



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

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

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

№ _____

На № _____

від _____

Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
кабозантініб**

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 13.10.2021.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 13.10.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

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

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

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

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

Виробник

¹<http://www.drlz.com.ua/>

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

Заявник ТОВ Іпсен Юкрейн Сервісіз.

2) торговельна назва лікарського засобу:

КАБОМЕТИКС

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Кабозантініб/Cabozantinib.

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

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

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

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

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

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

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

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

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

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

6) спосіб застосування лікарського засобу:

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

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні

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

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

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

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

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

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

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

Нирковоклітинна карцинома (НКК)

КАБОМЕТИКС показаний для лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми (НКК):

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

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

Нирковоклітинна карцинома (НКК)

КАБОМЕТИКС показаний для лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми (НКК):

- у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування і мають середній або високий ризик;
- у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF).

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)

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

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

До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться онкологічні захворювання. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми (НКК) у дорослих пацієнтів, після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF).

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

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

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

У більшості пацієнтів з НКР перебіг патології відбувається без жодних симптомів, а класичну клінічну тріаду, яка включає біль у попереку, гематурію та наявність патологічного утворення в животі при пальпації, виявляють лише у 6-10% пацієнтів (B. Ljungberg et al., 2015). Завдяки впровадженню сучасних методів візуалізаційної діагностики в Україні частота виявлення НКР на ранніх стадіях зростає, проте залишається значною

кількість випадків захворювання, діагностованих на пізніх стадіях. Згідно з бюлетенем Національного канцер-реєстру № 22 «Рак в Україні, 2019», загальна кількість випадків захворювання на рак нирки становить 4878 осіб, з них світлоклітинний – 75-80 %, з них метастатичний становить 25-30 %, другу лінію лікування отримує 50 % пацієнтів, з них метастази в кістках мають 10-20 %.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ) знайдена додатково інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті за 2019 рік (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME),² що в Україні рак нирки за показником DALY за 2019 рік займає 10 позицію серед онкологічних захворювань. Також за даними IHME при Вашингтонському університеті у 2019 році за показником втрачених років життя, у зв'язку з непрацездатністю або передчасною смертю (DALY) в Україні рак нирки у всіх вікових категоріях спричинив втрату 87 155 років життя, смертність - 3 178 осіб, захворюваність – 6 765, поширеність - 31 617.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти з НКК після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF). В умовах обмеженого бюджету та з урахуванням потреби системи охорони здоров'я та ефективності кабозантінібу у пацієнтів з метастазами в кістках, використання кабозантінібу пропонується саме для даної підгрупи.

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

Компаратор (C, comparator) – еверолімус, 10 мг 1 раз на день.

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

В досьє надано обґрунтування вибору еверолімусу в якості компаратора на підставі: чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак нирки», відповідно до якого рекомендованими режимами терапії другої лінії є аксітініб, сорафеніб, еверолімус, пазопаніб та клінічних рекомендацій в онкології NCCN (NCCN clinical practice guidelines in oncology), 2021 рік, де рекомендованими режимами терапії є кабозантініб, ніволумаб, іпілімумаб+ніволумаб. Однак ніволумаб не зареєстровано на ринку України. Тому було розглянуто інші рекомендовані режими: аксітініб, ленватініб+еверолімус, аксітініб+пембролізумаб, еверолімус, пазопаніб, сунітініб, тівозаніб, аксітініб+авелумаб. З них ленватініб, тівозаніб та авелумаб не зареєстровані в Україні. Сунітініб та пазопаніб згідно клінічних настанов є рекомендованими у першій лінії терапії. За даними системи експертно-аналітичного дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplorer» аксітініб займає дуже малу частку ринку. Роздрібна реалізація у 2020 році становила 418 упаковок, госпітальні продажі відсутні. Таким чином, компаратором було обрано еверолімус, який є діючою практикою лікування НКК в другій лінії терапії в Україні. Це підтверджено клінічним випробуванням METEOR, у якому проводилось пряме порівняння клінічної ефективності кабозантінібу та еверолімусу.

²<http://www.healthdata.org>

На основі затику уповноваженого органу з державної ОМТ за повідомленням фахівців КНП ЛОР Львівського регіонального онкологічного лікувально-діагностичного центру, КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради” та КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр” - еверолімус є рекомендованою та найбільш вживаною терапією для лікування пацієнтів з світлоклітинним варіантом НKK, після попереднього лікування інгібіторами VEGF, також входить до переліку лікарських засобів, що постачаються за кошти державного бюджету за централізованими закупівлями.

Інформація щодо **клінічної ефективності та безпеки** заявленого ЛЗ кабозантініб представлена в досьє за результатами 6 публікацій, які відображають результати вивчення порівняльної клінічної ефективності кабозантінібу та еверолімусу у дослідженні METEOR: Choueiri, et al., 2015³ Choueiri, et al., 2016⁴, Bernard Escudier, et al., 2018⁵, Abdallah Flaifel, et al., 2019⁶, Frede Donskov, et al., 2020⁷, Cella D, et al., 2018⁸.

