

Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології - комбінації лікарських засобів дабрафенібу та траметинібу (ТН ТАФІНЛАР та ТН МЕКІНІСТ) за показанням для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600

№ п/п	Зауваження до проекту висновку, що були надані заявником (Представництво «Новартіс Фарма Сервісез АГ»)
1.	Стор. 4 проекту висновку Просимо видалити формулювання у висновку <i>«Також уповноважений орган додатково зазначає, що злоякісна меланома шкіри та інші злоякісні новоутворення шкіри за МКХ-10 C43, C44 включені до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 27.10.2014 №778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13.11.2014 за № 1439/262163»</i> Злоякісна меланома та інші злоякісні новоутворення шкіри за (МКХ-10 C43, C44) включені до «Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 27.10.2014 №778, за кодами Orpha.net: 618, 51013, 97338, 98589, 168999, 252050, 252206, 293822, 404560, жоден з яких не відповідає неоперабельній або метастатичній меланомі, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. Коментар: вважаємо зауваження некоректним.
2.	Стор. 7 проекту висновку Просимо видалити формулювання у висновку <i>«Проте неврахування пацієнтів із раніше встановленим діагнозом, у яких відбулось прогресування захворювання до метастатичної форми у поточному році, призводить до зменшення кількості пацієнтів, яким потенційно може бути показане застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу».</i> <i>Отже, враховуючи вищезазначене, розрахунок попередньої потреби охорони здоров’я у заявленій медичній технології в досьє представлено орієнтовно для мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією, проте потреба може бути більшою.</i> Показник поширеності неоперабельної або метастатичної меланоми стадій ІІІ–ІV (офіційних даних про який в Україні немає) відображає кількість пацієнтів на онкологічному обліку на кінець року. Відповідно, якщо пацієнт перебуває на диспансерному обліку із вказаним діагнозом, - то він отримує відповідну стандартну доступну терапію. З клінічної точки зору при належній відповіді на поточне лікування воно не може бути змінене без вагомих на те причин, а отже такий пацієнт не може претендувати на лікування комбінацією траметиніб + дабрафеніб. Якщо у пацієнта відбувається прогресування хвороби, то йому теж не може бути призначена комбінація траметиніб + дабрафеніб, оскільки попередня системна протиракова терапія (хіміотерапія, імунотерапія, терапія біологічними агентами, вакцинотерапія,

	дослідницька терапія) стадій ІІІС (нерезектабельної) та ІV (метастатичної) меланоми були критеріями виключення пацієнтів у клінічних дослідженнях COMBI-d та COMBI-v. Оскільки згідно з інструкціями для медичного застосування дабрафенібу в комбінації з траметинібом застосовується у раніше нелікованих пацієнтів (!!!) з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, тобто в першій лінії лікування, <u>то пацієнти, яким був встановлений діагноз меланоми шкіри у попередні роки (на яку вказує уповноважений орган), не можуть бути враховані у розрахунку потреби в ЛЗ.</u> Коментар: Вважаємо зауваження некоректним.
3.	Стор. 7 проєкту висновку <i>Уповноважений орган зауважує, що роки життя, скориговані за якістю (QALY) не є кінцевими точками оцінки клінічної ефективності, а є змодельованими показниками, що розраховуються за результатами проведення фармакоекономічного аналізу.</i> Роки життя, скориговані за якістю (QALY) не є кінцевими точками оцінки клінічної ефективності і можуть бути кінцевими точками при проведенні моделювання, але вони можуть бути оцінені для порівняння з отриманими результатами фармакоекономічного аналізу. У дослідженнях з оцінкою QALY можуть публікуватись показники корисності, які використовуються в фармакоекономічному аналізі.
4.	Стор. 9 проєкту висновку Просимо видалити формулювання «Уповноважений орган звертає увагу, що дослідження, описане у публікації Robert et al., 2019, не відповідає меті пошуку заявника, оскільки метою був пошук клінічних досліджень застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з хіміотерапією, а у публікації Robert et al., 2019 представлено результати порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з дабрафенібом у комбінації з плацебо (дослідження COMBI-d) та порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу з вемурафенібом (дослідження COMBI-v)» Оскільки метою пошуку клінічних досліджень застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу було порівняння з хіміотерапією та імунотерапією і відібрані дослідження відповідають меті пошукової стратегії.
5.	Стор. 10 проєкту висновку Просимо видалити формулювання у висновку «... Уповноважений орган зазначає, що у публікації Charman et al., 2017 наявні 4-річні результати OS дослідження BRIM-3, а також звертає увагу, що вибірка для групи дакарбазину є більшою (n=338) ніж у відібраному дослідженні BREAK-3 (n=63)», оскільки згідно з Настановою з Державної оцінки медичних технологій результати лікування слід аналізувати протягом найдовшого доступного періоду спостереження на чому неодноразово наполягає уповноважений орган.
6.	Стор. 15 проєкту висновку Просимо видалити формулювання у висновку «.... Однак уповноважений орган зауважує, що в публікації Robert et al., 2023 наявні результати за оцінкою OS для підгрупи пацієнтів з BRAF- мутованою меланомою, які попередньо не отримували BRAF- та MEK-інгібітори» оскільки в дослідженні KEYNOTE 006 (Robert et al., 2015 та 7 річному спостереженні Robert et al., 2023) вказуються дані

