

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
ензалутамід

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з 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. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 08.11.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 08.11.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

КСТАНДІ, капсули по 40 мг по 28 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонному футлярі; по 4 картонних футляри у картонній пачці;

РП UA/14503/01/01, термін дії необмежений з 15.06.2020.

Виробник Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС (виробництво bulk), США
Андерсон Брекон Інк. (первинне пакування), США Астеллас Фарма Європ Б.В. (вторинне пакування, випуск серії), Нідерланди.

Заявник Астеллас Фарма Європ Б.В., Нідерланди

2) торговельна назва лікарського засобу:

КСТАНДІ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Enzalutamide

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

діюча речовина: enzalutamide; 1 капсула містить ензалутаміду 40 мг;

допоміжні речовини: каприлокапроїлмакроголгліцериди, бутилгідроксіанізол (Е 320), бутилгідрокситолуол (Е 321), оболонка: желатин, сорбіто-сорбітановий розчин, гліцерин, титану діоксид (Е 171), чорнило для друку.

5) форма випуску: капсули.

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=3BC72C46BAB702BBC2258B010023BBAD>

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Спосіб застосування Кстанді наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу

Схема застосування	Ензалутамід
Спосіб введення	Перорально
Доза	Рекомендована доза становить 160 мг (4 капсули по 40 мг)
Частота застосування	1 раз на добу
Середня тривалість курсу лікування	До виникнення прогресування або непереносимої токсичності
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	-
Передбачувана кількість повторних курсів лікування	-

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

КСТАНДІ, капсули по 40 мг по 28 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонному футлярі; по 4 картонних футляри у картонній пачці;

РП UA/14503/01/01, термін дії необмежений з 15.06.2020.

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

Розвиток злоякісної пухлини передміхурової залози залежить від наявності андрогенів і реагує на пригнічення активності андрогенних рецепторів на клітинах пухлини. Незважаючи на низькі чи дуже низькі рівні андрогенів в плазмі крові, що не визначаються, активність андрогенних рецепторів на клітинах пухлини продовжує сприяти прогресуванню хвороби. Стимуляція росту пухлинних клітин за допомогою андрогенних рецепторів вимагає їх транслокації в ядро клітини і зв'язування з ДНК. Ензалутамід є потужним інгібітором андрогенних рецепторів, який блокує декілька етапів сигнального шляху андрогенних рецепторів. Ензалутамід конкурентно інгібує зв'язування андрогенів з андрогенними рецепторами, пригнічує ядерну транслокацію активованих рецепторів і пригнічує зв'язування активованих рецепторів андрогенів з ДНК, навіть в умовах надлишкової експресії андрогенних рецепторів і в клітинах пухлини, резистентних до антиандрогенів. Лікування ензалутамідом пригнічує ріст клітин пухлини передміхурової залози і може індукувати загибель клітин і регресію пухлини. В ході доклінічних досліджень у ензалутаміду була відсутня активність агоніста андрогенних рецепторів.

Фармакотерапевтична група: Антагоністи гормонів та споріднені засоби, антиандрогени. Код АТХ L02BB04.

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

Лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

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

Лікарський засіб Кстанді показаний для лікування:

- метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (мГЧРПЗ) у дорослих чоловіків, у комбінації з андрогендеприваційною терапією;
- неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (далі - нмКРРПЗ) у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування;
- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків без симптомів або з помірними симптомами на фоні неважкої андрогендеприваційної терапії при відсутності клінічних показань до проведення хіміотерапії;
- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

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:

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки», онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки.

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)

Рак передміхурової залози (далі - РПЗ) залишається значною проблемою у системі охорони здоров'я розвинених країн та другою найбільш поширеною причиною смерті від раку серед чоловіків західного світу. На відміну від пацієнтів з локалізованими формами РПЗ хворі з місцевопоширеним, метастатичним та гормонорезистентним РПЗ не мають сприятливого прогнозу та можливості позитивного ефекту лікування при застосуванні стандартних підходів.

Кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (далі - КРРПЗ) – це РПЗ, який прогресує клінічно, радіографічно або біохімічно попри кастраційні сироваткові рівні тестостерону (<50 нг/дл).

В досьє зазначено, що РПЗ – найбільш поширена солідна пухлина в Європі з показником захворюваності 214 випадків на 100 тис. чоловіків, який перевищує показник захворюваності на рак легені та колоректальний рак. Крім того, на цей час РПЗ займає друге місце серед причин смерті через злоякісні новоутворення у чоловіків.

За даними досьє РПЗ частіше виявляється у людей похилого віку, що викликає велике занепокоєння про стан здоров'я населення розвинених країн з їх великою чисельністю літніх чоловіків. Так, у розвинених країнах захворюваність на РПЗ становить ~15% від усіх пухлинних захворювань у чоловіків порівняно з 4% випадків РПЗ в країнах, що розвиваються.

За даними Національного інституту раку, у 2019 р. показник захворюваності серед чоловіків в Україні становив 49,3 на 100 тис. чоловічої популяції².

За даними публікації Scher et al., 2015 було встановлено, що у 86% пацієнтів з нмКРРПЗ відбувалось прогресування до метастатичного КРРПЗ (далі - мКРРПЗ), в той час як прогресування з некастрованого стану РПЗ до мКРРПЗ відбувалось у <15% пацієнтів на основі створеної динамічної транзиторної моделі, яка базувалась на ризиках прогресування захворювання та смертності впродовж 19 років в США³.

За даними Національного інституту раку, у 2014 р. загальна кількість випадків РПЗ в Україні становила 6851, а у 2021 р. — 7220. Показник захворюваності серед чоловіків у 2014 р. становив 40,6, а у 2021 р. — 44,6 на 100 тис. чоловічої популяції. Рівень виявлення хворих на РПЗ при профілактичних оглядах низький і становить не більш як 9,6%. Як результат, до 70% хворих звертаються за медичною допомогою щодо розвитку ускладнень, зумовлених РПЗ. Відповідно до класифікації TNM (англ. tumor, nodus, metastasis) у 2021 р. 33,3% з числа тих, хто вперше захворів, мали РПЗ стадії IV^{4,5}.

Цільовою популяцією за даними досьє є дорослі чоловіки із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел.

У досьє були проаналізовані показники захворюваності на РПЗ за даними Національного канцер-реєстру України (далі - НКРУ)⁶ та відсотковий розподіл досліджуваної нозології по стадіях за 2015-2021 роки з наступним проведенням регресійного аналізу кількості пацієнтів з мКРРПЗ у 2024-2028 роках. Також за даними публікації Scher et al., 2015⁷ було використано наступні показники в досьє:

- кількість пацієнтів, у яких відбудеться прогресування РПЗ зі стадії III у нмКРРПЗ (11%);

² Бюлетень Національного канцер-реєстру № 22 «Рак в Україні, 2020–2021», Характеристика онкоепідеміологічного процесу та стану організації протиракової боротьби в Україні в 2019–2020 роках.

³ Scher H.I., Solo K., Valant J. et al. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. PLoS One. 2015; 10 (10): e0139440.

⁴ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/PDF/54-55-pz.pdf

⁵ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/72-pz.pdf

⁶ <https://www.ncru.inf.ua/>

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603789/>

- кількість пацієнтів, у яких відбудеться прогресування зі стадії ІІІ нмКРРПЗ до мКРРПЗ (34%);
- кількість пацієнтів, у яких відбудеться прогресування з мРПЗ у мКРРПЗ (14%);
- кількість пацієнтів з мКРРПЗ, яким необхідне застосування ензалутаміду після застосування доцетакселу (48,7%).

Кількість пацієнтів з мКРРПЗ, яким можливе призначення ензалутаміду у 2024–2028 рр. за результатами регресійного аналізу, наведена в таблиці 2. Кількість пацієнтів з мКРРПЗ у 2024–2028 рр., які потребують застосування досліджуваного лікарського засобу за даними досьє, становить від 215 до 254 пацієнтів.

Таблиця 2. Прогноз кількості пацієнтів відповідно до заявленої популяції на 2024 – 2028 роки за даними досьє

Рік	2024	2025	2026	2027	2028
Орієнтовна кількість пацієнтів	215	225	235	244	254

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі (далі – ЛЗ).

В досьє зазначено, що цільовою популяцією є дорослі чоловіки із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел.

За даними досьє було зазначено, що в публікації Scher et al., 2015, яка була використана заявником з метою проведення розрахунку потреби, було змодельовано рух пацієнтів через вісім клінічних станів РПЗ з використанням опублікованих показників захворюваності в США з 1990 року. При проведенні верифікаційного аналізу показників 11%, 34%, 14% за даними малюнку 1 (публікація Scher et al., 2015) уповноваженим органом не підтверджено коректність застосування зазначених показників у досьє. Додатково уповноваженим органом було виявлено, що відповідно до додатку до публікації Scher et al., 2015, відсотки, відображені у малюнку 1 були розраховані як співвідношення кількості пацієнтів, у яких відбулось прогресування захворювання з певного стану, до загальної кількості пацієнтів, які перебувають у цьому стані (показник поширеності), а не до показників захворюваності, як зазначив заявник.

Уповноважений орган звернувся до фахівців КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр” з метою з’ясування інформації щодо особливостей прогресування РПЗ. За допомогою залучення фахівців було встановлено наступні дані:

- прогресування з І-ІІІ стадії РПЗ до нмКРРПЗ може відбуватись протягом 3 років у 30-40% пацієнтів;

- у 30% пацієнтів з нмКРРПЗ протягом року відбувається прогресування у мКРРПЗ;

- у 60-70% пацієнтів з вперше встановленим мРПЗ протягом 3-6 місяців розвивається мКРРПЗ;

- 40% пацієнтів з мКРРПЗ лікуються доцетакселом на першій лінії ХТ, з яких у 20% пацієнтів через 2 роки може відбутись прогресування захворювання.

Таким чином, уповноваженим органом було встановлено суттєву різницю щодо кількості пацієнтів з мРПЗ, у яких відбувається прогресування до мКРРПЗ, за даними досьє (14%) та фахівців (60-70%).

Також заявником було проведено розрахунок потреби охорони здоров'я на основі показника захворюваності. В досьє повідомляється про неможливість врахування показника поширеності через відсутність офіційних даних щодо поширеності мКРРПЗ та відсутність розподілу за стадіями кількості пацієнтів з РПЗ в НКРУ, які перебувають на обліку. Зважаючи на це, за показник поширеності заявником було обрано кількість пацієнтів, у яких відбулось прогресування захворювання зі стадії ІІІ РПЗ до нмКРРПЗ, перехід зі стадії ІІІ у нмКРРПЗ, перехід зі стадії ІІІ нмКРРПЗ у мКРРПЗ, перехід з мРПЗ у мКРРПЗ та розрахунок кількості пацієнтів з мКРРПЗ з прогресією на першій лінії ХТ.

Варто зауважити, що заявником не було враховано пацієнтів з І та ІІ стадіями РПЗ, у яких через певний період часу відбудеться прогресування РПЗ.

