



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:
трипторелін

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ 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: 28.12.2021

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 28.12.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ДИФЕРЕЛІН® порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, 1 флакон містить триптореліну ембонату 31 мг, еквівалентно триптореліну 22,5 мг.

РП UA/9454/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018.

Виробник Дебіофарм Рісерч енд Мануфакчуринг С.А. (виробництво, первинне пакування, контроль якості та випробування на стабільність: порошок), Швейцарія; ЗІГФРІД ХАМЕЛЬН ГмбХ (виробництво, первинне пакування та контроль якості: розчинник), Німеччина; ПСЕН ФАРМА БІОТЕК (вторинне пакування, випуск серій), Франція; СЕНЕКСІ (виробництво, первинне пакування та контроль якості: розчинник), Франція.

Заявник ПСЕН ФАРМА, Франція.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ДИФЕРЕЛІН®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Трипторелін/Triptorelin.

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

Діюча речовина: triptorelin; 1 флакон містить триптореліну ембонату 31 мг, еквівалентно триптореліну 22,5 мг; допоміжні речовини: полі(dl-лактид когліколід) 75/25, полі (dl-лактид когліколід) 85/15, маніт (Е 421), натрію кармелоза, полісорбат 80; розчинник: вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, 1 флакон містить триптореліну ембонату 31 мг, еквівалентно триптореліну 22,5 мг.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована доза ДИФЕРЕЛІНУ® (22,5 мг) становить 22,5 мг триптореліну (1 флакон), яку вводять кожні шість місяців (кожні двадцять чотири тижні) у вигляді одноразової внутрішньом'язової ін'єкції.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні

ДИФЕРЕЛІН®, порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, 1 флакон містить триптореліну ембонату 31 мг, еквівалентно триптореліну 22,5 мг. РП UA/9454/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018.

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

Трипторелін, агоніст ЛгРГ, діє як сильний інгібітор секреції гонадотропіну за умови тривалого введення в терапевтичних дозах. Дослідження за участю людей та на тваринах показують, що після введення триптореліну спостерігається початкове та тимчасове збільшення рівнів циркулюючого лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та тестостерону у чоловіків/самців та естрадіолу у жінок/самок.

Однак тривале та безперервне введення триптореліну призводить до зниження секреції ЛГ та ФСГ і пригнічення тестикулярного та оваріального стероїдогенезу.

Фармакотерапевтична група: Засоби, які застосовують для гормональної терапії. Гормони та споріднені речовини. Аналоги гонадотропін-релізінг гормону. Код АТХ L02A E04.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

Лікування місцевопоширеного або метастатичного гормонозалежного раку передміхурової залози.

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

Лікування місцевопоширеного або метастатичного гормонозалежного раку передміхурової залози.

Лікування високоризикованого локалізованого або місцевопоширеного раку передміхурової залози, у поєднанні з радіотерапією.

Лікування передчасного статевого дозрівання центрального генезу у дітей віком від 2-х років (у дівчаток віком до 8 років та у хлопчиків віком до 10 років).

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

Заявником зазначено, що Міністерство охорони здоров'я України оприлюднено проєкт Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національної стратегії контролю онкологічних захворювань до 2030 року», який розроблено з метою вдосконалення діяльності держави щодо поступового зниження захворюваності та смертності, спричиненої онкологічними захворюваннями, покращення якості життя пацієнтів, забезпечення створення системи надання доступних високоякісних медичних послуг в Україні, розв'язання системних проблем у зазначеній сфері.

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 місцевопоширеного або метастатичного гормонозалежного раку передміхурової залози.

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)

В даний час рак передміхурової залози одна з найважливіших медичних проблем, що стоїть перед популяцією чоловіків. Рак передміхурової залози є найбільш поширеною солідною пухлиною в Європі, з показником захворюваності 214 випадків на 100 000 чоловіків, який перевищує показник захворюваності на рак легені та колоректальний рак. Крім того, в даний час рак передміхурової залози займає друге місце серед причин смерті від злоякісних новоутворень у чоловіків.

Загальна кількість випадків захворювання за даними Національного канцер-реєстру України у 2018 року становить 7936 пацієнтів. Не прожили 1-го року з числа вперше виявлених у 2018 році - 14,4 % (1 111 пацієнта). Загальна кількість випадків захворювання за даними канцер-реєстру 2019 року становить 8 178 пацієнтів.

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 За даними IHME в Україні у 2019 році рак простати за показником втрачених років життя, у зв'язку з непрацездатністю або передчасною смертю (DALY) у всіх вікових категоріях спричинив втрату 104 013 років життя та займав 7 місце серед онкологічних захворювань, смертність - 4 947 осіб (6 місце серед онкологічних захворювань), захворюваність - 9 747 (7 місце), поширеність - 64 341 (4 місце).