	пацієнтів, які попередньо отримували терапію BRAF- та MEK-інгібітори, але оскільки до BRAF- інгібіторів відносяться вемурафеніб, дабрафеніб та енкарафеніб, а до MEK-інгібіторів – бініметиніб, кобіметиніб, селуметиніб та траметиніб, неможливо з'ясувати чи було застосовано лише комбінація ДАБ+ТРА. Тому показники ефективності для підгрупи пацієнтів, які отримували BRAF- та MEK-інгібітори не включені в подальший аналіз.
7.	Стор. 16 проекту висновку Просимо видалити формулювання у висновку <i>«Уповноважений орган звертає увагу, що систематичний огляд з метааналізом Corrie et al., 2022 був обраний заявником, як такий що містить довготривалі результати досліджень дакарбазину після 2020 року. При цьому у мережу для дакарбазину було включено результати дослідження BREAK-3 з раннім зрізом даних (Hauschild et al., 2013) та останні доступні результати дослідження BRIM-3 (Charpan et al., 2017). Таким чином довготривалі результати дослідження BREAK-3 щодо клінічної ефективності дакарбазину відсутні у систематичному огляді з метааналізом Corrie et al., 2022»</i> оскільки це твердження протирічить рекомендаціям Настанови з Державної оцінки медичних технологій, в якій зазначено, що результати лікування слід аналізувати протягом найдовшого доступного періоду спостереження (метааналіз 2022 року), на чому неодноразово наполягає уповноважений орган та інших даних по проведенню метааналізів не виявлено.
8.	Стор. 17 проекту висновку Просимо видалити формулювання у висновку <i>«Уповноваженим органом було проаналізовано два систематичні огляди та метааналізи (Corrie et al., 2022 та Wu et al., 2021). Систематичні огляди Zoratti et al., 2019 та Garzon- Orjuela et al., 2019 не були проаналізовані та оцінені уповноваженим органом, оскільки заявником не були надані повнотекстові публікації»</i> оскільки уповноважений орган не запитував ці публікації для розгляду.
9.	Стор. 17 проекту висновку Просимо видалити формулювання у висновку <i>«Як було зазначено уповноваженим органом у висновку вище, до даного метааналізу було включено ранній зріз даних дослідження BREAK-3 (Hauschild et al., 2013), а не довготривалі результати, як вказує заявник»</i>, оскільки метааналіз Corrie et al., 2022 є останнім метааналізом за датою публікації, що відповідає вимогам Настанови з ОМТ.
10.	Стор. 22 проекту висновку Просимо видалити формулювання у висновку <i>«Уповноважений зауважує, що результати розрахунків заявника щодо кількості пацієнтів з вказаними у таблиці 7 побічними реакціями, необхідно інтерпретувати з обережністю, оскільки одна ПР могла виникнути кілька разів у одного пацієнта, проте таких даних недостатньо.»</i>, оскільки неможливо з'ясувати з даних клінічного дослідження чи виникали ПР декілька разів у одного пацієнта. Таблиця 7 проекту висновку відповідає вимогам Настанови з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів. Інтерпретація таблиці 7 (таблиці 23 в Настанові з ОМТ) не вимагається.
11.	Стор. 31 проекту висновку Просимо видалити формулювання в проекті висновку <i>«Проте, за даними клінічних фахівців, наразі діагностика BRAF V600 мутації не забезпечується за кошти державного бюджету в Україні.»</i> Згідно зі специфікаціями та умовами закупівлі медичних послуг, погодженими МОЗ України, у 2023 році до пакету медичних

