,82% при порівнянні кабозантінібу із закупівельною ціною на сунітініб з наказу МОЗ України про розподіл лікарського засобу за бюджетною програмою. Варто врахувати, що заявником було зазначено про готовність надати знижку на заявлений лікарський засіб та брати участь у переговорній процедурі щодо укладання договору керованого доступу. На основі результатів переговорів, у разі надання заявником знижки на заявлений лікарський засіб до економічно доцільного рівня, розглянути можливість включення до номенклатури закупівель за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих” для лікування пацієнтів з НКК, які раніше не отримували лікування і **мають високий ризик**.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п.21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.