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

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

Варто зазначити, у досьє вказано, що лікарський засіб трипторелін не включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, однак при проведенні фахової експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ) встановлено, що трипторелін і гозерелін включені до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 22 видання 2021 року³, як терапевтична альтернатива лейпрореліну для лікування метастатичного раку передміхурової залози.

Відповідно до інформації у досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним гормонозалежним раком передміхурової залози.

Втручання (I, intervention) – трипторелін 22,5 мг 1 раз на 6 місяців.

Компаратор (C, comparator) – гозерелін 10,8 мг, 1 раз на 3 місяці.

Кінцеві точки (O, outcomes) – загальна відповідь на лікування, виживаність без прогресування (Progression free survival, PFS), рівень простатспецифічного антигену (prostate-specific antigen, PSA), побічні явища (інфаркт міокарду, аритмія)

У досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора гозереліну. Заявником зазначено, що гозерелін закуповується за кошти Державного бюджету України та займає найбільшу частку ринку серед агоністів лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормона (ЛгРГ).

² <http://www.healthdata.org>

³ <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

Уповноваженим органом з державної ОМТ встановлено, що гозерелін включений до Номенклатури централізованих закупівель лікарських засобів за напрямком “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармацевтичні препарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”. Також гозерелін включений до Національного переліку основних лікарських засобів (для лікування раку передміхурової залози), та наявний у чинному 13 випуску Державного формуляра лікарських засобів.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ диферелін у досьє представлена непослідовно. У наданій блок-схемі PRISMA вказано, що за результатами пошуку лише одна публікація клінічного випробування підлягає аналізу, але не вказано яка саме. Далі у досьє представлені висновки Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Care Excellence guideline, NICE) щодо лікарського засобу дегарелікс (не є технологією порівняння) у порівнянні з агоністами ЛГРГ та публікацією, в якій порівнювали агоністів та антагоністів ЛГРГ (не є релевантні до обраного у досьє PICO) та однією публікацією ретроспективного дослідження, в якій представлені результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки агоністів ЛГРГ між собою. Не дивлячись на те, що у блок-схемі PRISMA вказано про обрання для подальшого аналізу лише однієї публікації рандомізованого клінічного випробування, далі у представленні результатів порівняльної клінічної ефективності з обраним у досьє заявником компаратором надається одне ретроспективне дослідження (публікація Shim et al., 2019⁴) та один систематичний огляд (публікація Bolton et al., 2018⁵).

Публікація Shim et al., 2019 описує ретроспективне дослідження, яке мало на меті дослідити зміни рівня тестостерону та показників хімічної кастрації після андрогендеприваційної терапії (АДТ) із застосуванням гозереліну, триптореліну та лейпроліду (лейпрорелін). Були проаналізовані медичні картки 125 пацієнтів: 59 пацієнтів отримували гозерелін (11,34 мг), 44 пацієнти отримували **трипторелін (11,25 мг)** і 22 пацієнти (11,25 мг) - лейпролід; 55,9% пацієнтів у групі гозерелін і 56,8% у групі триптореліну додатково отримували бікалутамід.

Заявником у досьє надані наступні результати: найнижчий середній рівень тестостерону протягом 9 місяців лікування був досягнутий у пацієнтів, які отримували трипторелін, потім у тих пацієнтів, які отримували лейпролід та гозерелін ($p = 0,001$). Значні відмінності спостерігалися лише при кастраційному рівні тестостерону <10 нг/дл: у 54,2% пацієнтів у групі гозереліну, у 93,2% у групі триптореліну та у 86,4% у групі лейпроліду ($p < 0,001$).

Під час проведення фахової експертизи ЛЗ трипторелін уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості ретроспективного дослідження (публікація Shim et al., 2019) за допомогою адаптованого листа оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів). Дослідження вивчало чітко визначене клінічне питання (пацієнти із гістологічно задокументованим, місцево поширеним або метастатичним раком передміхурової залози; АДТ із застосуванням гозереліну, триптореліну та лейпроліду (лейпрорелін), клінічна кінцева точка - частка пацієнтів з кастраційним рівнем тестостерону); пацієнти групи досліджуваного ЛЗ та груп порівняння на початку дослідження були схожими (демографічні, клінічні дані та ін.); 55,9% пацієнтів у групі гозереліну та 56,8% у групі триптореліну додатково отримували бікалутамід. Проте, основні фактори, які впливають на результат (confounding factor) при аналізі не були враховані; не розраховувалась статистична потужність дослідження, обґрунтування та розмір вибірки не наведено, проте описано використані статистичні методи аналізу, які в цілому відповідають поставленим завданням аналізу; в публікації не вказані критерії включення та виключення пацієнтів, дослідження є ретроспективним та має малий розмір

⁴ Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide / Myungsun Shim et al. // Investig Clin Urol. 2019 Jul;60(4):244-250. doi: 10.4111/icu.2019.60.4.244. Epub 2019 May 21. PMID: 31294133; PMCID: PMC6607074.