METEOR - рандомізоване, відкрите, дослідження фази III, до якого було включено 658 пацієнтів (група кабозантінібу 330 осіб та група еверолімусу 328 осіб).

Результати дослідження METEOR показали, що застосування кабозантінібу статистично значуще покращує показник виживаності без прогресування захворювання (PFS) порівняно з еверолімусом. Запланований проміжний аналіз загальної виживаності (OS) проводився під час аналізу виживаності без прогресування захворювання та не досяг межі статистичної значущості (202 явища, HR = 0,68 [0,51 - 0,90], p=0,006). У наступному не запланованому проміжному аналізі загальної виживаності було досягнуто поріг статистичної значущості показника загальної виживаності у хворих, які приймали кабозантініб порівняно з групою еверолімусу (320 явищ, медіана 21,4 місяця та 16,5 місяця, HR = 0,66 [0,53-0,83], p=0,0003. Порівнянні результати щодо OS спостерігалися при подальшому (дескриптивному) аналізі 430 явищ.

Дослідницький аналіз виживаності без прогресування захворювання та загальної виживаності у групі «всі рандомізовані пацієнти, які отримали не менше однієї дози досліджуваного лікарського засобу» також показав надійні результати на користь кабозантінібу у порівнянні з еверолімусом у різних підгрупах відповідно до: віку (до < 65 років у порівнянні з >65 років), статі, груп ризику (відповідно до критеріїв прогностичної категорії ризику Меморіального онкологічного центру Слоана–Кеттерінга (MSKCC) (сприятливий, проміжний, поганий)), ECOG статусу (0 або 1), часу від постановки діагнозу до рандомізації (до <1 року порівняно з >1 року), MET (рецептор прото-онкогенної тиразинкінази статусу пухлини, високий в порівнянні з низьким або невідомим), метастазів у кістках (відсутність в порівнянні з наявністю), вісцеральних метастазів (відсутність в порівнянні з присутністю), метастазів у кістках та вісцеральних метастазів (відсутність в

³Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma, Toni K. Choueiri, et al., N Engl J Med 2015; 373:1814-1823 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510016>

⁴Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial, Toni K. Choueiri, Bernard Escudier, et al., Lancet Oncol 2016; 17: 917–27 [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30107-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30107-3/fulltext)

⁵Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced RCC and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR B. Escudier, Thomas Powles, et al., J Clin Oncol 36:765-772. 2018 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.7352>

⁶PD-L1 Expression and Clinical Outcomes to Cabozantinib, Everolimus, and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Analysis of the Randomized Clinical Trials METEOR and CABOSUN Abdallah Flaifel, et al., CCR-19-1135 Published October 2019 <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/25/20/6080>

⁷Outcomes based on age in the phase III METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma Frede Donskov, et al., [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(19\)30812-3/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(19)30812-3/fulltext)

⁸Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial David et al., 2018 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.2170>

порівнянні з наявністю), кількості попередніх курсів VEGFR-ТКІ (1 порівняно >2), тривалістю першого VEGF (< 6 місяців порівняно > 6 місяців).

Результати ефективності у дорослих пацієнтів з НКК, після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF), щодо первинної кінцевої точки - виживаність без прогресування (PFS) вказано в таблиці 1.

Таблиця 1. Аналіз ефективності у дослідженні METEOR

Кінцева точка	Первинний аналіз PFS за даними IRC (незалежний комітет радіологічної експертизи)		Популяція ІТТ	
	КАБОМЕТІКС	Еверолімус	КАБОМЕТІКС	Еверолімус
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Медіана часу PFS (95% CI – довірчий інтервал), місяці	7,4 (5,6-9,1)	3,9 (3,7-5,4)	7,4 (6,6-9,1)	3,9 (3,7-5,1)
Співвідношення ризиків (HR) (95% CI), р-значення	0,58 (0,45-0,74), p <0,0001		0,51 (0,41-0,62), p <0,0001	

Результати щодо кількості пацієнтів з об'єктивною відповіддю згідно зі звітом незалежного комітету радіологічної експертизи (IRC) та звіту дослідників серед хворих на НКК після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Кількість пацієнтів з об'єктивною відповіддю

Кінцева точка	Первинний аналіз показника об'єктивної відповіді в популяції ІТТ, дані IRC		Показник об'єктивної відповіді в популяції ІТТ, дані дослідників	
	КАБОМЕТІКС	Еверолімус	КАБОМЕТІКС	Еверолімус
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
Показник об'єктивної відповіді (лише часткова об'єктивна відповідь) (CI 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
р-значення	p<0,0001		p< 0,0001	
Часткова відповідь	17%	3%	24%	4%
Медіана часу до першої відповіді, місяці (CI 95%)	1,91 (1,6-11,0)	2,14(1,9-9,2)	1,91 (1,3-9,8)	3,50 (1,8-5,6)
Стабілізація захворювання як найкраща відповідь	65%	62%	63%	63%
Прогресування захворювання як найкраща відповідь	12%	27%	9%	27%

Результати в субгрупі пацієнтів з метастазами в кістках з публікації *Bernard Escudier, et al., 2018* показали, що показник виживаності без прогресування (PFS) склав 7,4 місяців для групи кабозантінібу у порівнянні з 2,7 місяцями для групи еверолімусу, таблиця 3.

