

Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології - лікарського засобу ензалутамід (ТН КСТАНДІ) для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків із прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел

№ п/п	Зауваження до проекту висновку, що були надані заявником (ТОВ «Астеллас Фарма»)
1.	<i>Стор. 5 «Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі».</i> Уповноважений орган зазначає, що <i>«Таким чином, представлена кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування досліджуваного ЛЗ, може бути більшою, враховуючи дані НКРУ, ІНМЕ та Спілки онкоурологів України».</i> Для верифікації даних, наведених в досьє та висновку уповноваженого органу щодо <i>«кількості пацієнтів..... може бути більшою»</i> уповноважений орган має надати свої розрахунки кількості пацієнтів, яким може бути застосований ензалутамід на основі показників поширеності, захворюваності та прогресування РПЗ до мКРРПЗ. Можливо при підрахунку пацієнтів їх кількість виявиться співставною з розрахунками заявника. Крім того зауважуємо, що при розрахунку цільової кількості пацієнтів (потреби системи охорони здоров'я в лікарському засобі) заявник використовував дані дослідження Scher et al., 2015, присвяченого побудові моделі прогресування РПЗ з використанням опублікованих кумулятивних даних щодо поширеності, захворюваності і смертності на основі клінічних досліджень фази III, мета-аналізів і обсерваційних досліджень. Натомість уповноважений орган спростовує описаний підхід, вихідні дані і розрахунки, що на ньому ґрунтуються, на основі неопублікованих даних опитування фахівців лише одного онкологічного центру “Київський міський клінічний онкологічний центр”, який не є органом, уповноваженим на збір, обробку та публікацію офіційних статистичних медичних даних в Україні. Зауважуємо, згідно з пірамідою доказовості опубліковані дані мають вищу силу доказовості, ніж не опубліковані, а дані реєстрів та досліджень мають вищу силу доказовості порівняно з думкою окремих фахівців. З огляду на вищевикладене просимо надати проведений альтернативний розрахунок кількості пацієнтів, який підтверджував би припущення уповноваженого органу, що <i>«кількість пацієнтів може бути більшою»</i> або видалити зауваження щодо некоректності

	проведених розрахунків.
2.	Просимо видалити зауваження з огляду на те, що сфера дослідження PICO визначається загальною для дослідження з ОМТ, а не лише для клінічного аналізу. Відповідно, такі оцінювані результати (outcomes) як LYS та QALY є оцінюваними точками дослідження з ОМТ, зокрема і фармакоекономічного аналізу. Для їх розрахунку та оцінки на етапі пошукової стратегії запити модифікуються та формулюються для клінічного аналізу, тобто визначаються клінічні оцінювані точки (endpoints). Отже, з методологічної точки зору «outcomes» та «endpoints» не є синонімами, проте обидва поняття застосовуються при проведенні досліджень з ОМТ. Оскільки LYS та QALY є оцінюваними результатами в дослідженні з ОМТ, не вважаємо формулювання, наведене в досьє, помилкою.
3.	<i>На стор. 31 уповноважений орган зазначає, що «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»</i> Для з'ясування можливості використання HR для ензалутаміду та абіратерону з мета-аналізу Chen, 2022 для проведення моделювання протягом горизонту спостереження 20 років з довжиною циклу 1 тиждень було проведено розрахунок HR для кривих загальною виживаності ензалутамід–плацебо та абіратерон–плацебо. Опис та результати застосування такого підходу були надані Уповноваженому органу на етапі фахової експертизи. В ході такого аналізу було з'ясовано та у висновках зазначено, що проведення моделювання для плацебо з дослідження Scher, 2012 та Fizazi et al., 2012 виявило, що застосування постійного HR при моделюванні кривих, буде вірним лише для обмежених інтервалів часу (переважно на початку) і застосування цього методу для моделювання не є точним. Натомість уповноважений орган замість проведення повноцінного математичного моделювання з використанням HR в дослідженні Chen, 2022 в своїх коментарях посилається на «розділ 4.6 NICE «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».

	Просимо уповноважений орган провести верифікацію математичного моделювання з використанням методики NICE для визначення наскільки математичне моделювання з використанням окремих кривих з досліджень відрізняється від моделювання з використанням метааналізу Chen, 2022. Просимо також у звіті оцінити моделювання Заявника з використанням метааналізу Chen, 2022 та висновки з можливістю застосування такого методу. Вважаємо неможливим і недоцільним користуватися лише коментарями з публікацій.
4.	<i>Стор. 32: «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.</i> Просимо видалити речення, оскільки воно не відповідає дійсності. На етапі фахової експертизи Заявник надав результати альтернативного підходу до математичного моделювання, яке пропонувалось Уповноваженим органом. <u>Просимо вказати у Висновку результати застосування такого підходу та результати математичного моделювання, надати їх інтерпретацію у Висновку.</u> З огляду на неприйнятність застосування підходу із використанням сталого показника HR в математичному моделюванні, запропонованого Уповноваженим органом, що підтверджується матеріалами, наданими на етапі фахової експертизи, <u>просимо надати результати альтернативно проведеного Уповноваженим органом математичного моделювання із застосуванням запропонованого підходу або видалити із Висновку зауваження та згадки щодо некоректності проведеного аналізу.</u> Просимо видалити абзац з висновку уповноваженого органу на стор. 33 <i>«Таким чином, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що використання 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...»</i> з огляду на викладене у попередньому абзаці. Оскільки Заявник звернувся до завідуючого кафедри фундаментальних дисциплін та інформатики НУОЗ України імені П. Л. Шупика д. мед. н. проф. заслуженого діяча науки і техніки України, заслуженого раціоналізатора УРСР Мінцера О.П., який в роз'ясненнях вказав на те, що всі методи непрямого порівняння несуть високу вірогідність невизначеності і можуть застосовуватись з обережністю. Крім того уповноважений орган не провів самостійно математичне моделювання із застосуванням показників з мета-аналізу Chen, 2022 для висновку, щоб з'ясувати наскільки метод, застосований заявником, є гіршим.