⁵ Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review / Eva M. Bolton et al. // BJU Int . 2018 Sep;122(3):371-383. doi: 10.1111/bju.14168. Epub 2018 May 8.

вибірки. Отже, публікація Shim et al., 2019 оцінена як така, що має низьку методологічну якість.

Були оцінені медичні записи 125 пацієнтів із гістологічно задокументованим, місцево поширеним або метастатичним раком передміхурової залози, які отримували лікування агоністами ЛгРГ у період з січня 2009 року по грудень 2015 року.

Один з трьох агоністів ЛгРГ (гозереліну ацетат 11,34 мг, триптореліну ацетат 11,25 мг або лейпролідів ацетат 11,25 мг) вводили з інтервалом один раз в 3 місяці. Проведений аналіз рівня тестостерону у сироватці крові безпосередньо перед лікуванням та через 3, 6 та 9 місяців після початку лікування та проведена оцінка кількості пацієнтів з рівнем тестостерону у сироватці нижче кастраційних рівнів <50, <20, та <10 нг/дл через 3, 6 та 9 місяців у відповідь на кожен із трьох лікарських засобів. Базові характеристики пацієнтів (вік, ІМТ, рівень PSA, тестостерону та розмір простати) суттєво не відрізнялися між трьома групами ($p > 0,05$).

У публікації представлені результати субгрупового аналізу пацієнтів, які приймали монотерапію агоністами ЛгРГ, серед них було 26 пацієнтів, які отримували гозерелін, 19 пацієнтів у групі триптореліну. Не було статистично значущої різниці між кількістю пацієнтів у групі триптореліну та групі гозереліну, які досягли кастраційного рівня тестостерону 50 нг/дл та 20 нг/дл. Статистично значуща різниця між кількістю пацієнтів групи триптореліну та групи гозереліну спостерігалася при досягненні кастраційного рівня тестостерону < 10 нг/дл через 9 місяців терапії (у 89,5% пацієнтів групи триптореліну та 34,6% групи гозереліну).

Таблиця 1. Результати досягнення кастраційного рівня тестостерону через 9 місяців після лікування агоністами ЛгРГ

Рівень тестостерону	Монотерапія ЛгРГ агоністами	Результат на 9 місяць	p-value
50 нг/дл	Гозерелін (n=26)	25 (96.2%)	0.897
	Трипторелін (n=19)	19 (100%)	
20 нг/дл	Гозерелін (n=26)	24 (92.3%)	0.684
	Трипторелін (n=19)	19 (100%)	
10 нг/дл	Гозерелін (n=26)	9 (34.6%)	<0.001
	Трипторелін (n=19)	17 (89.5%)	

Серед 125 пацієнтів включених до ретроспективного аналізу, у 7 пацієнтів спостерігалось клінічно важливе побічне явище, пов'язане з опорно руховою системою (1 пацієнт з групи триптореліну та 5 пацієнтів з групи гозереліну); у 6 пацієнтів спостерігалось почервоніння обличчя (1 пацієнт з групи триптореліну та 3 пацієнтів з групи гозереліну), тяжкий остеопороз (1 пацієнт з групи гозереліну) та побічні реакції зі сторони серцево-судинної системи (1 пацієнт з групи гозереліну). Жоден із пацієнтів не припинив лікування агоністами ЛгРГ через виникнення побічних явищ. Частота побічних явищ була вищою при застосуванні гозереліну порівняно з триптореліном, але різниця у частоті не була статистично значущою ($p > 0,05$).

За проаналізованими даними автори публікації дійшли висновку, що не дивлячись на найнижчий кастраційний рівень тестостерону <10 нг/дл, після 9 місяців лікування триптореліном, користь від підтримки рівня тестостерону на такому низькому рівні ще не виявлена.

Звертаємо увагу, що у даному дослідженні дозування триптореліну становило 11,25 мг раз в три місяці, а у досьє обране дозування триптореліну - 22,5 мг раз на 6 місяців. Заявником у клінічній частині досьє зазначено, що вказана доза та частота введення є порівнюваними щодо клінічної ефективності.

У досьє у клінічному розділі також наданий систематичний огляд порівняльних досліджень агоністів ЛГРГ гозереліну, триптореліну та лейпрореліну для лікування раку передміхурової залози з метою визначення клінічних відмінностей між даними лікарськими засобами (публікація Bolton et al., 2018). У досьє з даної публікації надано лише переклад висновку, а саме: хоча агоністи ЛГРГ забезпечують подібний ефект кастрації, недостатньо доказів того, що агоністи ЛГРГ еквівалентні.