Таблиця 3. Аналіз підгрупи дослідження METEOR, пацієнти з метастазами у кістках

Показник	Кабозантініб (N=77)	Еверолімус (N=65)
Медіана часу PFS (95% CI – довірчий інтервал), місяці	7,4 міс (5,5-10,4)	2,7 міс (1,9-3,8)
Медіана часу OS (95% CI – довірчий інтервал), місяці	20,1 міс (14,9 – not estimable)	12,1 міс (9,6-16,4)

Щодо результатів безпеки заявленого ЛЗ кабозантініб в досьє за основу було взято результати дослідження METEOR з публікацій *Choueiri TK et al. 2015, Choueiri TK et al. 2016*, так як в цих публікаціях найбільш широко повідомлялося про результати побічних реакцій на фоні застосування кабозантінібу та еверолімусу.

Під час базисного клінічного дослідження (дослідження METEOR) 59,8% та 70% пацієнтів з НКК після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF), потребували зниження дози та переривання терапії внаслідок побічних реакцій, відповідно. Для 19,3% пацієнтів було потрібно два зниження дози. Середній час до першого зниження дози становив 55 днів, а до переривання першої дози – 38 днів.

Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями у пацієнтів з НКК (частота $\geq 1\%$) є діарея, артеріальна гіпертензія, зневоднення, гіпонатріємія, нудота, зниження апетиту, емболія, втомлюваність, гіпомагніємія, синдром долонно-підшовної еритродізестезії (СДПЕ).

Найбільш поширеними побічними реакціями будь-якого ступеня (які спостерігали щонайменше у 25% пацієнтів) серед хворих на НКК були діарея, артеріальна гіпертензія, втомлюваність, підвищення АСТ, підвищення АЛТ, нудота, зниження апетиту, СДПЕ, дисгевзія, зниження рівня тромбоцитів, стоматит, анемія, блювання, зниження маси тіла, диспепсія та закріп. Артеріальну гіпертензію спостерігали частіше у пацієнтів з НКК, які раніше не отримували лікування (67%), порівняно з хворими на НКК, яким раніше застосовували засоби, що впливають на VEGF (37%).

Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями у пацієнтів з НКК (частота $\geq 1\%$) є печінкова енцефалопатія, синдром долонно-підшовної еритродізестезії, астенія та діарея. Найбільш поширеними побічними реакціями будь-якого ступеня (які спостерігали щонайменше у 25% пацієнтів) серед хворих на НКК були діарея, синдром долонно-підшовної еритродізестезії, втомлюваність, зниження апетиту, артеріальна гіпертензія та нудота.

Таблиця 4. Дані щодо побічних явищ з публікації *Choueiri, T. K et al., 2015*

Побічні явища	Кабозантініб (n=331)			Еверолімус (n=322)		
	1-2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь	1-2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь
Будь-які побічні явища	70 (21%)	210 (63%)	25 (8%)	103 (32%)	167 (52%)	26 (8%)
Діарея	206 (62%)	43 (13%)	0	85 (26%)	7 (2%)	0
Втомлюваність	159 (48%)	36 (11%)	0	130 (40%)	24 (7%)	0
Нудота	158 (48%)	15 (5%)	0	92 (29%)	1 (<1%)	0
Зниження апетиту	146 (44%)	10 (3%)	0	111 (35%)	3 (1%)	0
СДПЕ	115 (35%)	27 (8%)	0	16 (5%)	3 (1%)	0
Блювота	106 (32%)	7 (2%)	0	44 (14%)	3 (1%)	0

Втрата ваги	105 (32%)	9 (3%)	0	42 (13%)	0	0
Закреп	89 (27%)	1 (<1%)	0	64 (20%)	1 (<1%)	0
Дисгевзія	80 (24%)	0	0	30 (9%)	0	0
Гіпотиреоз	76 (23%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Гіпертонія	73 (22%)	49 (15%)	0	14 (4%)	12 (4%)	0

Під час проведення фахової експертизи ЛЗ кабозантініб уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних проведений додатковий пошук, за результатами якого не знайдено додаткових опублікованих мета-аналізів чи результатів РКД, в яких би порівнювались ефективність та безпека ЛЗ кабозантінібу та еверолімусу, окрім дослідження METEOR.