	послуг «Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах» входило проведення необхідних лабораторних досліджень пацієнтам з клінічно та морфологічно підтвердженим онкологічним діагнозом в амбулаторних та стаціонарних умовах, зокрема, молекулярно-генетичні дослідження, крім методів секвенування наступного покоління. Отже витрати на дослідження BRAF V600 з перспективи держави є доцільними, оскільки НСЗУ компенсує їх вартість. Невиконання умов договору з НСЗУ з боку лікувальних закладів свідчить лише про порушення, але не може трактуватись як шлях зменшення видатків на проведення належних досліджень з бюджету. Коментар: вважаємо зауваження некоректним та таким, що не відповідає перспективі держави.
12.	Стор. 32 проекту висновку Просимо видалити формулювання у висновку <i>«Також про неприйнятність методу наївного порівняння зазначено і в посібниках ОМТ агенції інших країн (IQWiG “GeneralMethods” Version 6.1 of 24 January 2022; PBAC “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)”, Version 5.0, September 2016, Section 2, 2.6 Trial results: additional analyses; HAS “Indirect comparisons. Methods and validity”, July 2009)».</i> Звертаємо увагу, що у публікації HAS “Indirect comparisons. Methods and validity”, July 2009 в розділі 5. «Current use of indirect comparisons» наведено маже 30 публікацій, де застосовувався метод непрямого порівняння. У розділі 5.3 «Use in health technology assessments and guidelines» наведено 12 ОМТ, які опубліковані на той час та в яких застосовувався метод непрямого порівняння. У публікації піднімається питання – «чи є на цей час прямі порівняння дослідження золотим стандартом?» та розглядаються недоліки прямих порівняльних клінічних досліджень. У підсумку наголошується, якщо немає прямих РКД, - надається перевага непрямим порівнянням, які підлягають ретельному аналізу та тлумаченню. Таким чином публікація присвячена розгляду непрямого порівняння в клінічному аналізі, а не в математичному моделюванні. У публікації «IQWiG “General Methods” Version 6.1 of 24 January 2022» розглядаються загальні принципи імплементації даних медицини, заснованої на доказах, та їх впровадження в систему охорони здоров’я. В розділі “Indirect comparison” йдеться про те, що у певних ситуаціях, як, наприклад, при оцінці користі ліків з новими діючими інгредієнтами, а також у економічних оцінках охорони здоров’я (НЄЕ, див. нижче), може виникнути необхідність враховувати непрямі порівняння та робити висновки для оцінки користі, враховуючи меншу достовірність результатів. Далі йдеться про можливості виконання мета-аналізів та мережевих мета-аналізів із застосуванням непрямого порівняння. В публікації не розглядається питання наївного непрямого порівняння. Таким чином повного заперечення застосування непрямих порівнянь у випадку нових технологій та відсутності прямих порівняльних клінічних досліджень не існує. У публікації PBAC «Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)”, Version 5.0, September 2016, Section 2, 2.6 Trial results: additional analyses» повідомляється про загальні принципи подачі документів від виробників