Уповноваженим органом з державної ОМТ виявлено, що у даному систематичному огляді лише одне рандомізоване контрольоване дослідження (Bahl et al., 2016⁶) вивчало порівняльну клінічну ефективність саме триптореліну та гозереліну. У вказаному дослідженні оцінювали еквівалентність циторедуктивної (cytoreductive) ефективності при застосуванні неоад'ювантної терапії триптореліном та гозереліном до проведення променевої терапії у пацієнтів із локалізованим раком передміхурової залози. Дана популяція дослідження не є релевантною до обраного заявником показання та визначеної популяції у РІСО. Далі наведені результати для ознайомлення.

29 із 34 пацієнтів у групі гозереліну та 33 із 37 пацієнтів у групі триптореліну досягли кастраційного рівня тестостерону (<20 нг/дл або <0,6 нмоль/л). Середній час до кастрації становив 6,1 тижні (95% СІ 5,8-6,5) для гозереліну і 6,4 тижні для триптореліну (95% СІ 5,9-10,0) (p=0,72). Дані результати демонструють еквівалентність (не меншу ефективність, non-inferiority) триптореліну у порівнянні з гозереліном при неоад'ювантній терапії локалізованого раку передміхурової залози.

При представленні результатів аналізу порівняльної безпеки заявленого ЛЗ триптореліну у досьє надано посилання на публікацію Cone et al., 2020⁷, в якій зазначено, що використовуючи перевірену методологію фармаконагляду, авторами публікації знайдений сигнал щодо розвитку інфаркту міокарда на фоні терапії агоністами ЛГРГ, але не виявлений для антагоністів ЛГРГ.

Також у досьє для представлення профілю безпеки триптореліну були взяті дані з інструкції для медичного застосування та результати серцевих побічних явищ з публікації Davey et al., 2020⁸.

З публікації Davey et al., 2020 заявник у досьє надає лише одну таблицю, без опису дослідження та результатів, та зазначає, що найменший ризик виникнення інфаркту міокарда мають пацієнти, які застосовували трипторелін (1,8 %), для гозереліну даний показник становить 3,4 %.

Таблиця 2. Серцеві побічні явища у пацієнтів з раком передміхурової залози

	Гозерелін	Трипторелін
Будь-які серцеві побічні явища	844 (19.3%)	185 (14.0%)

⁶ A randomized controlled trial to determine the effect of triptorelin on reduction of prostate volume preradiotherapy compared with standard therapy (goserelin) / Amit Bahl et al. // J Clin Oncol 2016; 34 (Suppl.): 30

⁷ Lower odds of cardiac events for gonadotrophic releasing hormone antagonists versus agonists / Eugene Blanchard Cone et al. // Journal of Clinical Oncology - February 19, 2020 DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.34

⁸ Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice / Patrick Davey, Mike G. Kirby // World J Urol . 2021 Feb;39(2):307-315. doi: 10.1007/s00345-020-03433-3. Epub 2020 Sep 26.

Серцева недостатність	196 (4.5%)	52 (3.9%)
Інфаркт міокарда	147 (3.4%)	24 (1.8%)
Аритмія	516 (11.8%)	115 (8.7%)
Ішемічна хвороба серця	377 (8.6%)	63 (4.7%)

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ встановлено, що публікація Davey et al., 2020 - це *post-hoc* аналіз реальних даних (*real-world data*) Великої Британії, в якому порівнювали частоту серцевих побічних явищ, які виникають при лікуванні агоністами порівняно з антагоністами ЛгРГ раку передміхурової залози. Всього в аналіз було включено 9081 пацієнт з раком передміхурової залози, які раніше не отримували лікування агоністами та/або антагоністами ЛгРГ, серед них 4366 пацієнтів отримували гозерелін, 1325 - трипторелін. Варто звернути увагу, що у даному дослідженні порівнювали профіль безпеки саме дегареліксу (антагоніст ЛгРГ) з трьома агоністами ЛгРГ і всі статистичні оцінки наведені саме для такого порівняння.

Заявником при проведенні фармакоекономічного аналізу були враховані такі побічні явища: інфаркт міокарду та будь-які серцеві побічні явища з публікації Davey et al., 2020, однак метою даного аналізу реальних даних було порівняти результати серцево-судинних захворювань у пацієнтів, які отримували дегарелікс порівняно з агоністами ЛгРГ.

В досьє заявником наданий перелік міжнародних клінічних настанов щодо ведення пацієнтів з раком передміхурової залози, але не представлені самі рекомендації.

Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак передміхурової залози (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2021 - Prostate Cancer). Під час альтернативного пошуку знайдена оновлена версія Version 2.2022, 30.11.21⁹, інформація з якої представлена нижче.

Варіанти андрогендеприваційної терапії (АДТ) для лікування чоловіків із метастатичним раком простати:

- андрогендеприваційна терапія (орхіектомія, агоністи ЛгРГ (гозерелін, лейпролід, трипторелін), агоніст ЛгРГ плюс антиандрогени першого покоління або антагоніст ЛгРГ);
- орхіектомія плюс доцетаксел;
- агоністи ЛгРГ плюс доцетаксел;
- агоністи ЛгРГ плюс доцетаксел плюс антиандрогени першого покоління;
- дегарелікс плюс доцетаксел.