Заявник не проводив оцінку методологічної якості обраних публікацій результатів РКД. Під час експертизи ЛЗ кабозантініб уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних проведена оцінка методологічної якості поданих заявником публікацій Choueiri, et al., 2015, Choueiri, et al., 2016, Bernard Escudier, et al., 2018 за листом оцінки щодо проведення державної оцінки медичних технологій (лікарських засобів), згідно якого єдине дослідження METEOR, на якому базуються всі докази мало методологічні недоліки, а саме відкритий дизайн дослідження фази III. Аналіз показників ефективності та безпеки в субгрупах проводився ретроспективно. Зважаючи на це методологічна якість цього дослідження є прийнятною.

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

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

1) НКК: клінічні рекомендації ESMO по діагностиці, лікуванню та подальшому спостереженню (**Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019**)⁹.

Лікування другої лінії у хворих після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) :

Стандарт лікування: ніволумаб (І рівень доказів, А – сила рекомендації); кабозантініб (І рівень доказів, А – сила рекомендації).

Альтернативне лікування: акситініб (ІІ рівень доказів, В – сила рекомендації); еверолімус (ІІ рівень доказів, В – сила рекомендації); ленвантініб+еверолімус (ІІ рівень доказів, В – сила рекомендації).

2) Керівництво з клінічної практики NCCN: Рак нирки 2021 (**NCCN Clinical Practice Guideline: Kidney Cancer, 2021**)¹⁰.

Рекомендації щодо лікування другої лінії світлоклітинного раку нирки:

Стандарт лікування: Кабозантініб (категорія І); ленвантініб+еверолімус (категорія І); ніволумаб (категорія І).

Альтернативне лікування: акситініб (категорія І); акситініб+пембролізумаб; кабозантініб+ніволумаб; іпілімумаб+ніволумаб; ленвантініб+пембролізумаб; пазопаніб; сунітініб; тивозаніб; акситініб+авелумаб (категорія ІІІ).

⁹[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31157-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31157-3/fulltext)

¹⁰https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf

3) Керівництво EAU: Рак нирки 2021 (EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2021)¹¹

- Ніволумаб або кабозантініб для лікування метастатичного світлоклітинного НКР, несприйнятливих до препаратів, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) або інгібіторів імунних клінічних точок після однієї або двох ліній терапії – сильна рекомендація;

- Інгібітори VEGF в якості терапії другої лінії пацієнтам, резистентним до ніволумабу + іпіліумабу або акситінібу + пембролізумабу або кабозантінібу + ніволумабу або ленватініб + пембролізумаб - слабка рекомендація;

- Кабозантініб після терапії, спрямованої на рецептори VEGF (Strong Sequence systemic therapy) – сильна рекомендація.

4) Клінічні рекомендації SEOM по лікуванню раку нирки (SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer, 2019)¹².

Лікування другої лінії

- Пацієнтам, які раніше отримували один чи два інгібітори тиразинкінази рекомендовано ніволумаб та кабозантініб (I рівень доказу, A – сила рекомендації).

- Акситініб, еверолімус, ленвантініб+еверолімус та тивозаніб є альтернативним вибором препаратів другої лінії при умові, що пацієнти не можуть отримати ніволумаб або кабозантініб (I рівень доказу, B – сила рекомендації). Крім того, вони також можуть бути прийнятними варіантами після лікування ніволумабом та кабозантінібом (III рівень доказу, C – сила рекомендації);

- Пацієнтам, у яких спостерігається прогресування після початкового лікування на основі імунотерапії, пропонується лікування препаратами які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF): кабозантініб, акситініб, тивозаніб, сунітініб та пазопаніб (III рівень доказу, C – сила рекомендації);

5) Щодо чинних галузевих стандартів України. За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹³:

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

Таргетна терапія

При спорадичних формах світлоклітинного НКР, відбувається інактивація фактора, індукованого гіпоксією (HIF), що призводить до експресії фактору росту ендотелію (VEGF) та фактору росту тромбоцитів (PDGF), які ініціюють неоангіогенез. Цей процес істотно впливає на розвиток та прогресію НКР. Деякі таргетні препарати схвалені для використання при мНКР в США, Європі та Україні: сорафеніб, сунітініб бевацизумаб+ІФН-альфа, пазопаніб, еверолімус, акситініб. Більшість опублікованих клінічних досліджень проведені для світлоклітинного варіанту НКР, тому немає чітких рекомендацій щодо неслвітлоклітинних варіантів. В більшості досліджень, направлених на реєстрацію схвалених таргетних агентів, хворі були стратифіковані за ризиком відповідно до шкали Меморіал Слоан Кеттерін Канцер Центру (MSKCC).

- в **чинному (13) випуску Державного формуляра лікарських засобів¹⁴** (затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 №792) кабозантініб відсутній.

¹¹<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2021.pdf>

¹²<https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-019-02285-7>

¹³https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹⁴<https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

6) Настанова DUODECEM Medical Publications, Ltd. Настанова 01098. Рак нирки, 2017¹⁵ - заявлений ЛЗ кабозантініб відсутній.