Уповноваженим органом було встановлено, що за даними НКРУ станом на 2022 рік (нозологічна рубрика злоякісні новоутворення (далі - ЗН) передміхурової залози С61)⁸ та ІНМЕ (Інститут метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті)⁹ станом на 2021 рік кількість пацієнтів з РПЗ є значною, а саме 50 716 та 60 705,64 пацієнтів відповідно. За інформацією від групи фахівців Співки онкоурологів України (2021 рік), яку було надано заявником, повідомляється, що на 5-річному обліку в Україні в 2019 році перебувало 25 492 чоловіка з РПЗ. Згідно з міжнародними даними близько 15% пацієнтів з РПЗ мають кастраційно-резистентну форму, 84% з яких мають метастази, тому за орієнтовними оцінками фахівців Співки онкоурологів України кількість пацієнтів з мКРРПЗ в Україні може становити 3 212 пацієнти. Також фахівці зазначили, що первинно з метастазами виявляють 30% пацієнтів, проте майже у 40% чоловіків розвивається метастатична хвороба, незважаючи на локальну терапію.

Після звернення уповноваженого органу до ДНП "Національний інститут раку" з питанням щодо реєстрації стадії захворювання на рак в НКРУ, фахівцями було зазначено, що за правилами класифікації TNM для солідних новоутворень стадія ЗН, визначена за оцінкою клінічних та патогістологічних даних на час його виявлення, залишається надалі незмінною в НКРУ. Проте уповноважений орган зауважує, що розрахунок реальної кількості пацієнтів

⁸ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/72-pz.pdf

⁹ <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

ускладено відсутністю показника кількості осіб з мРПЗ серед усіх, які перебувають на обліку, за даними НКРУ.

Отже, враховуючи вищезазначене, потреба охорони здоров'я у заявленому ЛЗ в досьє представлена орієнтовно для мінімальної кількості пацієнтів з мКРРПЗ на основі показника захворюваності та може бути більшою, оскільки не було враховано пацієнтів з I та II стадіями РПЗ, у яких через певний період часу відбудеться прогресування РПЗ. Також значно більша кількість пацієнтів з мКРРПЗ підтверджується даними від фахівців Співки онкоурологів України.

Таким чином, представлена кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування досліджуваного ЛЗ може бути більшою, враховуючи дані НКРУ, ІНМЕ та Співки онкоурологів України.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі чоловіки із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел.

Втручання (I, intervention) – ензалутамід, капсули по 40 мг; рекомендована доза становить 160 мг (4 капсули по 40 мг) перорально 1 раз на добу.

Компаратори (C, comparator):

- абіратерон (перорально 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) як одноразова добова доза 1 раз на добу;
- кабазитаксел (додатковий компаратор) - внутрішньовенно 25 мг/м² 1 раз на 3 тижні.

Кінцеві точки (O, outcomes) – загальна виживаність (OS), виживаність без прогресування (PFS), кількість додаткових років/місяців життя, які отримує пацієнт завдяки лікуванню. Додатковим критерієм ефективності є кількість років/місяців життя, які отримує пацієнт завдяки лікуванню з поправкою на якість.

Кількість додаткових років/місяців життя, які отримує пацієнт завдяки лікуванню та кількість років/місяців життя, які отримує пацієнт завдяки лікуванню з поправкою на якість не є кінцевими точками оцінки клінічної ефективності, а є змодельованими показниками, що розраховуються за результатами проведення фармакоекономічного аналізу.

Тип дослідження (S, study type) – систематичні огляди, метааналізи, рандомізовані клінічні дослідження (далі - РКД) фаз III і IV.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора ЛЗ абіратерон у досьє були враховані наступні критерії:

- абіратерон включений до розділу VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби 1. Імуносупресивні лікарські засоби” Національного переліку основних ЛЗ¹⁰;

- абіратерон (таблетки, капсули, драже 250 мг) включений в Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров’я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я (постанова КМУ від 07.03.2022р. № 216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”) за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”¹¹;

- наявність фактичних закупівель абіратерону за бюджетні кошти ДП “Медичні закупівлі України”;

- наявність відповідного показання в інструкції для медичного застосування¹²;

- наявність рекомендацій щодо застосування абіратерону у пацієнтів з мКРРПЗ і прогресуванням після ХТ доцетакселом в Стандарті медичної допомоги “Рак передміхурової залози”¹³;

- наявність рекомендацій щодо застосування абіратерону у пацієнтів з мКРРПЗ і прогресуванням після ХТ доцетакселом в міжнародних клінічних рекомендаціях National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines, 3. 2023)¹⁴, American Urological Association Castration-Resistant Prostate Cancer Guideline, 2018¹⁵, The European Society for Medical Oncology (ESMO) Prostate Cancer Treatment Guideline, 2020¹⁶, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II — 2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer, 2020¹⁷.

При обґрунтуванні вибору в якості додаткового компаратора ЛЗ кабазитаксел у досьє були враховані наступні критерії:

- наявність кабазитакселу (ампули, флакони, шприци 60 мг) в Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров’я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я (постанова КМУ від 07.03.2022р. № 216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”) за напрямом

¹⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹¹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

¹² <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%E0%E1%B3%F0%E0%F2%E5%F0%EE%ED>

¹³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/47410-dn_1141_22062023_dod.pdf

¹⁴ National Comprehensive Cancer Network, (NCCN Guidelines), 3.2023

¹⁵ American Urological Association Castration-Resistant Prostate Cancer Guideline, 2018. GUI-18-3931 CRPC Update.pdf

¹⁶ The European Society for Medical Oncology (ESMO) Prostate Cancer Treatment Guideline, 2020

[https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(2020\)2939898-7](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2020)2939898-7)

¹⁷ EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer, 2020; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820307739>

“Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”;

- фактичні закупівлі кабазитакселу за бюджетні кошти ДП “Медичні закупівлі України”;

- наявність відповідного показання в інструкції для медичного застосування;

- рекомендації щодо застосування кабазитакселу у пацієнтів з мКРРПЗ і прогресуванням після ХТ доцетакселом в Стандарті медичної допомоги “Рак передміхурової залози”;

- рекомендації щодо застосування кабазитакселу у пацієнтів з мКРРПЗ і прогресуванням після ХТ доцетакселом в міжнародних клінічних рекомендаціях National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines, 3. 2023), American Urological Association Castration-Resistant Prostate Cancer Guideline, 2018, The European Society for Medical Oncology (ESMO) Prostate Cancer Treatment Guideline, 2020, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II — 2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer, 2020.

Критеріями вибору гозереліну як представника аналогів (агоністів) ЛГ-РГ в якості супутньої андрогендеприваційної терапії (далі - АДТ) в обох групах порівняння були:

- наявність в Національному переліку основних ЛЗ: гозерелін, капсули для підшкірного введення пролонгованої дії: 3,6 мг, 10,8 мг, включений в додатковий перелік групи 2 “Цитотоксичні та ад’ювантні лікарські засоби” класу VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби” Національного переліку з поміткою “*Рак передміхурової залози”;

- наявність рекомендацій щодо застосування АДТ при лікуванні РПЗ у Стандарті РПЗ;

- наявність гозереліну 10,8 мг та 3,6 мг у Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров’я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”, затверджену постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 07.03.2022 р.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору в якості компаратора ЛЗ абіратерон та додаткового компаратора ЛЗ кабазитаксел. При верифікації алгоритму вибору компараторів відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова), уповноваженим органом встановлено, що вибір компараторів у досьє є коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров’я України, який було здійснено відповідно до рекомендацій Настанови.

Додатково уповноважений орган зазначає, що за даними статті медичної газети “Здоров’я України” (Тематичний номер «Онкологія, Гематологія, Хіміотерапія» № 3 (70) 2021 р.)¹⁸ АДТ залишається базисним методом лікування всіх форм РПЗ, починаючи з неметастатичного гормоночутливого, продовжується при появі метастазів і кастраційної рефрактерності та не відмінюється до летального результату при метастатичній кастраційно-резистентній фазі, як зазначає співробітник Національного інституту раку, к. мед. н. Войленко О.А.

В іншій статті медичної газети “Здоров’я України” (Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія» № 1 (62), 2020 р.)¹⁹ також зазначається, що АДТ є стандартом лікування при метастатичному РПЗ. Її метою є зниження концентрації тестостерону до рівня менш ніж 50 нг/дл. Значний біохімічний результат спостерігається майже у всіх пацієнтів, проте він транзиторний – медіана його тривалості становить 18 місяців до розвитку кастраційно-резистентної форми захворювання, що зумовлює потребу доповнення АДТ хіміотерапією чи препаратами з групи інгібіторів андрогенного сигналу.

Одним із найпоширеніших напрямів АДТ є застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), до яких відносяться гозерелін, трипторелін та лейпрорелін. Вибір заявником гозереліну як представника аналогів (агоністів) ЛГ-РГ в якості супутньої АДТ є прийнятним, оскільки трипторелін та лейпрорелін відсутні в Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я, затвердженому постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216.

Для проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування ЛЗ ензалутамід, абіратерон та кабазитаксел у дорослих пацієнтів з мКРРПЗ, заявником було здійснено пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

За даними досьє при проведенні пошукової стратегії порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування ЛЗ ензалутаміду, абіратерону та кабазитакселу для лікування мКРРПЗ дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел, не було знайдено прямих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень в зазначених базах даних.

За результатом проведення аналізу вторинних джерел інформації для виконання порівняльного аналізу заявником було відібрано мережевий метааналіз Chen et al., 2022²⁰, в якому розглядались підходи щодо проведення системної терапії ЛЗ ензалутамід, абіратерон, кабазитаксел та радій-223 для

¹⁸<https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkologiya/66382-androgendeprivatcjna-terapya-ulkuvann-hvorih-namstcevposhirenij-metastatic>

¹⁹<https://health-ua.com/article/50061-suchasna-gormonalna-tahmoterapya-primetastaticnomu-kastracijnorezistentnom>

²⁰ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.789319/full>

лікування пацієнтів з мКРРПЗ після неефективності застосування ХТ із застосуванням доцетакселу.

Протокол даного мережевого метааналізу (Chen et al., 2022) було розроблено згідно з інструкціями зі звітності для систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA) і зареєстровано в PROSPERO (CRD4202223040). Пошук публікацій здійснювався у бібліографічних базах даних, включаючи MEDLINE, EMBASE і Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень. Вичитка та відбір публікацій для включення у синтез проводився двома авторами метааналізу незалежно один від одного, розбіжності були узгоджені шляхом обговорення або за участю третього дослідника. У метааналіз були включені рандомізовані або когортні клінічні дослідження. Оцінку ризику систематичної помилки включених досліджень було проведено за 5 показниками згідно з Кокранівською структурою (публікація Sterne et al., 2019)²¹: процес рандомізації, відхилення від запланованих втручань, відсутність даних про результати, вимірювання результатів, вибір повідомлених результатів

Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність (OS), визначена як час від рандомізації до смерті з будь-якої причини. Вторинними кінцевими точками були виживаність без біохімічного прогресування (bPFS), визначене як час від рандомізації до підвищення рівня простат-специфічного антигену (PSA) або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що сталося раніше. Результатом безпеки була будь-яка серйозна побічна подія (SAE).

Непрямі порівняння були проведені на основі байєсівського методу згідно з рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) Сполученого Королівства (Shim et al., 2019²²).

В результаті пошуку серед 6 262 досліджень до мережевого метааналізу Chen et al., 2022 було відібрано 5 досліджень із загальною кількістю учасників 3 862 особи:

1. Scher et al., 2012²³ (дослідження AFFIRM) - результати порівняльної клінічної ефективності застосування ензалутаміду та плацебо.
2. de Bono et al., 2011²⁴ та Fizazi et al., 2012²⁵ (дослідження COU-AA-301, NCT00638690) - результати порівняльної клінічної ефективності застосування абіратерону та плацебо.
3. Sun et al., 2016²⁶ (дослідження NCT01695135) - результати порівняльної клінічної ефективності застосування абіратерону та плацебо.