Настанови з клінічної практики (представлена у вигляді спільної публікації Європейської асоціації урології [EAU], Європейської асоціації ядерної медицини [EANM], Європейського товариства радіотерапії та онкології [ESTRO], Європейського товариства урогенітальної радіології [ESUR], Міжнародного товариства геріатричної онкології [SIOG]): лікування рецидивуючого та метастатичного раку передміхурової залози (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer).¹⁰

Агоністи ЛгРГ замінили хірургічну кастрацію як стандарт лікування у гормональній терапії, оскільки ці препарати мають потенціал для зворотнього ефекту та запобігають фізичного та психологічного дискомфорту, пов'язаного з орхіектомією. На початку лікування агоністами ЛгРГ слід розглянути терапію антиандрогенами для пригнічення синдрому «спалаху тестостерону», тривалість якої зазвичай приблизно 4 місяці. Також доступні антагоністи ЛгРГ, які зв'язуються з рецепторами ЛгРГ, що призводить до швидкого

⁹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

¹⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039206/>

зниження рівня лютеїнізуючого гормону, фолікулоstimулюючого гормону та тестостерону без синдрому «спалаху тестостерону», що спостерігається на фоні терапії агоністами.

Настанови з клінічної практики іспанського товариства медичної онкології щодо лікування прогресуючого раку передміхурової залози (SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020)). Під час альтернативного пошуку знайдена оновлена версія датована 21.01.2021, інформація з якої представлена нижче.¹¹

Відсутні чіткі докази на користь/перевагу будь-якого типу андрогендеприваційної терапії (орхіектомія, агоністи ЛгРГ, антагоністи ЛгРГ)

Рекомендації для пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози, які не отримували раніше гормональну терапію:

- пацієнтам слід негайно запропонувати АДТ для полегшення симптомів та подовження виживаності;
- відстрочення АДТ можна розглянути у безсимптомних пацієнтів, щоб мінімізувати довгострокові побічні ефекти.

Настанови Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування раку передміхурової залози (Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up) 25.06.2020.¹²

В настанові наявні рекомендації в цілому для АДТ без уточнення щодо застосування агоністів ЛгРГ та триптореліну зокрема.

Первинна АДТ не рекомендується в якості початкового лікування не метастатичного раку передміхурової залози.

Променева терапія плюс АДТ рекомендована для чоловіків з високим ризиком або місцево поширеним раком передміхурової залози

АДТ рекомендується як перша лінія лікування пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози, які раніше не отримували гормональну терапію, у комбінації з абіратероном/преднізолоном або апалутамідом, або доцетакселом, або ензалутамідом.

Монотерапія АДТ рекомендована в якості першої лінії чоловікам з метастатичним раком передміхурової залози, які не можуть приймати абіратерон, апалутамід, ензалутамід та доцетаксел.

Настанови з клінічної практики американської асоціації урологів, американського товариства радіаційної онкології, товариства урологічної онкології щодо лікування розповсюдженого раку передміхурової залози. (Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I)¹³

Необхідно запропонувати АДТ з агоністами або антагоністами ЛгРГ, або хірургічну кастрацію пацієнтам з метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наразі є чинним “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Рак передміхурової залози”, затверджений наказом МОЗ України від 02.04.2014 №235.¹⁴

Гормональна (ендокринна) терапія здійснюється шляхом хірургічної (орхектомії) та/або медикаментозної кастрації (застосування гормональних препаратів). Показана в усіх випадках раку передміхурової залози, у тому числі після радикальної простатектомії, як паліативна терапія першої лінії при місцеворозповсюдженому, розповсюдженому, метастатичному, рецидивному або прогресуючому раку передміхурової залози.

Показання до застосування:

- поєднання з променевою терапією, у пацієнтів з місцево-поширеним раком передміхурової залози проміжного ризику тривалістю 4-6 місяців;

¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625671/>

¹² [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39898-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39898-7/fulltext)

¹³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960679/>

¹⁴ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

- *посидання з променевою терапією, у пацієнтів з місцево-поширеним раком передміхурової залози високого ризику тривалістю 24-36 місяців;*
- *метастатичний рак передміхурової залози (рекомендовано застосування антиандрогенів в усіх пацієнтів за 2-7 днів до призначення агоністів ЛГРГ).*

Медикаментозна кастрація:

Агоністи лютеїнізуючого гормону - рилізінг гормону (ЛГРГ).

Необхідно зазначити, що при застосуванні агоністів ЛГРГ можливий розвиток синдрому "спалаху" (посилення росту пухлини відмічають біля 40 % пацієнтів), тому завчасно чи одночасно обов'язково слід призначати блокатори андрогенних рецепторів – антиандрогени.