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

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

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

- 5 260 574,21 грн/QALY - для лікування розповсюдженої НKK у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF);
- 3 138 472,10 грн/QALY - для лікування розповсюдженої НKK у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) та які мають метастази в кістках.

Значення коефіцієнта ефективності витрат ICER як для загальної популяції (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НKK) після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF)), так і заявленої підгрупи пацієнтів (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НKK) після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) та які мають метастази в кістках) перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України (301 405,92 грн), що є порогом готовності платити для України. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2020 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 22.03.2021¹⁶.

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

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

Дані заявника щодо ефективності витрат

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

Розрахунок ефективності витрат базується на моделі марківського ланцюга з місячними циклами та часовим горизонтом 5 років. У моделі витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 3 стани здоров'я для обох груп дослідження: без прогресування захворювання, з прогресуванням захворювання та смерть. В модель було включено лише

¹⁵<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3814>

¹⁶<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

прямі витрати. За даними заявника непрямі витрати (витрати, пов'язані з неможливістю особи в період захворювання бути корисним суспільству, брати участь у виробничому процесі) не враховувалися, оскільки досліджуваною популяцією є особи пенсійного віку.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу кабозантінібу за даними заявника

Етап	Назва етапу	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> кабозантініб</p> <p><i>Компаратор:</i> еверолімус</p> <p>Оскільки порівнювані медичні технології мають різну терапевтичну ефективність, а одиницею виміру ефективності є якість життя пов'язана із здоров'ям (корисність), для оцінки ефективності витрат був використаний метод “витрати-корисність” (cost-utility analysis).</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: заявником було проведено аналіз для загальної популяції (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НKK після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF)) та підгрупи пацієнтів (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НKK після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF), та які мають метастази в кістках).</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання 5 років з огляду на характер захворювання та оціночну виживаність пацієнтів та враховуючи, що медіанне значення початкового віку пацієнтів становило 62 роки в дослідженні METEOR.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: Choueiri et al. 2016¹⁷ (дослідження METEOR, загальна популяція). Дані щодо ефективності: Escudier et al. 2018¹⁸ (дослідження METEOR, підгрупа пацієнтів, які мають метастази в кістках).</p>

¹⁷Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjamason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406150; PMCID: PMC5024539.

¹⁸Escudier B, Powles T, Motzer RJ, Olencki T, Arén Frontera O, Oudard S, Rolland F, Tomczak P, Castellano D, Appleman LJ, Drabkin H, Vaena D, Milwee S, Youkstetter J, Loughheed JC, Bracarda S, Choueiri TK. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. J Clin

		<p>Дані щодо корисності при обраних станах: Meng et al. 2018¹⁹.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 5-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,29 QALY для еверолімусу і 1,63 QALY для кабозантінібу для загальної популяції, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,33 QALY; • 0,96 QALY для еверолімусу і 1,53 QALY для кабозантінібу для підгрупи пацієнтів, які мають метастази в кістках, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,58 QALY.
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель: у модель було включено лише прямі витрати. Непрямі витрати не враховувалися у дослідженні, оскільки вік досліджуваної популяції пацієнтів становить більше 66 років (пенсійний вік). Прямі медичні витрати включали витрати на лікарський засіб та витрати на лікування побічних реакцій.</p> <p>Витрати на кабозантініб та еверолімус розраховано на підставі їх оптово-відпускних цін:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кабозантініб (таблетки, вкриті плівковою оболонкою 60 мг; по 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у пляшці; по 1 пляшці в картонній коробці) - 199 211,65 грн відповідно до наказу МОЗ від 10.08.2018 № 1481; • еверолімус (таблетки 10 мг; по 5 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці) - 30 000,00 грн відповідно до наказу МОЗ від 21.01.2019 № 150. <p>Результат моделювання</p> <p>Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 927 391,51 грн - для загальної популяції; • 1 927 391,51 грн - для підгрупи пацієнтів. <p>Сумарні витрати на компаратор на горизонт моделювання із дисконтуванням:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 175 150,95 грн - для загальної популяції; • 121 224,25 грн - для підгрупи пацієнтів. <p>Різниця витрат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 752 240,55 грн - для загальної популяції; • 1 806 167,26 грн - для підгрупи пацієнтів.
4	Результати	<p>Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 260 574,21 грн/QALY для загальної популяції, • 3 138 472,10 грн/QALY для підгрупи пацієнтів, які мають метастази в кістках.

Oncol. 2018 Mar 10;36(8):765-772. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7352. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29309249; PMCID: PMC6804840.

¹⁹Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R, Dinot J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. Clinicoecon Outcomes Res. 2018 Apr 23;10:243-250. doi: 10.2147/CEOR.S159833. PMID: 29719414; PMCID: PMC5922245.