²¹ <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.long>

²² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635665/>

²³ <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1207506>

²⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471149/>

²⁵ Fizazi, K., Scher, H. I., Molina, A., Logothetis, C. J., Chi, K. N., Jones, R. J., et al. (2012). Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 13 (10), 983–992.

²⁶ Sun, Y., Zou, Q., Sun, Z., Li, C., Du, C., Chen, Z., et al. (2016). Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Docetaxel Failure: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Bridging Study. *Int. J. Urol.* 23 (5), 404–411.

4. de Bono et al., 2010²⁷ (дослідження TROPIC) - результати порівняльної клінічної ефективності застосування кабазитакселу та мітоксантрону.

5. Parker et al., 2013²⁸ (дослідження ALSYMPCA) - результати клінічної ефективності застосування радіотерапії з радієм-223 та плацебо.

Незважаючи на знайдений та відібраний мережевий метааналіз Chen et al., 2022, заявником в дос'є було проаналізовано та представлено результати окремих досліджень, що були включені до даного метааналізу, а саме дослідження AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC. Що стосується результатів порівняння абіратерону та плацебо за даними публікації Sun et al., 2016, заявником вони не аналізувались через меншу кількість пацієнтів, які приймали участь в зазначеному дослідженні, в порівнянні з дослідженням COU-AA-301.

Загальна характеристика досліджень AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC, наведена в табл. 3.

Таблиця 3. Загальна характеристика досліджень AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC

Дослідження	Дизайн дослідження	Період проведення	Медіана спостереження	Інтервенції	Розмір вибірки
AFFIRM (Scher et al., 2012)	багатоцентрове подвійне сліпе РКД III фази	Вересень 2009 - листопад 2010	14,4 міс.	Ензалутамід проти плацебо	800 проти 399
COU-AA-301 (de Bono et al., 2011; Fizazi et al., 2012 - останній зріз даних)	багатоцентрове подвійне сліпе РКД III фази	Травень 2008 - липень 2009	20,2 міс.	Абіратерон+преднізон проти плацебо+преднізон	797 проти 398
TROPIC (de Bono et al., 2010)	багатоцентрове відкрите РКД III фази	Січень 2007 - жовтень 2008	12,8 міс.	Кабазитаксел+преднізон проти мітоксантрон+преднізон	378 проти 377

Основні характеристики пацієнтів у дослідженнях AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC наведені у таблиці 4.

Таблиця 4. Базові характеристики пацієнтів в дослідженнях AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC з мережевого метааналізу Chen et al., 2022

Характеристики	AFFIRM		COU-AA-301		TROPIC	
	Ензалутамід	Плацебо	Абіратерон	Плацебо	Кабазитаксел	Плацебо
Медіана віку (роки)	69	69	69	69	68	67
Медіана PSA	107,7	128,3	128,8	137,7	143,9	127,5

²⁷ de Bono J.S., Oudard S. et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147–54.

²⁸ Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O'Sullivan, J. M., Fosså, S. D., et al. (2013). Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N. Engl. J. Med. 369 (3), 213–223. doi:10.1056/NEJMoa1213755.

(нг/мл)						
Шкала Глісона < 8	50%	48%	49%	46%	ВД*	ВД
Шкала Глісона ≥ 8	50%	52%	51%	54%	ВД	ВД
Метастази в кістках	92%	92%	89%	90%	80%	87%
Метастази в легені	15%	15%	13%	11%	Вісцеральні: 25%	Вісцеральні: 25%
Метастази в печінці	12%	9%	11%	8%	-	-
ECOG < 2	91%	92%	90%	89%	93%	91%
ECOG ≥ 2	9%	8%	10%	11%	7%	9%

*ВД-відсутні дані

В досьє надані результати клінічної ефективності застосування ензалутаміду, абіратерону та кабазитакселу в порівнянні з плацебо за даними досліджень AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC, що представлені в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати клінічної ефективності досліджень AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC

Клінічна точка/Дослідження	AFFIRM ензалутамід vs плацебо	COU-AA-301 абіратерон+преднізон vs плацебо+преднізон	TROPIC кабазитаксел+ преднізон vs мітоксантрон+ преднізон
медіана OS	18,4 міс. vs 13,6 міс. HR 0,63 (95% CI: 0,53-0,75) p < 0,001	15,8 міс. vs 11,2 міс. HR 0,74 (95% CI: 0,64-0,86) p < 0,001	15,1 міс. vs 12,7 міс. HR 0,70 (95% CI: 0,59-0,83) p < 0,0001
медіана bPFS	8,3 міс. vs 2,9 міс. HR 0,40 (95% CI: 0,35-0,41) p < 0,001	5,6 міс. vs 3,6 міс. HR 0,66 (95% CI: 0,58-0,76) p < 0,0001	2,8 міс. vs 1,4 міс. HR 0,74 (95% CI: 0,64-0,86) p < 0,0001

В клінічному розділі досьє було зазначено, що до фармакоекономічного аналізу були включені кількісні показники порівняльної клінічної ефективності за даними мережевого метааналізу Chen et al., 2022:

- Результати bPFS:
 - HR 2,4; 95% CrI: 1,8–3,2 (ензалутамід vs абіратерон);
 - HR 0,33; 95% CrI: 0,25–0,44 (кабазитаксел vs ензалутамід).
- Результати OS:
 - HR 1,3; 95% CrI: 1,06–1,59 (ензалутамід vs абіратерон);
 - HR 0,83; 95% CrI: 0,65–1,06 (ензалутамід vs кабазитаксел).

В досьє зазначено, що оцінка методологічної якості метааналізу Chen et al., 2022 була проведена за системою оцінювання AMSTAR²⁹. За результатом проведеної оцінки було встановлено низьку методологічну якість метааналізу Chen et al., 2022.

Отже, за результатами проведеного аналізу клінічної ефективності застосування ензалутаміду порівняно з абіратероном та порівняно з

²⁹ https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

кабазитакселом у пацієнтів з мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел, на основі мережевого метааналізу Chen et al., 2022 заявником було встановлено вищу клінічну ефективність застосування ензалутаміду порівняно із абіратероном і кабазитакселом за показниками bPFS та OS.

Проте, варто зауважити, що результати представлені заявником з метааналізу Chen et al., 2022 не є коректними, оскільки показники HR 2,4 та 0,33 за оцінкою bPFS представлено для порівняння абіратерону з ензалутамідом та для порівняння ензалутаміду з кабазитакселом відповідно, а показник HR 1,3 за оцінкою OS представлено для абіратерону порівняно з ензалутамідом.

В той же час, слід відзначити, що фармакоекономічний аналіз заявником було проведено на основі кривих Каплана-Майєра з окремих досліджень AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC, а результати мережевого метааналізу Chen et al., 2022 застосовані не були.

Щодо профілю безпеки відповідно до даних досьє оцінка побічних реакцій (далі - ПР) застосування ензалутаміду в порівнянні з абіратероном та кабазитакселом у пацієнтів з мКРРПЗ була проведена на основі даних з публікацій Scher et al., 2012 (дослідження AFFIRM), Fizazi et al., 2012 (фінальний зріз даних дослідження COU-AA-301) та de Bono et al., 2010 (дослідження TROPIC), які входять до мережевого метааналізу Chen et al., 2022.

За даними досьє в дослідженні AFFIRM загальна частота ПР була подібною в обох групах, незважаючи на вдвічі більший період спостереження в групі ензалутаміду в порівнянні з групою плацебо. Пацієнти групи ензалутаміду мали нижчу частоту ПР ступеня 3 порівняно з групою плацебо (45,3 проти 53,1%). Медіана часу до появи першої ПР ступеня 3 в групі ензалутаміду становила 12,6 місяців порівняно з 4,2 місяців у групі плацебо. Відзначалась вища частота ПР всіх ступенів, а саме: втома, діарея, м'язово-скелетний та головний біль в групі ензалутаміду в порівнянні з групою плацебо. Порушення з боку серцево-судинної системи відзначались у 6% пацієнтів групи ензалутаміду і у 8% пацієнтів групи плацебо. Артеріальна гіпертензія спостерігалась у 6,6% пацієнтів групи ензалутаміду та у 3,3% хворих групи плацебо. ПР при застосуванні ензалутаміду в порівнянні з плацебо представлені в таблиці 6.

Таблиця 6. ПР ступеня ≥ 3 , які виникали із частотою $\geq 1\%$ при застосуванні ензалутаміду та плацебо у пацієнтів з мКРРПЗ за даними публікації Scher et al., 2012

Побічна реакція	Ензалутамід (N = 800)		Плацебо (N = 399)	
	Побічні реакції ступеня ≥ 3		Побічні реакції ступеня ≥ 3	
	n	%	n	%
Втома	50	6	29	7
Діарея	9	1	1	<1
Біль в опорно-руховому апараті	8	1	1	<1

Варто зауважити, що за даними дослідження AFFIRM при застосуванні ензалутаміду у 1% пацієнтів в досліджуваній групі та у 2% пацієнтів в групі порівняння спостерігались серцево-судинні розлади ступеня 3.

В досьє вказано, що за даними публікації Fizazi et al., 2012 (дослідження COU-AA-301) в групах лікування абіратерон + преднізон та плацебо + преднізон частка пацієнтів з ПР ступеня 3–4 і лабораторні відхилення залишались подібними у довгостроковому спостереженні порівняно з даними проміжного аналізу. Частота виникнення затримки рідини чи набряків була вищою у пацієнтів, які отримували абіратерон, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо. Через серйозні ПР або госпіталізацію 73 (9%) пацієнтів групи абіратерону і 28 (7%) хворих у групі плацебо були змушені перервати лікування. ПР при застосуванні абіратерону порівняно з плацебо наведено в таблиці 7.

Таблиця 7. ПР ступеня ≥ 3 , які виникали у пацієнтів з мКРРПЗ із частотою $\geq 1\%$ при застосуванні абіратерону + преднізон за даними публікації Fizazi et al., 2012

Побічна реакція	Абіратерон + преднізон (N = 797)		Плацебо + преднізон (N = 398)	
	n	%	n	%
Анемія	62	7,8	32	8
Тромбоцитопенія	11	1,4	2	0,5
Нейтропенія	9	1,1	1	0,3
Діарея	9	1,1	5	1,3
Втома	72	9	41	10
Астенія	26	3,3	8	2
Біль у спині	56	7	40	10
Нудота	17	2,1	11	2,8
Блювання	21	2,6	12	3
Гематурія	12	1,5	9	2,3
Біль у животі	18	2,3	8	2
Біль у кінцівках	24	3	20	5
Задишка	14	1,8	9	2,3
Закреп	10	1,3	4	1
Пірексія (гарячка)	3	0,4	5	1,3
Артралгія	40	5	17	4,3
Інфекції сечовидільної системи	12	1,5	3	0,8
Біль	7	0,9	8	2
Біль у кістках	51	6,4	31	7,8
Затримка рідини чи набряки	20	2,5	4	1
Гіпокаліємія	35	4,4	3	0,8
Серцеві розлади	41	5,1	9	2,3
Відхилення в показниках печінкових проб	30	3,8	14	3,5
Артеріальна гіпертензія	10	1,3	1	0,3

За даними публікації de Bono et al., 2010 (дослідження TROPIC) найпоширенішими ПР ступеня ≥ 3 при застосуванні кабазитакселу були порушення з боку системи крові: нейтропенія, лейкопенія та анемія. Найчастішою негематологічною ПР ступеня ≥ 3 була діарея. Загалом периферична нейропатія (всіх ступенів) була зареєстрована під час дослідження у 52 (14%) пацієнтів групи кабазитакселу та у 12 (3%) осіб у групі мітоксантрону. Периферичні набряки (всі ступені важкості) виникли у 18 (5%) пацієнтів, які отримували кабазитаксел. 9 пацієнтів (2%) групи мітоксантрону померли впродовж 30 днів після останньої інфузії ЛЗ. ПР при застосуванні кабазитакселу порівняно з мітоксантроном+преднізон наведено в таблиці 8.