	ліків і лікарських засобів, медичних установ, медичних працівників, приватних осіб та їх представників. Про непряме порівняння лікарських засобів не згадується.
13.	Стор. 32 проекту висновку <i>«Серед обмежень фармакоекономічного аналізу заявником було зазначено, що прямих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень застосування комбінованої терапії дабрафенібом та траметинібом порівняно із дакарбазином і пембролізумабом у дорослих хворих із неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах яких виявлена мутація BRAF V600, заявником знайдено не було, тому аналіз клінічної ефективності оцінюваних медичних технологій для показників загальної виживаності і виживаності без прогресування на основі кривих Каплана-Мейєра був здійснений за методом наївного порівняння. Крім того, заявник зазначає, що на етапі математичного моделювання для екстраполяції загальної виживаності та виживаності без прогресування (як показників часу до події (time-to-event)) для визначення ймовірностей переходів був використаний параметричний підхід на основі кривих Каплана-Мейєра з різних досліджень, а також вказує, що такий підхід в посібнику NICE для проведення ОМТ “NICE health technology evaluations: the manual визнається прийнятним».</i> <i>Звертаємо увагу, що у посібнику “NICE health technology evaluations: the manual” зазначено, що порівнювати результати окремих груп лікування з різних рандомізованих клінічних досліджень є неприйнятним; якщо представлено цей тип порівняння, дані мають розглядатися як обсерваційні за своєю природою та пов’язані з підвищеною невизначеністю.</i> <i>Крім того, у посібнику вказано, що аналіз може бути обмежений наративним оглядом, який критично оцінює окремі дослідження тільки у разі якщо недостатньо релевантних даних для включення їх в попарний або мережевий метааналіз; за цих обставин слід бути особливо обережними, переглядаючи результати та роблячи висновки щодо порівняльної клінічної ефективності медичних технологій. Також про неприйнятність методу наївного порівняння зазначено і в посібниках ОМТ агенцій інших країн (IQWiG “General Methods” Version 6.1 of 24 January 2022; PBAC “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)”, Version 5.0, September 2016, Section 2, 2.6 Trial results: additional analyses; HAS “Indirect comparisons. Methods and validity”, July 2009).</i> <i>Основним недоліком методу наївного порівняння (англ. naïve comparison) є упередженість через відмінності між дослідженнями. Упередженість непрямих порівнянь потенційно може виникнути через відмінність в дизайнах досліджень, розташування центрів, в роках проведення досліджень, демографічних характеристиках пацієнтів, у визначених дослідниками критеріях включення та виключення пацієнтів, в оцінці кінцевих результатів та інших аспектах. Також додатково зауважуємо що відповідно до пункту 4.2.1 Настанови просте порівняння досліджень без втручання можливо розглянути лише у разі неможливості здійснити непряме порівняння за допомогою загальної контрольної групи (неконтрольовані дослідження або дослідження без порівняння (англ. single arm study)).</i> <i>Таким чином, враховуючи вищезазначене, та з огляду на наявність даних проведених та опублікованих метааналізів Wu, 2021⁶⁶ та Corrie, 2022⁶⁷, що були відібрані заявником за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності, включення результатів простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) до фармакоекономічного аналізу є методологічно</i>

некоректним та повинно інтерпретуватись з обережністю, оскільки такі результати мають великий ступінь невизначеності».

Коментар: вважаємо зауваження необґрунтованими. Просимо вказати у Висновку коректні посилання на методи математичного моделювання в літературі, що використовуються при непрямих порівняннях, в т.ч. методом найвісного порівняння (а не на методи непрямого порівняння, в т.ч. через метааналізи), а також враховуючи надані Заявником обґрунтування та додаткові матеріали переглянути висновки щодо методики та результатів проведеного математичного моделювання в Досьє.

Цитата з посібника NICE для проведення ОМТ, яку наводить уповноважений орган у своєму зауваженні щодо неприйнятності порівняння результатів окремих груп лікування з різних рандомізованих клінічних досліджень, стосується клінічного розділу, зокрема, п. 3.4 «Синтез доказів», пп. «Непрямі порівняння та мережевий мета-аналіз» (Indirect comparisons and network meta-analyses), а не розділу, присвяченого методам моделювання (4.6 Modelling methods).