		<p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 50%. Результат ICER був найбільш чутливими до вартості місячного курсу кабозантінібом та показника корисності стану без прогресування захворювання.</p> <p>При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER для загальної популяції знаходився в межах від 2 368 546,94 грн/QALY до 8 678 220,74 грн/QALY. Показник ICER для підгрупи пацієнтів знаходився в межах від 1 464 596,16 грн/QALY до 4 812 348,03 грн/QALY.</p> <p>Заявник дійшов висновку, що показовим є те, що зменшення вартості місячного курсу кабозантінібом на 50% призводить до зниження коефіцієнта ICER - 2 368 546,94 грн/QALY для всієї популяції та 1 464 596,16 грн/QALY для підгрупи пацієнтів. Заявник зазначає, що такий результат є вагомим підґрунтям для проведення переговорної процедури, в тому числі при укладенні договору керованого доступу.</p>
5	<p>Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У модель фармакоекономічного аналізу заявником не було включено витрати на моніторинг стану хворих, що отримують лікування кабозантінібом і еверолімусом, як передбачено відповідними інструкціями для медичного застосування. Заявником таке рішення обґрунтовано тим, що включати витрати на моніторинг стану хворого під час лікування недоцільно, оскільки при фармакоекономічному моделюванні зроблено припущення, що вони є однаковими. • Дані щодо показників корисності для підгрупи пацієнтів відсутні, тому розрахунок QALY для підгрупи було проведено заявником на підставі даних про загальну популяцію. • Аналіз безпеки підгрупи пацієнтів базувався на даних для загальної популяції.

Отже, кабозантініб забезпечує додаткові 0,33 QALY для загальної популяції пацієнтів та 0,58 QALY для підгрупи пацієнтів із метастазами в кістках порівняно з еверолімусом. При терапії кабозантінібом додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають 5 260 574,21 грн для загальної популяції та 3 138 472,10 грн для підгрупи пацієнтів, що в обох випадках перевищує поріг готовності платити для України.

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

1. Аналіз ефективності витрат для підгрупи пацієнтів із метастазами в кістках було проведено на основі даних дослідження METEOR. До групи, що отримували кабозантініб, було включено 77 пацієнтів, до групи еверолімусу - 65 пацієнтів.
2. Аналіз ефективності витрат для підгрупи пацієнтів (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НКК після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) та які мають метастази в кістках) був проведений заявником на підставі моделі фармакоекономічного аналізу загальної

популяції із застосуванням калібрувальних коефіцієнтів, які розраховані як відношення медіанних значень виживаності без прогресування (PFS) та загальної виживаності (OS) для підгрупи пацієнтів до відповідних медіанних значень для загальної популяції. Для отримання матриці переходу між станами для заявленої підгрупи пацієнтів для кабозантінібу було помножено отриманий калібрувальний коефіцієнт для PFS для кабозантінібу на ймовірність перейти зі стану без прогресування захворювання у стан прогресування захворювання та ймовірність перейти зі стану без прогресування захворювання у стан смерті, а отриманий калібрувальний коефіцієнт для OS для кабозантінібу - на ймовірність перейти зі стану прогресування захворювання у стан смерті матриці для кабозантінібу для загальної популяції. Аналогічно було розраховано матрицю переходу між станами для заявленої підгрупи пацієнтів для еверолімусу. Варто зауважити, що введення калібрувального коефіцієнту є припущенням заявника, яке надає результатам аналізу ефективності витрат для підгрупи пацієнтів, які мають метастази в кістках, певну ступінь невизначеності. Зазначасмо, що у публікації Escudier et al. 2018 наявні вхідні дані, зокрема криві Каплана-Мейєра, які дозволяють провести аналіз ефективності витрат для підгрупи пацієнтів аналогічний за методологічним підходом до наданого заявником аналізу для загальної популяції та отримати результат ICER для підгрупи з більшим ступенем визначеності.

3. Показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними, отриманими в ході дослідження METEOR (Meng et al. 2018), що пов'язано із відсутністю відповідних даних для умов України. Однак варто зазначити, що повнотекстова публікація періоджерела із описом способу визначення показників корисності (utilities) відсутня, тому оцінка її методологічної якості неможлива. Показники корисності, що включені в модель, були визначені для клінічних станів, а не при застосуванні заявленої інтервенції та компаратора.
 4. Виникнення підозрюваних побічних реакцій на лікарський засіб кабозантініб може потребувати тимчасового припинення лікування та/або зниження дози лікарського засобу кабозантініб. У разі необхідності, дозу рекомендовано зменшити до 40 мг на добу, а потім до 20 мг на добу. Враховуючи однакову ціну на лікарський засіб у дозуванні 60 мг, 40 мг, 20 мг в аналізі не було враховано можливість зменшення дози. Також інструкцією для медичного застосування еверолімусу передбачено, що для усунення тяжких побічних реакцій та/або при підозрі на непереносимість може бути потрібна зміна дозування. Дозу лікарського засобу еверолімус можна зменшити або препарат можна тимчасово відмінити. При небажаних реакціях ступеня I у корекції доз зазвичай немає потреби. Якщо потрібне зменшення дози, то пропонується доза 5 мг на добу, але не менше. Можливість модифікації дози еверолімусу в аналізі не було враховано.
 5. У модель аналізу ефективності витрат не було включено витрати на моніторинг стану хворих, що отримують лікування кабозантінібом і еверолімусом, як передбачено відповідними інструкціями для медичного застосування. Варто зауважити, що витрати на моніторинг все ж доцільно включати у розрахунок ефективності витрат, оскільки вони матимуть вплив на значення показника ICER.
- За результатами фахової експертизи уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати суттєвий вплив на достовірність розрахованого заявником інкрементального коефіцієнту ефективності витрат (ICER).