Таблиця 8. ПР ступеня ≥ 3 , які виникали із частотою $\geq 1\%$ при застосуванні кабазитакселу та мітоксантрону у пацієнтів з мКРРПЗ за даними публікації de Bono et al., 2010

Побічна реакція	Кабазитаксел + преднізон (N = 378)		Мітоксантрон + преднізон (N = 377)	
	n	%	n	%
Гематологічні				
Нейтропенія	303	82	215	58
Фебрильна нейтропенія	28	8	5	1
Лейкопенія	253	68	157	42
Анемія	39	11	18	5
Тромбоцитопенія	15	4	6	2
Негематологічні				
Діарея	23	6	1	<1
Втома	18	5	11	3
Астенія	17	5	9	2
Біль у спині	14	4	11	3
Нудота	7	2	1	<1
Блювання	7	2	0	0
Гематурія	7	2	2	1
Біль у животі	7	2	0	0
Біль у кінцівках	6	2	4	1
Задишка	5	1	3	1
Закреп	4	1	2	1
Пірексія	4	1	1	<1
Артралгія	4	1	4	1
Інфекції сечовидільної системи	4	1	3	1
Біль	4	1	7	2
Біль у кістках	3	1	9	2

Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії абіратероном та ензалутамідом з досьє представлені в таблиці 9. Для розрахунку RR і HR заявником було використано онлайн калькулятор³⁰.

Таблиця 9. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії абіратероном та ензалутамідом

Показник	Абіратерон (N = 791) n (%)	Ензалутамід (N = 800) n (%)	RR (95% CI)	HR (95% CI)
Загальна кількість ПР*	766 (96,84)	784 (98)	0,988 (0,972–1,004)	1,2 (від –0,4 до 2,8)
Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)**	365 (46,14)	319 (39,88)	1,157 (1,033–1,296)	–15,7 (від –29,59 до – 3,3)
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР***	0	0	0	0
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	НД	НД	НД	НД
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	НД	НД	НД	НД

*Інформація з джерела *ClinicalTrials.gov*: при лікуванні абіратероном (NCT00638690, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00638690>), при лікуванні ензалутамідом (NCT00974311, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00974311>), табл. «Other (Not Including Serious) Adverse Events».

**Інформація з джерела *ClinicalTrials.gov*: при лікуванні абіратероном (NCT00638690, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00638690>), при лікуванні ензалутамідом (NCT00974311, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00974311>), табл. «Serious Adverse Events».

***Інформація з джерела *ClinicalTrials.gov*. Табл. «All-Cause Mortality».
НД - недостатні дані.

Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії кабазитакселом і ензалутамідом з досьє представлені в таблиці 10.

Таблиця 10. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії кабазитакселом і ензалутамідом

Показник	Кабазитаксел (N = 378) n (%)	Ензалутамід (N=800) n (%)	RR (95% CI)	HR (95% CI)
Загальна кількість ПР*	323 (87,06)	784 (98)	0,872 (0,835–0,91)	12,8 (9–16,5)

³⁰ <https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)**	77 (20,75)	319 (39,88)	0,511 (0,411–0,634)	48,9 (36,6–58,9)
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР***	0	0	0	0
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	НД	НД	НД	НД
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	НД	НД	НД	НД

*Інформація з джерела ClinicalTrials.gov: при лікуванні кабазитакоселом (NCT00417079, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00417079>), при лікуванні ензалутамідом (NCT00974311, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00974311>), табл. «Other (Not Including Serious) Adverse Events».

**Інформація з джерела ClinicalTrials.gov: при лікуванні кабазитакоселом (NCT00417079, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00417079>), при лікуванні ензалутамідом (NCT00974311, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00974311>), табл. «Serious Adverse Events».

***Інформація з джерела ClinicalTrials.gov, табл. «All-Cause Mortality».

НД - недоступні дані.

В досьє зазначено, що було проведено аналіз періодичного звіту про оцінку переваг і ризику застосування ензалутаміду (PSUR, 31.08.2017–30.08.2020). У звіті зазначається, що ензалутамід у формі капсул схвалений в 110 країнах і продається в ЄС і США. За даними дослідження не було отримано нових важливих сигналів щодо загального профілю користі та ризику застосування ензалутаміду. Співвідношення користь/ризик для ензалутаміду вважається сприятливим.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія з метою виявлення та аналізу останніх доступних і релевантних даних клінічної ефективності та безпеки застосування ензалутаміду в порівнянні з абіратероном та кабазитакоселом для лікування дорослих пацієнтів із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел, відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень застосування ензалутаміду для досліджуваної нозології порівняно з абіратероном та кабазитакоселом, у базах даних PubMed і Cochrane Library не було знайдено публікацій, які б відповідали заявленому PICO в досьє. Таким чином, представлений в досьє мережевий метааналіз Chen et al., 2022 є релевантним для аналізу результатів клінічної ефективності застосування ензалутаміду порівняно з абіратероном та порівняно з кабазитакоселом, враховуючи відсутність прямих порівнянь зазначених технологій.

Уповноважений орган проаналізував представлений в досьє мережевий метааналіз Chen et al., 2022 та зазначає наступне.

Метою даного метаналізу було порівняти клінічну ефективність та безпеку системних терапій у пацієнтів мКРРПЗ після прогресуванні на фоні

доцетакселу порівняно з найкращою підтримуючою терапією або іншими активними лікарськими засобами.

До мережевого метааналізу *Chen et al., 2022* були включені дослідження *AFFIRM* (ензалутамід vs плацебо), *COU-AA-301* (абіратерон+преднізон vs плацебо+преднізон), *Sun et al., 2016 (NCT01695135)*, абіратерон+преднізон vs плацебо+преднізон), *TROPIC* (кабазитаксел+преднізон vs мітоксантирон+преднізон) та *ALSYMPCA* (радій-223 vs плацебо). Всі включені дослідження були багатоцентровими РКД фази III. Середній розмір вибірки становив 755 пацієнтів (діапазон: 214–1199). Середня тривалість спостереження становила 13,7 міс. (діапазон: 12,8–20,8). Варто зауважити, що в дослідженнях *AFFIRM* та *ALSYMPCA* прийом преднізону, в якості найкращої підтримуючої терапії був не обов'язковим.

Для визначення загального HR для оцінки OS та відповідних 95% довірчих інтервалів (CrIs) були використані HR з окремих досліджень. Для оцінки результатів безпеки частоту серйозних ПР у кожній групі лікування використовували для оцінки загального співвідношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами. Вірогідність ранжування лікування оцінювалася за допомогою статистичного показника *SUCRA*, який змінюється від 0 до 1, де оцінка 1 є кращою.

За даними публікації *Chen et al., 2022* загальний ризик систематичної помилки був низьким у дослідженнях *COU-AA-301*, *Sun et al., 2016 (NCT01695135)* та *AFFIRM*. В дослідженні *TROPIC* занепокоєння щодо оцінки відхилення від запланованого втручання та вимірювання результатів були наявні за рахунок відкритого дизайну дослідження. В дослідженні *ALSYMPCA* були наявні деякі застереження щодо виникнення ризику упередженості через вимірювання результатів та вибір повідомлених результатів, оскільки протокол було затверджено після проміжного аналізу, а для аналізу були доступні відкриті дані.

Аналіз результатів було проведено за участю дорослих чоловіків з мКРППЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел. Базові характеристики пацієнтів в дослідженнях мали деякі відмінності:

- за показником медіани PSA;
- за наявністю вісцеральних метастазів у пацієнтів (наявна інформація щодо вісцеральних метастазів лише в дослідженні *TROPIC*);
- за наявністю метастазів в печінці та легенях (включення пацієнтів лише із метастазами в кістках в дослідженні *ALSYMPCA*).

Дані щодо оцінки bPFS у пацієнтів в дослідженні *ALSYMPCA* (радій-223 vs плацебо) були недоступні, тому дане дослідження було виключено з аналізу bPFS.

За результатами bPFS встановлено клінічну перевагу зі статистично значущою різницею при застосуванні ензалутаміду порівняно з абіратероном (HR 0,42; 95% CrI: 0,32–0,55) та ензалутаміду порівняно з кабазитакселем (HR 0,33; 95% CrI 0,25–0,44).

Результат клінічної ефективності застосування ензалутаміду в порівнянні з абіратероном щодо оцінки OS у публікації не представлено. Проте за даними мережевого метаналізу показник HR щодо OS при застосуванні абіратерону порівняно з ензалутаміду становив 1,30 (95% CrI 1,06-1,59), що свідчить про клінічну перевагу застосування ензалутаміду порівняно з абіратероном зі статистично значущою різницею. Щодо порівняльної клінічної ефективності ензалутаміду та кабазитакселу встановлено клінічну перевагу ензалутаміду щодо OS без статистично значущої різниці (HR 0,83 95% CrI 0,65-1,06).

Субгруповий аналіз за показником загальної виживаності проводили відповідно до базових характеристик пацієнтів, включаючи вік, оцінку функціонального статусу ECOG та наявність вісцеральних метастазів.

Пацієнти з не вісцеральними метастазами або функціональним статусом ECOG <2 мали більшу перевагу від лікування. на противагу цьому жодне з лікування (ензалутамід, абіратерон, кабазитаксел) не продемонстрували суттєвого покращення у виживаності порівняно з найкращою підтримуючою терапією у пацієнтів з вісцеральними метастазами або високим функціональним статусом ECOG. У пацієнтів молодше 65 років (SUCRA: ензалутамід 0,85; абіратерон 0,71; кабазитаксел 0,42), без вісцеральних метастазів (SUCRA: ензалутамід 0,96; абіратерон 0,55; радій-223 – 0,50) та функціональним статусом ECOG <2 (SUCRA: ензалутамід 0,90; абіратерон 0,44; кабазитаксел 0,68) ензалутамід асоціювався з найвищою ймовірністю бути найкращим лікуванням за ранжуванням SUCRA. Тим не менш, у пацієнтів старше 65 років кабазитаксел мав найвищу ймовірність бути найкращим лікуванням за ранжуванням SUCRA (SUCRA: кабазитаксел 0,82, ензалутамід 0,79; абіратерон 0,39).

Ризик виникнення серйозних ПР при застосуванні ЛЗ ензалутамід, абіратерон, кабазитаксел представлено в таблиці 11.