При позитивних результатах лікування аналогами ЛГРГ протягом 3 місяців – орхектомія виправдана, при негативних - від хірургічної кастрації слід відмовитись.

Антагоністи ЛГРГ

Антиандрогени:

стероїдні (ципротерону ацетат та медроксипрогестерону ацетат);

нестероїдні, або чисті (флутамід і бікалутамід).

Звертаємо увагу, що станом на час підготовки висновку ведеться робота мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Рак передміхурової залози» відповідно до наказу МОЗ від 18.08.2020 року № 1908 щодо оновлення клінічного протоколу.

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

Результат фармакоеконічного аналізу методом мінімізації витрат, наданого заявником, показав, що при застосуванні триптореліну для лікування дорослих пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним гормонозалежним раком передміхурової залози витрати можуть бути меншими на 2887,69 грн на одного пацієнта в рік порівняно із гозереліном із застосуванням для розрахунку оптово-відпускних цін для обох лікарських засобів. Це дозволить додатково пролікувати триптореліном 137 пацієнтів на кожну тисячу пацієнтів.

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

Дані щодо ефективності витрат

Ефективність витрат триптореліну була оцінена із застосуванням методу мінімізації витрат (cost-minimization).

За результатами ретроспективного дослідження Shim et al., 2019¹⁵ різниця між кількістю пацієнтів у групі триптореліну та групі гозереліну, які досягли кастраційного рівня тестостерону 50 нг/дл та 20 нг/дл, не була статистично значуща; частота побічних явищ між вказаними групами статистично не значуща (p>0,05), що підтверджує подібність клінічної ефективності та безпеки триптореліну та гозереліну.

Для розрахунків було використано витрати на застосування ЛЗ та лікування побічних реакцій. Результати фармакоеконічного аналізу наведено у таблиці 4.

Таблиця 3. Результати фармакоеконічного аналізу триптореліну за даними заявника

№	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: трипторелін Компаратор: гозерелін

¹⁵ Shim M, Bang WJ, Oh CY, Lee YS, Cho JS. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. Investig Clin Urol. 2019 Jul;60(4):244-250. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.4.244>

		За основу дослідження було прийнято вартість лікування одного пацієнта протягом одного року та проведено фармакоекономічний аналіз за методом «мінімізація витрат». Вказаний метод було обрано з огляду на показану однакову клінічну ефективність порівнюваних медичних технологій, адже дана умова визначає доцільність використання саме методу аналізу «мінімізація витрат», зокрема, розрахунок показника різниці витрат між різними медичними технологіями та кількості пацієнтів, яких можливо додатково вилікувати за рахунок економії коштів шляхом застосування триптореліну в якості препарату вибору при лікуванні раку передміхурової залози.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним гормонозалежним раком передміхурової залози. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені у модель: <ul style="list-style-type: none"> • Витрати на застосування триптореліну • Витрати на застосування гозереліну • Витрати на лікування побічних реакцій (наслідків серцево-судинної події, витрати на лікування випадку інфаркту міокарда на фоні серцево-судинної події). Вартість триптореліну (22,5 мг) розрахована на підставі оптово-відпускної ціни, затвердженої наказом МОЗ України №1322 від 02.07.2021, що становить 8 900,00 грн. Вартість гозереліну (10,8 мг) розрахована на підставі оптово-відпускної ціни для ТН Гозерелін Алвоген, затвердженої наказом МОЗ України №449 від 06.03.2018, що становить 4 800,00 грн.
4	Результати	Вартість річного курсу лікування триптореліном на одного пацієнта: 17 800,00 грн. Вартість річного курсу лікування гозереліном на одного пацієнта: 19 200,00 грн. Різниця витрат: 1 400,00 грн Сумарні витрати на заявлену інтервенцію (витрати на лікарський засіб та усунення побічних реакцій) на одного пацієнта: 20 948,61 грн. Сумарні витрати на компаратор (витрати на лікарський засіб та усунення побічних реакцій) на одного пацієнта: 23 836,30 грн Різниця сумарних витрат: 2 887,69 грн Аналіз чутливості З метою дослідження чутливості результатів фармакоекономічного аналізу до зміни різних параметрів заявником був проведений однофакторний та багатофакторний (ймовірнісний) аналіз чутливості. Заявником визначено, що при порівнянні триптореліну та гозереліну різниця витрат та можлива кількість додатково пролікованих пацієнтів виявились найбільш чутливими до зміни вартості річного курсу лікування досліджуваними лікарськими засобами. При цьому показовим є те, що можливе зменшення

		вартості триптореліну на 20% дозволить пролікувати до 370 додаткових на кожні 1000 пацієнтів.
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника	Заявником не було описано принцип вибору міжнародних непатентованих назв та торговельних назв лікарських засобів, ціни яких були використано при розрахунку витрат на усунення побічних реакцій. Для проведення розрахунку різниці витрат заявником було використано ціну гозереліну з реєстру оптово-відпускних цін, затвердженого наказом МОЗ України №449 від 06.03.2018, що становить 4 800,00 грн. Однак, ціна на ТН Гозерелін Алвоген в наказах МОЗ щодо розподілу лікарського засобу гозерелін, закупленого за кошти державного бюджету, є нижчою від оптово-відпускної ціни.