Дані щодо аналізу впливу на бюджет

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

За даними регресійного аналізу заявника цільова популяція (дорослі пацієнти, хворі на розповсюджену НКК після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF), та які мають метастази в кістках) становить 109 пацієнтів.

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

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

Базовий сценарій передбачає, що уся цільова популяція пацієнтів отримує стандартну терапію (еверолімус). Новий сценарій передбачає поступовий перехід пацієнтів на нову інтервенцію (кабозантініб). Заявником було враховано, що частка пацієнтів, яка отримуватиме лікування кабозантінібом збільшуватиметься на 20% щороку протягом 5-річного часового горизонту, починаючи з 20% у першому році та закінчуючи 100% у п'ятому (повне витіснення заявленим лікарським засобом компаратора).

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

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, надано в таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій для підгрупи пацієнтів

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів, які потребують лікування кабозантінібом	109	111	113	114	116
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують еверолімус	109	111	113	114	116
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати кабозантініб	109	111	113	114	116

Кабозантініб для лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми (НКК) у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF), 13.10.2021

Кабозантініб, базовий	0	0	0	0	0
Еверолімус, новий	87	67	45	23	0
Кабозантініб, новий	22	44	68	92	116
Кабозантініб, доля	20%	40%	60%	80%	100%
Загальні витрати (базовий сценарій), грн	12 373 726,29	12 554 364,63	12 704 896,58	12 975 854,09	13 156 492,43
● Витрати на еверолімус, грн	12 330 000,00	12 510 000,00	12 660 000,00	12 930 000,00	13 110 000,00
● Витрати на лікування побічних реакцій у зв'язку з лікуванням еверолімусом, грн	43 726,29	44 364,63	44 896,58	45 854,09	46 492,43
Загальні витрати (новий сценарій), грн	26 247 016,01	40 808 503,45	55 539 177,35	71 175 996,33	87 090 975,45
● Витрати на еверолімус, грн	9 870 000,00	7 500 000,00	5 100 000,00	2 610 000,00	0,00
● Витрати на кабозантініб, грн	16 335 355,30	33 268 345,55	50 400 547,45	68 528 807,60	8 705 5491,05
● Витрати на лікування побічних реакцій у зв'язку з лікуванням еверолімусом, грн	35 002,31	26 597,50	18 086,30	9 255,93	0,00
● Витрати на лікування побічних реакцій у зв'язку з лікуванням кабозантінібом, грн	6 658,40	13 560,40	20 543,60	27 932,80	35484,40
Додатковий вплив на бюджет, грн	13 873 289,72	28 254 138,82	42 834 280,77	58 200 142,24	73 934 483,02

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію поступового витіснення новою інтервенцією стандартного лікування для підгрупи пацієнтів з метастазами в кістках,

використаного заявником, додатковий вплив на бюджет кабозантінібу порівняно з еверолімусом у перший рік буде незначним, оскільки вартість не перевищуватиме 22 млн грн (перехід із еверолімусу на кабозантініб на 20%), у другий рік - середнім, оскільки знаходитиметься у діапазоні від 22 млн грн до 37 млн грн (перехід із еверолімусу на кабозантініб на 40%), у наступні три роки протягом подальшого повного переходу на нову інтервенцію - середнім, оскільки витрати знаходитимуться у діапазоні від 37 млн грн до 80 млн грн. Сукупні витрати на лікування когорти пацієнтів за п'ять років еверолімусом («діючий сценарій») складають 63 765 334,02 грн, при додаванні заявленого лікарського засобу кабозантініб («новий сценарій») - 280 861 668,59 грн. Перехід на застосування лікарського засобу кабозантініб для підгрупи пацієнтів з метастазами в кістках потребує додаткових витрат у розмірі **217 096 334,57 грн** протягом п'яти років для лікування заявленої когорти пацієнтів.