Таблиця 11. Ризик виникнення серйозних ПР при застосуванні ЛЗ ензалутамід, абіратерон, кабазитаксел

Показник/ЛЗ	Ензалутамід	Абіратерон	Кабазитаксел
OR, 95% CrI	0,80 (0,28–2,29)	0,94 (0,39–2,27)	2,50 (0,84–7,44)
SUCRA	0,65	0,52	0,04

Відповідно до даних мережевого метааналізу Chen et al., 2022 при застосуванні ензалутаміду ризик виникнення серйозних ПР найменший порівняно з абіратероном та кабазитакселом. Застосування кабазитакселу пов'язано з високим ризиком виникнення серйозних ПР.

Уповноваженим органом було проведено оцінку якості метааналізу Chen et al., 2022 за допомогою інструменту AMSTAR 2. За результатом проведеної оцінки було встановлено низьку методологічну якість дослідження.

Отже, за даними мережевого метааналізу Chen et al., 2022 було встановлено клінічну перевагу застосування ензалутаміду при лікуванні

дорослих чоловіків з мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел, в порівнянні з абіратероном за оцінкою bPFS та OS; за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності ензалутаміду та кабазетакселу встановлено клінічну перевагу ензалутаміду щодо bPFS (HR 0,33; 95% CrI 0,25-0,44) зі статистично значущою різницею та щодо OS без статистично значущої різниці (HR 0,83 95% CrI 0,65-1,06). Варто зауважити, що клінічна гетерогенність базових характеристик пацієнтів з мКРРПЗ, відмінності щодо застосування найкращої підтримуючої терапії, а також відсутність даних щодо лікарських засобів, що застосовувались в якості АДТ можуть впливати на результати клінічної ефективності досліджуваного ЛЗ.

В той же час, незважаючи на те, що заявником було знайдено мережевий метааналіз Chen et al., 2022, до фармакоекономічного аналізу були включені дані з окремих досліджень AFFIRM (ензалутамід vs плацебо), COU-AA-301 (абіратерон+преднізон vs плацебо+преднізон) та TROPIC (кабазитаксел+преднізон vs мітоксандрон+преднізон).

Аналіз профілю безпеки заявленого лікарського засобу та компараторів заявником представлено відповідно до даних публікацій Scher et al., 2012 (дослідження AFFIRM), Fizazi et al., 2012 (фінальний зріз даних дослідження COU-AA-301) та de Bono et al., 2010 (дослідження TROPIC), які входять до мережевого метааналізу Chen et al., 2022. Найпоширенішими ПР в групі ензалутаміду були втома, діарея, м'язово-скелетний, головний біль та артеріальна гіпертензія. За даними дослідження COU-AA-301 в групі абіратерону виникали такі ПР як анемія, втома, біль у спині, біль у кістках, та серцеві розлади. В дослідженні TROPIC при застосуванні кабазитакселу спостерігались нейтропенія, лейкопенія, анемія та діарея. Варто зауважити, що найкраща підтримуюча терапія була відмінною в зазначених дослідженнях.

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію щодо безпеки застосування досліджуваного ЛЗ. На основі оприлюдненого протоколу засідання Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) про оцінку регулярно оновлюваних звітів з безпеки для ЛЗ, що містять ензалутамід (enzalutamide), було прийнято рішення про необхідність оновлення інструкції для медичного застосування, а саме про обґрунтовано можливу наявність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ензалутаміду (enzalutamide) та тяжкими шкірними побічними реакціями і підвищенням рівня печінкових ферментів³¹. Співвідношення користь/ризик лікарських засобів, що містять ензалутамід (enzalutamide) залишається незмінним за умови внесення запропонованих змін до інструкції для медичного застосування.

З метою залученості пацієнтів та/або осіб, які доглядають за пацієнтами із мКРРПЗ, уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Благодійного фонду "Пацієнти України" та отримано результати опитування від громадської організації "Афіна. Жінки проти раку". За результатами

³¹<https://www.dec.gov.ua/materials/zminy-informacziyi-z-bezpeky-likarskyh-zasobiv-shho-mistyat-enzalutamid-enzalutamide-za-rezultatamy-zasidannya-komitetu-z-oczinky-ryzykiv-u-farmakonaglyadi-prac-vid-08-11-kvitnya-2024-r/>

опитування пацієнтів було встановлено, що в Україні РПЗ рідко діагностується на I стадії (1%), а пацієнти звертаються за медичною допомогою на етапі появи симптомів. Стан пацієнта значно погіршується після застосування ХТ (виникає біль, дискомфорт, тривога, депресія), також знижується можливість самообслуговування та звичайна діяльність (робота, навчання, сімейне та соціальне життя). При лікуванні мКРРПЗ рівень витрат пацієнтів є значним. Пацієнтами з мКРРПЗ було наголошено про недоступність сучасних методів діагностики та лікування в Україні. Витрати на лікування значно зростають при прогресуванні захворювання, а наявні методи лікування частково відповідають потребам пацієнтів. За підсумками опитування пацієнтів з мКРРПЗ було зазначено, що розширення переліку державних закупівель сучасними технологіями дозволить продовжити тривалість життя пацієнтів зі збереженням її якості.

ЛЗ ензалутамід включений до розділу 8 “Імуномодулятори та протипухлинні засоби”, підрозділу 8.2.4 “Гормони та антигормони” Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 23 видання 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines) за показанням лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози в якості терапевтичної альтернативи ЛЗ абіратерон³².

ЛЗ ензалутамід не включений до чинного 16 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)³³.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Стандарт медичної допомоги “Рак передміхурової залози”³⁴.

В стандарті медичної допомоги “Рак передміхурової залози”, який затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22 червня 2023 року № 1144, для пацієнтів з мКРРПЗ і прогресуванням після ХТ доцетакселом рекомендовано застосування додаткових варіантів лікування, які продовжують життя, зокрема абіратерон, кабазитаксел, ензалутамід і олапариб у випадку змін репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації в якості системного лікування кастраційно-резистентного захворювання.

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування мКРРПЗ у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел, що представлені у досьє:

1. Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN): Рак передміхурової залози, версія (National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines, 3.2023))³⁵

При проведенні додаткового пошуку уповноваженим органом було знайдено оновлену версію 3.2024 від 8 березня 2024 року³⁶.

³² <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

³³ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

³⁴ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/47410-dn_1141_22062023_dod.pdf

³⁵ National Comprehensive Cancer Network, (NCCN Guidelines), 3.2023

³⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

Переважаючими схемами лікування хворих на мКРППЗ після застосування доцетакселу є абіратерон (категорія I); кабазитаксел; ензалутамід (категорія I).

2. Рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування раку передміхурової залози, 2020 р. (The European Society for Medical Oncology (ESMO) Prostate Cancer Treatment Guideline, 2020)³⁷

Рекомендовано застосування абіратерону, ензалутаміду і кабазитакселу хворим на мКРППЗ із рецидивом після застосування доцетакселу.

3. Рекомендації EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG щодо лікування раку передміхурової залози. Частина II — Оновлення 2020: Лікування рецидиву та метастатичного раку передміхурової залози, 2020 (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer, 2020)

При проведенні додаткового пошуку уповноваженим органом було знайдено оновлену версію 2024 року³⁸.

Пацієнтам із мКРППЗ та прогресуванням після доцетакселу рекомендовано застосовувати додаткові варіанти лікування, які продовжують життя, включаючи абіратерон, кабазитаксел, ензалутамід, радій-223 та олапариб у разі змін гомологічної рекомбінаційної репарації ДНК (Сила рекомендації: Сильна).

Рекомендовано застосовувати абіратерон або ензалутамід пацієнтам, які раніше отримували одну або дві лінії ХТ (Сила рекомендації: Сильна).

4. Настанова Канадської урологічної асоціації (CUA) та Канадської уроонкологічної групи (CUOG) 2019 р.: Лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (CRPC) (2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC))³⁹

При проведенні додаткового пошуку уповноваженим органом було знайдено оновлену версію 2022 року⁴⁰.

Після застосування доцетакселу рекомендовано застосування ензалутаміду 160 мг на добу пацієнтам, у яких відбулось прогресування захворювання під час або після ХТ на основі доцетакселу (рівень 1, сильна рекомендація).

5. Керівництво Американської урологічної асоціації щодо лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, 2018 р.

³⁷ The European Society for Medical Oncology (ESMO) Prostate Cancer Treatment Guideline, 2020
[https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(2020\)2939898-7](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2020)2939898-7)

³⁸ https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf

³⁹ 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC).

⁴⁰ <https://www.cua.org/system/files/Guideline-Files/8161.pdf>

(American Urological Association Castration-Resistant Prostate Cancer Guideline, 2018)⁴¹

Пацієнтам з мКРРПЗ з високим функціональним статусом ECOG, які попередньо отримували доцетаксел, рекомендовано застосування абіратерону + преднізон, кабазитакселу або ензалутаміду. У випадку, коли пацієнт попередньо отримував абіратерон + преднізон до застосування доцетакселу, призначається кабазитаксел або ензалутамід (Рівень доказовості - Ступінь А [абіратерон + преднізон і ензалутамід] / В [кабазитаксел]).

Для пацієнтів з мКРРПЗ з низьким функціональним статусом ECOG, які попередньо отримували доцетаксел, рекомендовано застосування паліативної терапії; альтернативно: абіратерон + преднізон, ензалутамід, кетоконазол + стероїди або радіонуклідна терапія.

Застосування ензалутаміду також рекомендовано для пацієнтів з мКРРПЗ, які попередньо не отримували доцетаксел (пацієнти без наявності симптомів або з мінімальними проявами симптомів; при наявності симптомів: для пацієнтів з високим та низьким функціональним статусом ECOG).

Отже, ЛЗ ензалутамід рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел, а також є опцією лікування для пацієнтів, які попередньо не отримували доцетаксел.

Уповноваженим органом було додатково знайдено інформацію Європейського товариства з медичної онкології щодо наявності клінічної ефективності застосування ЛЗ ензалутамід. За шкалою величини клінічної користі Європейського товариства з медичної онкології (ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale) ЛЗ ензалутамід для лікування дорослих пацієнтів з мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел за даними дослідження AFFIRM фази III (NCT00974311) отримав оцінку 4 бали (суттєва користь), а також наявні результати щодо покращення показників якості життя (дані станом на 10.08.2023)⁴².

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Ефективність витрат ензалутаміду в досьє була оцінена із застосуванням методів «витрати-ефективність» (cost-effectiveness) та «витрати-користь» (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування ензалутаміду порівняно з абіратероном та кабазитакселом. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу «витрати-ефективність» був зумовлений визначеною на етапі клінічного аналізу різницею за показниками загальної

⁴¹ GUI-18-3931 CRPC Update.pdf <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2018.07.090>

⁴² https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=Enzalutamide

виживаності та виживаності без прогресування при застосуванні ензалутаміду порівняно з абіратероном та кабазитакселом для лікування хворих на мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел за даними метааналізу *Chen et al., 2022*⁴³. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу «витрати-користь» як окремий вид аналізу «витрати-ефективність» обґрунтований різницею в показниках корисності в станах здоров'я «без прогресування» та «прогресування», визначеною на етапі аналізу опублікованих даних щодо вимірювання якості життя пацієнтів із мКРРПЗ.