Зауважуємо, що в межах порівняльного клінічного аналізу в Досьє непряме порівняння та мережевий мета-аналіз самостійно не проводились, а оцінювались опубліковані мета-аналізи Wu, 2021 та Corrie, 2022, в якому не застосовувався метод найвісного непрямого порівняння.

На етапі математичного моделювання проводиться візуальна перевірка сталості показників HR впродовж оцінюваного часового горизонту з урахуванням оцінки кореляції моделі з даними досліджень при апроксимації на підставі величини R^2 — квадрата коефіцієнта детермінації, яка є часткою дисперсії залежної змінної, що пояснюється математичною моделлю. Такий метод перевірки гіпотези щодо моделі пропорційних ризиків (англ. proportional hazard model) зазначений в посібнику NICE для проведення ОМТ [www.nice.org.uk/process/pmg36] – у розділі, присвяченому методам моделювання «4.6 Modelling methods».

В підтвердження некоректності використання моделі пропорційних ризиків на основі сталого показника HR надається Додаток із описом результатів моделювання із використанням моделі пропорційних ризиків.

Зауважуємо, що в Настанові з ОМТ не описана рекомендована методологія математичного моделювання на основі непрямих порівнянь для проведення економічного аналізу, а альтернативної методики проведення математичного моделювання на основі одного сталого показника HR Уповноважений орган на етапі зауважень під час проведення експертизи, а також у проекті висновку не пропонує. Тому вважаємо запозичення підходів, описаних в доступних методичних посібниках іноземною мовою, прийнятним.

При цьому в Досьє, на етапі надання відповідей на зауваження, а також у додатку до цього документу у відповідь на проект Висновку Заявником надані обґрунтування, а також альтернативний підхід до математичного моделювання (із використанням показників HR, які рекомендує використати у економічному аналізі Уповноважений орган), який спростовує можливість використання запропонованих Уповноваженим органом показників.

Для роз'яснення можливості проведення непрямого «найвісного» порівняння та порівняння його з методом «найвісного» непрямого порівняння до завідуючого кафедри фундаментальних дисциплін та інформатики НУОЗ України імені П. Л. Шупика д. мед. н. проф. заслуженому діячу науки і техніки України, заслуженому раціоналізатору УРСР Мінцеру О.П.

У офіційних відповідях наголошується, що непряме «найвісне» порівняння має багато недоліків, можливо при наявності декількох