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

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки лікарського засобу кабозантініб заявником надана коректно з дослідження METEOR. Представлені результати свідчать про статистично значуще покращення виживаності без прогресування захворювання (PFS) та загальної виживаності (OS) при застосуванні кабозантінібу у порівнянні з еверолімусом у дорослих пацієнтів з НКК та метастазами в кістках, які є заявленою популяцією, після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF). Хоча дослідження має відкритий дизайн, виникнення систематичної помилки було мінімізовано для первинної та вторинної кінцевих точок шляхом залучення до аналізу результатів незалежного комітету по радіології (IRC).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що кабозантініб має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з еверолімусом, що є коректним. Проте описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на достовірність розрахованого заявником інкрементального коефіцієнту ефективності витрат (ICER) та аналізу впливу на бюджет.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу кабозантініб щодо можливості включення заявленого ЛЗ до номенклатур, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами аналізу даних клінічної ефективності та безпеки кабозантінібу за показанням для лікування розповсюдженої НKK у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) на основі даних в публікаціях *Choueiri TK et al. 2015, Bernard E. et al. 2018*, (результати одного дослідження METEOR NCT01865747), було показано, що медіана PFS за оцінкою незалежних експертів (IRC) склала 7,4 місяця (95% CI від 6,6 до 9,1) для групи кабозантінібу у порівнянні з 3,9 місяцями (95% CI від 3,7 до 5,1) для групи еверолімусу; $p < 0,0001$, та показник об'єктивності відповіді ORR за даними IRC склав 17% (95% CI від 13,0 до 22,0) порівняно з 3% (95% CI від 2,0 до 6,0), відповідно, для загальної популяції.

Аналіз підгрупи пацієнтів з **метастазами у кістках (заявлена популяція)** показав, що показник виживаності без прогресування (PFS) склав 7,4 місяці (95% CI від 5,5 до 10,4) для групи кабозантінібу у порівнянні з 2,7 місяцями (95% CI від 1,9 до 3,8) для групи еверолімусу та показник загальної виживаності (OS) склав 20,1 місяців (95% CI від 14,9 до не досягнуто), при середньому терміні спостереження 18,7 місяців для групи кабозантінібу у порівнянні з 12,1 місяцями (95% CI від 9,6 до 16,4) для групи еверолімусу, при середньому терміні спостереження 18,8 місяців.

Профіль безпеки кабозантінібу в досьє оцінювався на основі даних публікації *Choueiri TK et al. 2015, Choueiri TK et al. 2016*, за результатами якого визначено, що на практиці найбільш часто зустрічаються та впливають на загальний процес лікування такі побічні реакції: артеріальна гіпертензія, діарея, втомлюваність, зменшення кількості тромбоцитів, томатит, анемія, блювання, зниження маси тіла, диспепсія та закріп.

За результатами аналізу ефективності витрат проведеного заявником кабозантініб забезпечує додаткові 0,33 QALY для загальної популяції пацієнтів та 0,58 QALY для підгрупи пацієнтів з метастазами в кістках порівняно з еверолімусом. При терапії кабозантінібом додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають 5 260 574,21 грн для загальної популяції та 3 138 472,10 грн для підгрупи пацієнтів з метастазами в кістках, що в обох випадках перевищує поріг готовності платити для України.

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що у сценарії поступового витіснення кабозантінібом еверолімусу у лікуванні підгрупи пацієнтів з метастазами в кістках, що був використаний заявником, додатковий вплив на бюджет кабозантінібу у перший рік буде незначним, оскільки вартість не перевищуватиме 22 млн грн (перехід із еверолімусу на кабозантініб на 20%), у другий рік - середнім у діапазоні від 22 млн грн до 37 млн грн (перехід із еверолімусу на кабозантініб на 40%), у наступні три роки протягом подальшого повного переходу на нову інтервенцію - середнім, оскільки витрати знаходяться у діапазоні від 37 млн грн до 80 млн грн, а загальний кумулятивний додатковий вплив на бюджет за 5 років становитиме 217 096 334,57 грн.

Отже, застосування кабозантінібу має додану клінічну користь для дорослих пацієнтів, хворих на розповсюджену НKK після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) та які мають метастази в кістках, проте витрати за заявленою ціною на кабозантініб є неефективними у порівнянні з еверолімусом.

Рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу кабозантініб за показанням лікування дорослих пацієнтів, хворих на розповсюджену НKK після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF) **та які мають метастази в кістках** з можливим подальшим включенням до номенклатури закупівель за напрямом

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

Для досягнення ефективності витрат на рівні порогу готовності платити для України на рівні 3 ВВП на душу населення для підгрупи пацієнтів, **які мають метастази в кістках**, необхідним є зниження заявленої ціни кабозантінібу на 84,75% при порівнянні кабозантінібу з оптово-відпускною ціною еверолімусу, а до порогу на рівні 5 ВВП на душу населення - на 78,74%. Варто врахувати, що заявником було зазначено про готовність надати знижку на заявлений лікарський засіб та брати участь у переговорній процедурі щодо укладання договору керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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