Фармакоекономічні розрахунки методом «витрати-ефективність» та «витрати-користь» базуються на моделі Маркова з 7-денними циклами та часовим горизонтом тривалістю 15 років. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Розроблена заявником модель Маркова дозволяє прогнозувати розвиток хвороби у трьох взаємовиключних станах: «без прогресування», «прогресування» і «смерть». Стан «без прогресування» в моделі Маркова визначався як час від початку руху в моделі до прогресування захворювання або смерті. Після того, як пацієнт перейшов до стану «прогресування», він не може повернутись до стану «без прогресування». Стан «прогресування» був визначений як час від прогресування захворювання до настання смерті. Після прогресування захворювання пацієнт може залишитись в тому ж стані здоров'я або перейти у стан «смерть». Перебування пацієнта в стані «прогресування» передбачає наступну лінію терапії мКРРПЗ, тобто паліативну медичну допомогу. Після того, як пацієнт перейшов у стан «смерть», він залишається у ньому до кінця моделювання. У категорію «смерть» включені всі пацієнти, які померли як унаслідок прогресування мКРРПЗ, так і через інші причини.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 12.

Таблиця 12. Результати фармакоекономічного аналізу ензалутаміду із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: ензалутамід. Компаратори: 1) абіратерон; 2) кабазитаксел. Як оцінювана технологія, так і компаратори застосовуються на додаток до АДТ (гозереліну) як базисного методу лікування всіх форм РПЗ.

⁴³Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, He B, Dai J, Wang Z, Wang Z, Liang J, Zhu X, Shen P, Zeng H, Sun G. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Jan 18;12:789319. doi: 10.3389/fphar.2021.789319.

		Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі чоловіки із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел. Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника. Часовий горизонт моделювання становить 15 років. Середній вік пацієнта в моделі був прийнятий за 70 років (розраховано за даними Форми № 7 «Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення» Центру громадського здоров'я МОЗ України у 2022 році). Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: для проведення моделювання заявником були використані криві Каплана-Мейєра щодо загальної виживаності і виживаності без прогресування для ензалутаміду порівняно з плацебо у хворих на мКРРПЗ з дослідження AFFIRM (Scher et al., 2012⁴⁴), для абіратерону порівняно з плацебо - із дослідження COU-AA-301 (Fizazi et al., 2012⁴⁵), а для кабазитакселу порівняно з мітоксантроном - із дослідження TROPIC (de Bono et al., 2010⁴⁶). Дані щодо безпеки: побічні реакції ступеня ≥ 3, які виникали із частотою $\geq 1\%$ при застосуванні ензалутаміду отримано з дослідження AFFIRM (Scher et al., 2012⁴⁷), для абіратерону - із дослідження COU-AA-301 (Fizazi et al., 2012⁴⁸), а для кабазитакселу - із дослідження TROPIC (de Bono et al., 2010⁴⁹). Дані щодо корисності та зменшення корисності: Barqawi et al., 2019⁵⁰. За результатами економічної оцінки у межах 15-річного часового горизонту було отримано результат: • 2,20 LYG для ензалутаміду, 1,61 LYG для абіратерону та 1,61 LYG для кабазитакселу; • 1,04 QALY для ензалутаміду, 0,74 QALY для абіратерону та 0,67 QALY для кабазитакселу. Отже, ензалутамід у межах 15-річного часового горизонту забезпечує з дисконтуванням додаткові 0,59 LYG та 0,30 QALY

⁴⁴ Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27; 367 (13): 1187–97.

⁴⁵ Fizazi K., Scher, H. I., Molina, A., Logothetis, C. J., Chi, K. N., Jones, R. J., et al. (2012). Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. Lancet Oncol. 13 (10), 983–992.

⁴⁶ de Bono J.S., Oudard S. et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147–54

⁴⁷ Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27; 367 (13): 1187–97.

⁴⁸ Fizazi K., Scher, H. I., Molina, A., Logothetis, C. J., Chi, K. N., Jones, R. J., et al. (2012). Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. Lancet Oncol. 13 (10), 983–992.

⁴⁹ de Bono J.S., Oudard S. et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147–54

⁵⁰ Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. J Med Econ. 2019 Nov;22(11):1202-1209. doi: 10.1080/13696998.2019.1661581

		порівняно з абіратероном та додаткові 0,59 LYG та 0,37 QALY порівняно з кабазитакселом для дорослих чоловіків із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на лікарські засоби; • витрати на медичні вироби; • витрати на премедикацію та медичні послуги; • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; • витрати на лікування побічних реакцій. Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби в Україні ціна ензалутаміду становить 91 221,42 грн за упаковку капсул по 40 мг №112 (наказ МОЗ України від 24.12.2020 № 2991). Конфіденційна ціна, запропонована заявником (капсули по 40 мг №112) становить [REDACTED] грн. Для проведення фармакоекономічних розрахунків базова ціна абіратерону була визначена на основі середньої ціни на ЛЗ абіратерон (АБІРОН) в межах закупівель ДП «Медичні закупівлі України» на електронній платформі публічних закупівель Prozorro, яка становить 41,24 грн за 1 таблетку 250 мг. Для проведення фармакоекономічних розрахунків базова ціна кабазитакселу була визначена на основі середньої ціни на ЛЗ кабазитаксел (КАБАЗИТАКСЕЛ АККОРД) в межах закупівель ДП «Медичні закупівлі України» на електронній платформі публічних закупівель Prozorro, яка становить 3 762,91 грн за 1 флакон 60 мг/3 мл. Витрати на лікарський засіб ензалутамід розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції. Витрати на рік застосування ензалутаміду становлять [REDACTED] грн, на рік лікування абіратероном – [REDACTED] грн, а на рік лікування кабазитакселом – [REDACTED] грн. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію (ензалутамід) на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (абіратерон) на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (кабазитаксел) на горизонт моделювання 15 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Різниця витрат порівняно з абіратероном: [REDACTED] грн. Різниця витрат порівняно з кабазитакселом: [REDACTED] грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: 1) порівняно з абіратероном: • [REDACTED] грн/LYG, • [REDACTED] грн/QALY.

		2) порівняно з кабазитакселом: • ████████ грн/LYG, • ████████ грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості за ключовими параметрами, що характеризуються певною невизначеністю. В рамках однофакторного аналізу чутливості було досліджено вплив на ICER зміни таких вхідних параметрів як: площа поверхні тіла, ціна преднізолону, вартість діагностики, вартість медичних виробів, показники корисності та зменшення корисності, вартість премедикації, вартість паліативної терапії, вартість медичних послуг, ймовірність виникнення побічних реакцій, горизонт дослідження (± 5 років), ціна гозереліну, ставка дисконтування, ціна кабазитакселу, ціна ензалутаміду, зміна показників ймовірностей переходів між станами моделі Маркова в межах ± 20 % від базових значень. За результатами розрахунків заявника встановлено, що: • при порівнянні з абіратероном показник ICER/QALY змінюється від ████████ до ████████ грн/QALY; найбільший вплив на ICER має ймовірність загальної виживаності при застосуванні абіратерону та ензалутаміду, ціна ензалутаміду; • при порівнянні з кабазитакселом показник ICER/QALY змінюється від ████████ до ████████ грн/QALY; найбільший вплив на ICER має ймовірність загальної виживаності при застосуванні кабазитакселу та ензалутаміду, ціна ензалутаміду. За результатами однофакторного аналізу чутливості заявник робить висновок про стійкість фармакоекономічних розрахунків до зміни ключових параметрів моделі та витратно-ефективний статус (але поза межами ймовірного порогу платоспроможності в Україні) технології застосування ензалутаміду порівняно із абіратероном і кабазитакселом при лікуванні мКРРПЗ у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел. <i>Зауважуємо, що відповідно до отриманих заявником результатів однофакторного аналізу чутливості ензалутамід порівняно з абіратероном та кабазитакселом є більш ефективною та дорожчою технологією, проте не є витратно-ефективною технологією, оскільки значення ICER/QALY перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні є неефективними.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: 1. Оскільки у фармакоекономічному аналізі були оцінені побічні реакції ступеня важкості ≥ 3, було зроблене припущення, що такі побічні реакції потребують стаціонарного лікування. При цьому для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта.

	аналізу ефективності витрат	2. Ймовірність переходу зі стану «без прогресування» у стан «прогресування» визначається як різниця між одиницею та сумою ймовірностей переходу в інші стани. 3. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги. 4. Ймовірності переходів змінюються впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає кривим Каплана-Мейєра та результатам математичного моделювання. 5. Вікові коефіцієнти смертності в Україні для певної вікової когорти були використані як референтні значення для показників загальної смертності з результатів клінічних досліджень. 6. В умовах відсутності локальних даних щодо якості життя пацієнтів із мКРРПЗ показники корисності для станів здоров'я були запозичені з доступних опублікованих досліджень. 7. Через зменшення толерантності до глюкози при застосуванні гозереліну необхідний контроль рівня глюкози у крові. Оскільки в інструкції не описана необхідна частота, з якою пацієнт має проходити це обстеження, для проведення розрахунків було припущено, що контроль відбувається під час планового огляду 1 раз на 3 місяці. Обмеження дослідження: 1. Офіційних даних щодо вікового розподілу та кількості хворих на мКРРПЗ в Україні немає. Середній вік пацієнтів для моделювання був визначений на основі даних вікового розподілу усіх пацієнтів з раком передміхурової залози. 2. Порівняльна клінічна ефективність ензалутаміду, абіратерону і кабазитакселу ґрунтувалась на непрямому порівнянні, перш за все на основі мережевого метааналізу <i>Chen et al., 2022</i>, при цьому математичне моделювання та визначення ймовірностей переходів для моделі Маркова було проведене на основі кривих Каплана-Мейєра щодо загальної виживаності і виживаності без прогресування з різних клінічних досліджень, присвячених ефективності застосування ензалутаміду, абіратерону та кабазитакселу, що відповідає методу наївного порівняння. 3. Результати дослідження AFFIRM (вперше опубліковані у 2012 році) з подовженим періодом спостереження за пацієнтами, зокрема щодо показників загальної виживаності і виживаності без прогресування, опубліковані не були, що створює певну сферу невизначеності щодо показників ефективності застосування ензалутаміду в довшому часовому горизонті. 4. В умовах відсутності інших надійних даних щодо якості життя пацієнтів із мКРРПЗ при застосуванні ензалутаміду, абіратерону і кабазитакселу показники корисності для станів моделі були запозичені із опублікованих економічних досліджень, проведених для інших країн.
--	-----------------------------	--

Отже, за розрахунками заявника застосування ензалутаміду забезпечує додаткові 0,59 LYG та 0,30 QALY порівняно з абіратероном та додаткові 0,59 LYG та 0,37 QALY порівняно з кабазитакселом для дорослих чоловіків із

мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн порівняно з абіратероном та [REDACTED] грн порівняно з кабазитакселом протягом 15-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ензалутаміду становить [REDACTED] грн на один додатково набутий LYG і [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY порівняно з абіратероном та [REDACTED] грн/LYG і [REDACTED] грн/QALY порівняно з кабазитакселом. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Розрахований показник ICER/QALY для ензалутаміду порівняно із абіратероном перевищує у [REDACTED] разів поріг ефективних витрат і становить [REDACTED] × ВВП на душу населення. Розрахований показник ICER/QALY для ензалутаміду порівняно із кабазитакселом перевищує у [REDACTED] рази поріг ефективних витрат і становить [REDACTED] × ВВП на душу населення.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁵¹.