Отже, за даними заявника, застосування триптореліну може призвести до економії витрат на одного пацієнта на 2 887,69 грн порівняно із гозереліном на 1 рік. Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на одного пацієнта складають 20 948,61 грн, сумарні витрати на компаратор на одного пацієнта – 23 836,30 грн.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які можуть мати вплив на результат аналізу мінімізації витрат:

З огляду на невизначеність вартості усунення побічних реакцій різниця витрат може відрізнятися від зазначеної заявником.

Відповідно до наказу МОЗ України від 18.11.2021 № 2563 "Про внесення змін до Розподілу лікарського засобу «ГОЗЕРЕЛІН АЛВОГЕН (Гозерелін, 10,8 мг)» для лікування онкологічних хворих, закупленого за кошти Державного бюджету України" ціна гозереліну становить 1 243,51 грн, що є в 3,86 рази меншою, ніж ціна з реєстру оптово-відпускних цін. При проведенні розрахунків із використанням закупівельної ціни гозереліну, що становить 1 243,51 грн, витрати на застосування триптореліну перевищують витрати на застосування гозереліну на річний курс, тобто перехід на використання триптореліну не призводить до економії витрат та потенційних заощаджень.

Аналіз впливу на бюджет

Заявником проведено аналіз впливу на показники бюджету триптореліну порівняно з гозереліном на підставі прямих медичних витрат.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом трипторелін, розраховано заявником на підставі даних щодо нововиявлених пацієнтів з раком передміхурової залози з Національного канцер-реєстру України. Заявник зазначив, що розрахована кількість пацієнтів, які будуть потребувати ЛЗ трипторелін у 2022 році буде складати 2382.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, надано в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	2022	2023	2024	2025	2026
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим	2 382	2 474	2 566	2 658	2 750

лікарським засобом трипторелін					
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують гозерелін	2 382	2 474	2 566	2 658	2 750
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб трипторелін	0	0	0	0	0
Частка пацієнтів (трипторелін)	20%	40%	60%	80%	100%
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують гозерелін	1 906	1484	1 026	532	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб трипторелін	476	990	1 540	2 126	2 750
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	56 776 832,15	58 970 044,26	61 163 256,37	63 356 468,49	65 549 680,60
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом трипторелін, грн	55 401 167,24	56 112 434,29	56 717 421,21	57 216 127,98	57 608 554,61

• Новий сценарій – витрати на лікарський засіб трипторелін, грн	45 066 463,73	46 114 611,42	47 111 232,70	48 056 327,58	48 949 896,05
Потенційні заощадження, грн	1 375 664,91	2 857 609,96	4 445 835,16	6 140 340,50	7 941 125,99
Кількість додатково пролікованих пацієнтів	77	160	249	344	446

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні, проведений заявником показав, що при застосуванні сценарію поступового переходу, в середньому впродовж п'яти років щорічні витрати на трипторелін будуть становити 47 059 706,29 грн та будуть мати середній вплив на бюджет (в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн). Сукупні витрати на лікування пацієнтів за п'ять років гозереліном складають 305 816 281,86 грн, а при переході до триптореліну («новий сценарій») - 283 055 705,33 грн. За висновком заявника потенційні заощадження від лікування когорти пацієнтів коливаються від 1 375 664,91 грн до 7 941 125,99 грн на рік, при цьому перехід на застосування заявленої медичної технології може призвести до економії витрати у розмірі 22 760 576,53 грн протягом п'яти років для лікування пацієнтів.

Уповноваженим органом проведена оцінка аналізу впливу на бюджет, за результатами якої встановлено фактори, які можуть мати вплив на результат:

Заявником було зазначено, що Диферелін у дозуванні 22,5 мг пропонується для нововиявлених пацієнтів, гормонотерапія триває 2-3 роки, а потім пацієнти переходять на інші види терапії. Однак, в аналізі впливу на бюджет, розрахунки проведені для лікування нововиявлених пацієнтів лише протягом одного року без можливості використовувати заявлений ЛЗ в подальшому відповідно до заявленої у досьє інформації.

Заявником при проведенні розрахунку потреби в ЛЗ трипторелін не було враховано зазначену в досьє стадію захворювання (місцевопоширений або метастатичний рак), розрахунок проведений для всіх пацієнтів з раком передміхурової залози, включаючи тих, кому гормональна терапія не показана. Також заявником було виокремлено пацієнтів лише з сільської місцевості, що обмежує, в такому випадку, рівний доступ пацієнтів до лікування.