	умов для виконання, але можливе для застосування у фармакоекономічних моделях. Натомість непряме арифметичне порівняння різниць величин ефекту в експериментальних групах та відповідних груп контролю на основі HR є можливим, але також не коректним і його використання залежить від оцінки низки факторів. Ідея непрямого «наївного» порівняння коли досліджувані групи з різних випробувань порівнюють так, ніби вони були з одного РКД мають схильність до упередженості, ефект лікування може бути переоцінений або недооцінений. Тим не менш, непрямі порівняння (indirect treatment comparison, ІТС, - НПЛ) <i>можуть надати корисні докази для допомоги</i> агентствам НТА (Health technology assessment) у прийнятті рішень у випадках, коли пряме порівняння недоступне. Крім того, у ситуаціях, коли доступні відповідні РКД, НПЛ можуть надати додаткові докази, які також можуть бути корисними для прийняття рішень. Враховуючи вищевикладене, а також проведення математичного моделювання за альтернативним підходом, що пропонується Уповноваженим органом, із отриманням неадекватних результатів, пропонуємо змінити висновки щодо методологічно некоректного включення результатів простого порівняння досліджень без коригування (англ. naïve comparison) до фармакоекономічного аналізу або надати методологію непрямого скоригованого порівняння, яку уповноважений орган вважає прийнятною у разі відсутності загального компаратора та наявності різних РКД для інтервенції та конкурентної терапії.
14.	Стор. 33 проєкту висновку <i>Під час проведення фармакоекономічного аналізу використано показники корисності, що є однаковими для станів “прогресування” та “без прогресування” під час використання комбінації дабрафенібу та траметинібу. Показники корисності станів здоров’я, використані у фармакоекономічній моделі, ґрунтувались на публікації Pike, 2017, першоджерелом яких вказано публікацію Grob, 2015, у якій оцінювалась якість життя, пов’язана зі здоров’ям, у пацієнтів із неоперабельною або метастатичною меланою з позитивною мутацією BRAF Val600 за результатами відкритого рандомізованого дослідження фази 3 COMBI-v.</i> <i>Варто зазначити, що відповідно до результатів воркшопу Робочої групи з онкології щодо якості життя, пов’язаної зі здоров’ям (HRQoL) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA/487527/2012) відкриті дослідження можуть бути не найкращим джерелом для оцінки суб’єктивних кінцевих точок, таких як HRQoL; однак, якщо засліплений дизайн неможливий, тоді може бути корисним оцінювання якості життя з використанням даних з відкритого дослідження. Проте за результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу встановлено наявність даних щодо якості життя у дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, що застосовують комбінацію дабрафенібу та траметинібу, із рандомізованого, подвійно-засліпленого дослідження фази 3 COMBI-d. Дані з дослідження COMBI-d є більш релевантними з огляду на дизайн дослідження (зокрема, подвійне засліплення) та демонструють зниження якості життя від початкового рівня після прогресування захворювання у пацієнтів, що отримували комбінацію дабрафенібу та траметинібу.</i> <i>Враховуючи вищезазначене, використання даних щодо якості життя за оцінкою пацієнтів із відкритого дослідження COMBI-v створює ризик упередженості (risk of bias) та завищеної суб’єктивної оцінки пацієнтів щодо власного стану з огляду на відсутність засліплення. Крім того, варто зазначити, що у наданій фармакоекономічній моделі не враховано зниження показників корисності з</i>

віком. Показники корисності для комбінації дабрафенібу та траметинібу є сталими протягом 30 років аналізу, оскільки не змінюються ні після прогресування захворювання, ні зі збільшенням віку пацієнтів, що є некоректним.

Вищезазначені фактори створюють додаткову невизначеність щодо результату показника ICER з огляду на те, що за результатами проведеного заявником аналізу чутливості показники корисності є одними із найбільш впливових факторів незалежно від компаратора, що розглядається.

Коментар: вважаємо зауваження некоректним.

У Досьє зазначено, що показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на систематичному огляді якості життя пацієнтів зі злоякісною меланомою Pike et al., 2016, у якому був проведений пошук опублікованих показників корисності. Усвідомлюючи, що різні інструменти корисності можуть давати різні показники для того самого стану здоров'я, автори Pike et al., 2016 зосередилися на результатах на основі EQ-5D у якості найбільш часто використовуваного інструменту. При цьому Уповноважений орган у проекті висновку вказує на «публікацію Pike, 2017» і не зазначає про методологію систематичного огляду, використану авторами Pike, 2017, чим приховує та занижує методологічну якість джерел даних про показники корисності.

У частині показників корисності для комбінації дабрафенібу та траметинібу систематичний огляд Pike, 2017 дійсно посиляється на дослідження Grob, 2015, оскільки в ньому звітують про якість життя пацієнтів, оцінену за допомогою опитувальника EQ-5D в межах дослідження COMBI-v.

Уповноважений орган зазначає, що «за результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу встановлено наявність даних щодо якості життя у дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600, що застосовують комбінацію дабрафенібу та траметинібу, із рандомізованого, подвійнозасліпленого дослідження фази 3 COMBI-d», проте Уповноважений орган не вказує, що в межах дослідження COMBI-d якість життя, пов'язана зі здоров'ям визначалась за опитувальником EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30), а не за опитувальником EQ-5D.