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

1. Серед обмежень фармакоекономічного аналізу заявником було зазначено, що порівняльна клінічна ефективність ензалутаміду, абіратерону і кабазитакселу ґрунтувалась на непрямому порівнянні, перш за все на основі мережевого метааналізу Chen et al., 2022⁵², при цьому математичне моделювання та визначення ймовірностей переходів для моделі Маркова було проведене на основі кривих Каплана-Мейєра щодо загальної виживаності і виживаності без прогресування з різних клінічних досліджень, присвячених ефективності застосування ензалутаміду, абіратерону та кабазитакселу, що відповідає методу наївного порівняння. Крім того, заявник зазначає, що на етапі математичного моделювання для екстраполяції загальної виживаності та виживаності без прогресування (як показників часу до події (time-to-event)) для визначення ймовірностей переходів був використаний параметричний підхід на основі кривих Каплана-Мейєра з різних досліджень, а також вказує, що такий підхід в посібнику NICE для проведення ОМТ “NICE health technology evaluations: the manual”⁵³ визнається прийнятним.

Звертаємо увагу, що у посібнику “NICE health technology evaluations: the manual” зазначено, що порівнювати результати окремих груп лікування з різних

⁵¹ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

⁵² Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, He B, Dai J, Wang Z, Wang Z, Liang J, Zhu X, Shen P, Zeng H, Sun G. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Jan 18;12:789319. doi: 10.3389/fphar.2021.789319.

⁵³ www.nice.org.uk/process/pmg36

рандомізованих клінічних досліджень є неприйнятним; якщо представлено цей тип порівняння, дані мають розглядатися як обсерваційні за своєю природою та пов'язані з підвищеною невизначеністю. Крім того, у посібнику вказано, що аналіз може бути обмежений наративним оглядом, який критично оцінює окремі дослідження тільки у разі якщо недостатньо релевантних даних для включення їх в попарний або мережевий метааналіз; за цих обставин слід бути особливо обережними, інтерпретуючи результати та роблячи висновки щодо порівняльної клінічної ефективності медичних технологій, про що було зазначено заявнику під час проведення експертизи уповноваженим органом.

Проте заявник стверджує, що неприйнятність проведення наївного порівняння, про яку зазначено в посібнику NICE, стосується клінічного розділу, зокрема, п. 3.4 «Синтез доказів», пп. «Непряме порівняння та мережевий метааналіз» (*Indirect comparisons and network meta-analyses*), а не розділу, присвяченого методам моделювання (4.6 *Modelling methods*) та зауважує, що в межах порівняльного клінічного аналізу в досьє непряме порівняння та мережевий метааналіз самостійно не проводились, а оцінювався опублікований метааналіз *Chen et al., 2022*, в якому не застосовувався метод наївного непрямого порівняння. Проте, варто зазначити, що процеси та методи представлені в посібнику NICE послідовно, тобто рекомендації представлені у п. 3.4 «Синтез доказів» стосуються і п. 4.6 «Методи моделювання», оскільки синтез доказів щодо ефектів лікування надалі має бути використаний у фармакоекономічному аналізі, який має бути послідовним з аналізом розв'язання проблеми, аналізом ефективності та безпеки.

Додатково заявником у якості аргументу невикористання метааналізу *Chen et al., 2022*, зазначено, що на етапі математичного моделювання припущення про пропорційні ризики (англ. *proportional hazard model*) в рамках різних клінічних досліджень не було підтверджене та не є клінічно вірогідним під час екстраполяції, що відхиляє можливість використання одного незмінного показника HR для апроксимації кривих загальної виживаності та виживаності без прогресування впродовж позитивного часового горизонту. Варто зазначити, що у розділі 4.6 «Методи моделювання» посібника NICE містяться посилання на різні документи технічної підтримки, розроблені відділом підтримки прийняття рішень NICE, зокрема про варіанти вирішення ситуацій, коли припущення про пропорційні ризики не виконується, проте варіанту порівняння результатів окремих груп лікування з різних рандомізованих клінічних досліджень серед них не зазначено.

Крім того, заявником наведені приклади використання непрямих порівнянь із посібників ОМТ агенцій інших країн (Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (HAS), Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (IQWiG), Австралійський консультативний комітет з фармацевтичних переваг (PBAC)). Проте варто зазначити, що методологічно некоректним у даному випадку є використання саме наївного порівняння за наявності вже проведеного і опублікованого метааналізу *Chen et al., 2022*, який

був відібраний заявником на етапі аналізу клінічної ефективності. В посібниках ОМТ агенцій інших країн власне і зазначається про неприйнятність методу наївного порівняння (IQWiG “General Methods” Version 6.1 of 24 January 2022; PBAC “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)”, Version 5.0, September 2016, Section 2, 2.6 Trial results: additional analyses; HAS “Indirect comparisons. Methods and validity”, July 2009).

Також додатково зауважуємо що відповідно до пункту 4.2.1 Настанови просте порівняння досліджень без втручання можливо розглянути лише у разі неможливості здійснити непряме порівняння за допомогою загальної контрольної групи (неконтрольовані дослідження або дослідження без порівняння (англ. single arm study)).

Таким чином, враховуючи вищезазначене, та з огляду на наявність даних проведеного та опублікованого метааналізу Chen et al., 2022, що був відібраний заявником за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності, включення результатів простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) до фармакоекономічного аналізу є методологічно некоректним та повинно інтерпретуватись з обережністю, оскільки такі результати мають великий ступінь невизначеності. Додатково варто зауважити, що уповноважений орган двічі звертався до заявника під час проведення експертизи щодо питання використати при проведенні фармакоекономічного аналізу показники порівняльної клінічної ефективності з метааналізу Chen et al., 2022 із зазначенням вищенаведених аргументів щодо коректності врахування цих даних у аналізі. Проте заявником не було ні змінено підхід до моделювання, ні додатково надано результати такого аналізу, що могло би дати змогу зробити висновки про ступінь різниці результатів застосування альтернативних підходів до моделювання та сформулювати висновок щодо можливості використання отриманих заявником результатів у процесі прийняття рішень у даному випадку.

2. У фармакоекономічній моделі заявником використано показники корисності для станів “Без прогресування” та стану “Прогресування” з публікації Barqawi et al., 2019⁵⁴. Показники корисності у даній публікації наведені для системи охорони здоров’я США, а періоджерелами значень частково є публікації, що не відповідають досліджуваному клінічному питанню:

1) Gharaibeh M, McBride A, Bootman JL, et al. Economic evaluation for the US of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX versus gemcitabine in the treatment of metastatic pancreas cancer. *J Med Econ.* 2017;20(4):345-352 - досліджуваним питанням є лікування метастатичного раку підшлункової залози.

2) Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1091-1096 -

⁵⁴ Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. *J Med Econ.* 2019 Nov;22(11):1202-1209. doi: 10.1080/13696998.2019.1661581

досліджуваним питанням є лікування метастатичної нирково-клітинної карциноми.

Зазначаємо, що уповноваженим органом були альтернативно знайдені та запропоновані до використання заявнику джерела показників корисності, що безпосередньо стосуються досліджуваного клінічного питання, зокрема, наприклад: *Smith-Palmer J, 2019*⁵⁵ та *Sandblom et al., 2004*⁵⁶.

Заявником не було використано альтернативні джерела даних з тим обґрунтуванням, що у публікації *Smith-Palmer et al., 2019* відсутні показники якості життя при застосуванні пацієнтами ензалутаміду, абіратерону або кабазитакселу, а також показники якості життя пацієнтів із мКРРПЗ при прогресуванні хвороби. Варто зазначити, що у обраній заявником публікації *Barqawi et al., 2019* також представлені показники корисності для станів, незалежно від отриманої терапії, оскільки ґрунтуються на публікаціях, у яких досліджувались різні захворювання. Підхід використання показників корисності для станів, а не для лікарських засобів є прийнятним в умовах відсутності даних опитування пацієнтів з релевантного клінічного дослідження.

Публікація *Sandblom et al., 2004*, не була взята до уваги заявником, оскільки вона присвячена оцінці якості життя пацієнтів з РПЗ в термінальній стадії з очікуваною тривалістю життя менше року, що, на думку заявника, не відповідає профілю цільової популяції в досьє. Проте варто зазначити, що публікація *Sandblom et al., 2004*, зокрема, використовувалась на додаток до даних опитувальника EQ-5D із дослідження AFFIRM при проведенні оцінки ензалутаміду для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел, у Великій Британії⁵⁷ саме для стану “Прогресування”. Крім того, використання даних щодо корисності, першоджерелами яких є дані щодо лікування метастатичного раку підшлункової залози та лікування метастатичної нирково-клітинної карциноми, що були використані заявником, не відповідають не тільки профілю цільової популяції, а і досліджуваному питанню та є не коректними з огляду на наявність більш релевантних даних.

Проте зважаючи на те, що зміна показників корисності була оцінена за результатами проведеного аналізу чутливості та не входила до факторів, що мають найбільший вплив на показник ICER, можна зробити висновок, що даний фактор не має суттєвого впливу на результати аналізу, тобто витрати залишатимуться неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищуватиме 5 ВВП на душу населення.

Таким чином, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що використання

⁵⁵ Smith-Palmer J, Takizawa C, Valentine W. Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. BMC Urol. 2019 Mar 18;19(1):19. doi: 10.1186/s12894-019-0448-6.

⁵⁶ Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. Br J Cancer. 2004 Mar 22;90(6):1163-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6601654.

⁵⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316/resources/enzalutamide-for-metastatic-hormonerelapsed-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxel-containing-regimen-pdf-82602429802693>

заявником методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. *naïve comparison*), за умов наявності мережевого метааналізу, має значний вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та створює високий ступінь невизначеності щодо результатів проведеного заявником фармакоекономічного аналізу, тому наразі неможливо підтвердити чи спростувати ступінь додаткових витрат на одиницю ефективності, надійність показника ICER і висновки заявника за результатами проведеного аналізу ефективності витрат ензалутаміду у порівнянні з абіратероном та кабазитакселом для лікування дорослих чоловіків із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування ензалутаміду на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів (нові випадки), що потребуватимуть лікування ензалутамідом, становитиме у першому році – 215 осіб, у другому році – 225 осіб, у третьому році – 235 осіб, у четвертому році – 244 особи та у п'ятому році – 254 особи. Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховує когортне розподілення пацієнтів впродовж лікування ензалутамідом, абіратероном та кабазитакселом. Отже, змодельований аналіз дозволяє врахувати кількість пацієнтів, які на початку гіпотетичного року почнуть отримувати ензалутамід, абіратерон або кабазитаксел, а до закінчення першого року лікування із визначеною ймовірністю залишаться в стані «без прогресування», перейдуть до стану «прогресування» або в стан «смерть». Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічну кількість живих та померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку. Крім того, з огляду на результати моделювання в аналізі впливу на бюджет, можна врахувати різну кількість пацієнтів для альтернативних медичних технологій, які за результатами клінічного аналізу характеризуються різними показниками виживаності.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують абіратерон та кабазитаксел, та “новий сценарій”, який передбачає поступовий щорічний перехід на терапію ензалутамідом. Для “діючого сценарію”, який відображає поточну ситуацію, коли кабазитаксел та абіратерон є найпоширенішою клінічною практикою в лікуванні хворих з мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел, розподіл часток ринку між

кабазитакселом та абіратероном був прийнятий за 90%/10% у перший рік аналізу з поступовим 10%-м щорічним збільшенням частки ринку абіратерону, який лише у 2022 р. пройшов ОМТ в Україні та включений до Національного переліку основних лікарських засобів, а також за результатами проведеної державної ОМТ визначений технологією, що заощаджує кошти порівняно із кабазитакселом.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих чоловіків із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел, наведено у таблиці 12.