Всі перераховані фактори мають вплив на розраховану заявником когорту пацієнтів, які потенційно потребуватимуть ЛЗ трипторелін що, відповідно, створює невизначеність результатів аналізу впливу на бюджет.

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)

В досьє вибір в якості компаратора гозереліну є коректним.

Інформація про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування заявленого лікарського засобу (трипторелін) порівняно з лікарським засобом порівняння (гозерелін) у досьє надана непослідовно та некоректно.

За даними ретроспективного дослідження (Shim et al., 2019), представленого у клінічному розділі досьє, наявна статистично значима різниця кастраційного рівня тестостерону (<10 нг/дл) при лікуванні триптореліном в порівнянні з гозереліном через 9 місяців терапії при монотерапії агоністами агоністами ЛГРГ ($p < 0,001$). Проте, слід зауважити, що дана статистично значима різниця нівелюється тим фактом, що всі групи мають співставну частоту досягнення кастраційного рівня тестостерону <50 нг/дл, <20 нг/дл на 3, 6, 9 місяці терапії. За частотою побічних явищ різниця між групою триптореліну статистично не значима порівняно з групою гозереліну ($p > 0,05$).

Результати аналізу мінімізації витрат, наданого заявником, свідчать про те, що застосування триптореліну може призвести до економії витрат порівняно з гозереліном відповідно до оптово-відпускної ціни на ТН Гозерелін Алвоген. Однак описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори мають вплив на коректність результатів аналізу мінімізації витрат для підтвердження економічної доцільності порівнюваних інтервенцій. Зокрема, за умови використання у розрахунках закупівельної ціни гозереліну було встановлено відсутність економічних переваг триптореліну. Крім того, з огляду на невизначеність вартості усунення побічних реакцій, різниця витрат на усунення побічних реакцій може відрізнятись від зазначеної заявником.

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету на підставі даних щодо нововиявлених пацієнтів з раком передміхурової залози з Національного канцер-реєстру України. Поданий заявником результат аналізу показав, що використання триптореліну може призвести до економії витрат та потенційних заощаджень. Однак описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори мають суттєвий вплив на коректність наданих заявником результатів аналізу впливу на бюджет. Зокрема, за умови використання у розрахунках закупівельної ціни гозереліну, було встановлено, що перехід на використання триптореліну не призводить до економії витрат та потенційних заощаджень. Крім того, заявником було некоректно розраховано потребу у лікарському засобі, що робить результати аналізу впливу на бюджет не визначеними.

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 трипторелін для лікування місцевопоширеного або метастатичного гормонозалежного раку передміхурової залози, щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Номенклатури централізованих закупівель лікарських засобів за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

Трипторелін і гозерелін включені до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 22 видання 2021 року,¹⁶ як терапевтична альтернатива лейпрореліну для лікування метастатичного раку передміхурової залози.

Трипторелін включений до розділу VIII. Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 (зі змінами),¹⁷ для лікування раку передміхурової залози у дозуванні 3,75 мг та 11,25 мг.

У настановах з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN, 2021) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2020) щодо лікування раку

¹⁶ <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹⁷ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1081-2017-%D0%BF#Text>

передміхурової залози наявні рекомендації в цілому для АДТ із рекомендаціями застосовувати агоністи ЛГРГ без надання переваг будь-якій МНН (гозерелін, лейпролід, трипторелін).

За наданими у досьє результатами ретроспективного дослідження *Shim et al., 2019* різниця між кількістю пацієнтів у групі триптореліну та групі гозереліну, які досягли кастраційного рівня тестостерону 50 нг/дл та 20 нг/дл, не була статистично значуща; частота побічних явищ між вказаними групами статистично не значуща ($p>0,05$). Отже, можна зробити висновок, що трипторелін та гозерелін є рівно ефективними.

За результатами проведеного аналізу економічного розділу досьє встановлено наявність ціни на ЛЗ гозерелін (компаратор) нижчої в 3,86 рази від оптово-відпускної ціни в наказах МОЗ України щодо розподілу лікарського засобу Гозерелін Алвоген, закупленого за кошти державного бюджету. При використанні у розрахунках закупівельної ціни гозереліну було встановлено відсутність економічних переваг застосування триптореліну.

На підставі вищезазначеного та проаналізованих даних щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності уповноваженим органом з державної ОМТ рекомендовано розглядати можливість включення триптореліну у якості терапевтичної альтернативи гозереліну до номенклатури централізованих закупівель лікарських засобів за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» для лікування місцевопоширеного або метастатичного гормонозалежного раку передміхурової залози. Для досягнення ефективності витрат рекомендовано, щоб витрати на курс лікування триптореліну не перевищували витрат на курс лікування гозереліну, розрахований з використанням поточної закупівельної ціни на гозерелін (відповідно до наказів МОЗ про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами).

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.