При цьому в Настанові з ОМТ на рисунку 6 представлена Ієрархія застосування методів оцінки якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, на якій першим пріоритетним джерелом даних про якість життя пацієнтів є «Дані, отримані від пацієнтів релевантного клінічного дослідження згідно опитувальника EQ-5D», що відповідає представленим в досьє даним щодо якості життя пацієнтів з дослідження COMBI-v і не відповідає підходу, викладеному Уповноваженим органом щодо опитувальника EORTC QLQ-C30 з дослідження COMBI-d.

Крім того, показники якості життя, визначені на основі EQ-5D, в Досьє були використані також для компараторів дакарбазин і пембролізумаб, що створює однакові релевантні умови порівняння.

Таким чином, просимо видалити з висновку Уповноваженого органу речення «Враховуючи вищезазначене, використання даних щодо якості життя за оцінкою пацієнтів із відкритого дослідження COMBI-v створює ризик упередженості (risk of bias) та завищеної суб'єктивної оцінки пацієнтів щодо власного стану з огляду на відсутність засліплення.»

Щодо показників зниження корисності, то у проекті висновку Уповноважений орган не згадує, що в Досьє для пошуку

	даних щодо втрати корисності у пацієнтів з метастатичною або неоперабельною меланомою через серйозні ПР була побудована окрема пошукова стратегія (табл. 71). До пошукової стратегії були включені дані щодо популяції (melanoma, unresectable, metastatic, Melanoma [MeSH Terms]) і двох показників, взаємозв'язок між якими був метою пошуку: серйозні ПР (Adverse Drug Event [MeSH Terms], Adverse event, serious, severe, major) і втрата корисності (disutility, decrement, decrease, utility). За результатами пошукової стратегії не було знайдено жодної публікації, яка б відповідала заданим критеріям і, відповідно, даних щодо взаємозв'язку серйозних ПР у пацієнтів з метастатичною або неоперабельною меланомою з показниками корисності. Щодо зауваження, що у наданій фармакоекономічній моделі не враховано зниження показників корисності з віком, то наголошуємо, що для врахування популяційної норми якості життя в Україні, а також її зниження з віком, потрібно володіти надійними даними щодо якості життя населення в Україні, які визначаються на основі проведених, валідованих та опублікованих досліджень. В процесі написання Досьє таких даних знайдено не було, а Уповноважений орган не заявляє, що за результатом експертизи або верифікаційного аналізу такі дані були знайдені. Крім того, на етапі надання зауважень в процесі експертизи Уповноважений орган також не запитував такі дані. Таким чином, просимо видалити з висновку Уповноваженого органу речення «Крім того, варто зазначити, що у наданій фармакоекономічній моделі не враховано зниження показників корисності з віком. Показники корисності для комбінації дабрафенібу та траметинібу є сталими протягом 30 років аналізу, оскільки не змінюються ні після прогресування захворювання, ні зі збільшенням віку пацієнтів, що є некоректним.» та змінити відповідним чином формулювання або видалити фразу «Вищезазначені фактори створюють додаткову невизначеність щодо результату показника ICER».
15.	Стор. 34 проєкту висновку <i>«Крім того, варто зазначити, що лише у 36,2% пацієнтів у дослідженні KEYNOTE-006 була неоперабельна або метастатична меланома з BRAF-мутацією, що створює додаткову невизначеність щодо результатів розрахунків у рамках додаткового сценарію фармакоекономічного аналізу порівняння комбінації дабрафенібу та траметинібу із пембролізумабом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600».</i> Коментар: вважаємо зауваження некоректним. Враховуючи, що на момент проведення ОМТ пембролізумаб не включений в жоден регуляторний перелік за показанням «неоперабельна або метастатична меланома», не закуповується за державні кошти та, відповідно, не є стандартною клінічною практикою в умовах системи охорони здоров'я, та не може бути визначений як компаратор відповідно до положень Настанови з ОМТ, запит Уповноваженого органу щодо пембролізумабу як додаткового компаратору, не був та не є обґрунтованим. Відповідно, просимо у Висновку видалити усі згадки про обмеження та невизначеності, пов'язані із порівнянням комбінації дабрафенібу та траметинібу із пембролізумабом.