Таблиця 12. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих чоловіків із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів (нові випадки), які потребують лікування заявленим ЛЗ	215	225	235	244	254
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують абіратерон та кабазитаксел	215	225	235	244	254
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати заявлений ЛЗ (ензалутамід)	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують абіратерон та кабазитаксел	150	113	70	49	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується	65	112	165	195	254

використовувати заявлений ЛЗ (ензалутамід)					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
• з них витрати на ензалутамід					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому переході пацієнтів на терапію ензалутамідом, який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на терапію ензалутамідом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у першому році аналізу буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), з другого по четвертий роки – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у п'ятому – великим (більше 100 млн грн).

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, та метод простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) також впливають на результати аналізу впливу на бюджет. Таким чином, наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу впливу на бюджет щодо ступеня додаткових витрат на ензалутамід у порівнянні з абіратероном та кабазитакселом для дорослих чоловіків із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ в досьє представлено для орієнтовно мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією;

реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою з огляду на те, що захворювання у пацієнтів з вперше встановленим діагнозом у попередні роки може прогресувати до метастатичної форми у поточному році.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак, враховуючи вищезазначене у підпункті 1 пункту 3 висновку уповноваженого органу, потреба охорони здоров'я у заявленому ЛЗ в досьє представлена орієнтовно для мінімальної кількості пацієнтів з мКРРПЗ на основі показника захворюваності та може бути більшою, оскільки не було враховано пацієнтів з I та II стадіями РПЗ, у яких через певний період часу відбудеться прогресування РПЗ. Представлена кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування досліджуваного ЛЗ може бути більшою, враховуючи дані НКРУ, ІНМЕ та Спілки онкоурологів України.

Вибір лікарських засобів абіратерон та кабазитаксел (додатковий компаратор) в якості технологій порівняння у досьє є обґрунтованим та коректним.

За даними мережевого метааналізу *Chen et al., 2022* наявні клінічні переваги застосування ЛЗ ензалутамід для лікування мКРРПЗ у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел, за показником загальної виживаності (в порівнянні з кабазитакселом) та відсутності біохімічного прогресування (в порівнянні з абіратероном та кабазитакселом).

Аналіз безпеки було проведено відповідно до даних досліджень AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC, які було включено до мережевого метааналізу *Chen et al., 2022*. За даними дослідження AFFIRM при застосуванні ензалутаміду в порівнянні з плацебо частота будь-яких ПР була подібною в обох групах. Найпоширенішими ПР в групі ензалутаміду були втома, діарея, м'язово-скелетний, головний біль та артеріальна гіпертензія. ПР, які виникали за даними дослідження COU-AA-301 в групі абіратерону, були анемія, втома, біль у спині, біль у кістках, та серцеві розлади. В дослідженні TROPIC при застосуванні кабазитакселу найчастіше спостерігались нейтропенія, лейкопенія, анемія та діарея. Варто зауважити, що найкраща підтримуюча терапія була відмінною в зазначених дослідженнях за рахунок необов'язкового застосування глюкокортикоїдів в дослідженні AFFIRM в обох порівняльних групах.

При проведенні фармакоекономічного аналізу заявником не було використано результати знайденого та проаналізованого мережевого метааналізу (*Chen et al., 2022*), натомість використано криві Каплана-Мейєра з окремих досліджень (AFFIRM (*Scher et al., 2012*) для ензалутаміду, COU-AA-301

(Fizazi et al., 2012) для абіратерону та TROPIC (de Bono et al., 2010) для кабазитакселу), що не є коректним відповідно до підпункту 3 пункту 10 вимог до змісту досьє на проведення державної оцінки медичних технологій (додаток 2 до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами), та рекомендацій пунктів 4.3.1, 4.3.6 і 4.3.7 Настанови.

Використання заявником у фармакоекономічному аналізі методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) за наявності більш релевантних даних є методологічно некоректним відповідно до пункту 4.2.1 Настанови та не дає можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо наявності економічних переваг, надійності значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та його інтерпретації відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за результатами проведеного аналізу ефективності витрат. З огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі Маркова неможливим є також підтвердження чи спростування ступеня додаткових витрат на ензалутамід порівняно з абіратероном та кабазитакселом за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, 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, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу ензалутамід (станом на 30.10.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу КСТАНДІ капсули по 40 мг по 28 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонному футлярі; по 4 картонних футляри у картонній пачці, РП UA/14503/01/01, термін дії необмежений з 15.06.2020) для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел щодо можливості включення препарату до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на

здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності ензалутаміду для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності):

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору в якості компаратора ЛЗ абіратерон та додаткового компаратора ЛЗ кабазитаксел.

При верифікації алгоритму вибору компараторів відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТН МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова), уповноваженим органом встановлено, що вибір компараторів у досьє є коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України, який було здійснено відповідно до рекомендацій Настанови.

Одним із найпоширеніших напрямів АДТ є застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), до яких відносяться гозерелін, трипторелін та лейпрорелін. Вибір заявником гозереліну як представника аналогів (агоністів) ЛГ-РГ в якості супутньої АДТ є прийнятним, оскільки трипторелін та лейпрорелін відсутні в Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженому постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216, за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”.

За даними досьє при проведенні пошукової стратегії порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування ЛЗ ензалутаміду, абіратерону та кабазитакселу для лікування мКРРПЗ дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел, не було знайдено прямих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

За результатом проведення аналізу вторинних джерел інформації для виконання порівняльного аналізу заявником було відібрано мережевий метааналіз Chen et al., 2022, в якому розглядались підходи щодо проведення системної терапії ЛЗ ензалутамід, абіратерон, кабазитаксел та радій-223 для лікування пацієнтів з мКРРПЗ після неефективності застосування ХТ із застосуванням доцетакселу.

За даними мережевого метааналізу Chen et al., 2022 було встановлено наявність клінічної переваги щодо оцінки bPFS зі статистично значущою різницею при застосуванні ензалутаміду порівняно з абіратероном (HR 0,42; 95% CrI: 0,32–0,55) та ензалутаміду порівняно з кабазитакселем (HR 0,33; 95% CrI 0,25-0,44). Результат щодо наявності клінічної переваги застосування ензалутаміду в порівнянні з абіратероном за оцінкою OS у публікації не представлено. Проте за даними мережевого метаналізу Chen et al., 2022 показник HR щодо OS при застосуванні абіратерону порівняно з ензалутаміду становив 1,30 (95% CrI 1,06-1,59), що свідчить про наявність клінічної переваги застосування ензалутаміду порівняно з абіратероном зі статистично значущою різницею. Щодо порівняльної клінічної ефективності ензалутаміду та кабазитакселу встановлено клінічну перевагу ензалутаміду щодо OS без статистично значущої різниці (HR 0,83 95% CrI 0,65-1,06).

В той же час, фармакоекономічний аналіз заявником було проведено на основі кривих Каплана-Майєра з окремих досліджень AFFIRM, COU-AA-301 та TROPIC, а результати мережевого метааналізу Chen et al., 2022 застосовані не були.

Безпечність:

Аналіз профілю безпеки заявленого лікарського засобу та компараторів заявником представлено відповідно до даних публікацій Scher et al., 2012 (дослідження AFFIRM), Fizazi et al., 2012 (фінальний зріз даних дослідження COU-AA-301) та de Bono et al., 2010 (дослідження TROPIC), які входять до мережевого метааналізу Chen et al., 2022. Найпоширенішими ПР в групі ензалутаміду були втома, діарея, м'язово-скелетний, головний біль та артеріальна гіпертензія. За даними дослідження COU-AA-301 в групі абіратерону виникали такі ПР як анемія, втома, біль у спині, біль у кістках, та серцеві розлади. В дослідженні TROPIC при застосуванні кабазитакселу спостерігались нейтропенія, лейкопенія, анемія та діарея. Варто зауважити, що найкраща підтримуюча терапія була відмінною в зазначених дослідженнях.

За даними оприлюдненого протоколу засідання Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) було прийнято рішення про необхідність оновлення інструкції для медичного застосування, а саме про обґрунтовано можливу наявність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ензалутаміду (enzalutamide) та тяжкими шкірними побічними реакціями і підвищенням рівня печінкових ферментів.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

Використання заявником у фармакоекономічному аналізі методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) за наявності більш релевантних даних (мережевого метааналізу) є методологічно некоректним відповідно до пункту 4.2.1 Настанови, має значний вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та створює високий ступінь невизначеності щодо результатів проведеного заявником фармакоекономічного аналізу, тому наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо наявності економічних переваг, надійності значення ICER та його інтерпретації відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за результатами проведеного аналізу ефективності витрат.

З огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі Маркова метод простого порівняння досліджень без коригування (наївне порівняння) також впливає на результати аналізу впливу на бюджет. Таким чином, наразі неможливо підтвердити чи спростувати висновки заявника за результатами проведеного аналізу впливу на бюджет щодо ступеня додаткових витрат на ензалутамід у порівнянні з абіратероном та кабазитакселом для дорослих чоловіків із мКРРПЗ з прогресуванням захворювання під час або після ХТ, що включала доцетаксел.

Якість доказових даних:

Мережевому метааналізу Chen et al., 2022²⁰, в якому розглядались підходи щодо проведення системної терапії ЛЗ ензалутамід, абіратерон, кабазитаксел та радій-223 для лікування пацієнтів з мКРРПЗ після неефективності застосування ХТ із застосуванням доцетакселу було встановлено низьку методологічну якість за системою оцінювання AMSTAR.

Організаційні критерії:

Пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що профілактика, діагностика і лікування онкологічних захворювань належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я).

Епідеміологічні показники щодо поширеності, захворюваності та смертності від кастраційно-резистентного раку передміхурової залози в Україні:

За даними НКРУ станом на 2022 рік (нозологічна рубрика злоякісні новоутворення (далі - ЗН) передміхурової залози С61) та ІНМЕ (Інститут метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті) станом на 2021 рік кількість пацієнтів з РПЗ є значною, а саме 50

716 та 60 705,64 пацієнтів відповідно. За інформацією від групи фахівців Спілки онкоурологів України (2021 рік), яку було надано заявником, повідомляється, що на 5-річному обліку в Україні в 2019 році перебувало 25 492 чоловіка з РПЗ. Згідно з міжнародними даними близько 15% пацієнтів з РПЗ мають кастраційно-резистентну форму, 84% з яких мають метастази, тому за орієнтовними оцінками фахівців Спілки онкоурологів України кількість пацієнтів з мКРРПЗ в Україні може становити 3 212 пацієнти.

На ринку України генеричні лікарські засоби ензалутаміду відсутні.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Боротьба з онкологічними захворюваннями належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 08.11.2024, було надано наступні рекомендації.

Незважаючи на рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, епідеміологічні дані щодо поширеності нозології, використання заявником у фармакоеконічному аналізі методу простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) за наявності більш релевантних даних є методологічно некоректним відповідно до пункту 4.2.1 Настанови та не дає можливості підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо наявності економічних переваг, надійності значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та його інтерпретації відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за результатами проведеного аналізу ефективності витрат. Лікарський засіб ензалутамід для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел не може бути рекомендований до включення у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати».

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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