

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
цетуксимаб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 28.10.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 28.10.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЕРБІТУКС, розчин для інфузій, 5 мг/мл; по 20 мл або по 100 мл у скляному флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/13055/01/01, термін дії необмежений з 26.01.2024.

Виробник Мерк Хелскеа КГаА (виробництво готового лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, маркування, контроль якості та випуск серій), Німеччина

Мерк Сероно С.п.А. (контроль якості), Італія.

Заявник Мерк Юроп Б.В., Нідерланди

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЕРБІТУКС

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Cetuximab

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

діюча речовина: цетуксимаб; 1 мл розчину містить 5 мг цетуксимабу;

допоміжні речовини: натрію хлорид, гліцин, полісорбат 80, кислоти лимонної моногідрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

Розчин для інфузій, 5 мг/мл; по 20 мл або по 100 мл у скляному флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%E5%F0%E1%B3%F2%F3%EA%F1>

Спосіб застосування Ербітуксу наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу

Схема застосування	Ербітукс
Спосіб введення	Внутрішньовенно (далі - в/в) за допомогою інфузійної системи, інфузійного або шприцевого насоса
Доза	Початкова доза становить 400 мг/м ² . У подальшому щотижнево вводять дози по 250 мг/м ² .
Частота застосування	1 раз на тиждень
Середня тривалість курсу лікування	До прогресування основного захворювання
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	2 тижні
Передбачувана кількість повторних курсів лікування	-

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

ЕРБІТУКС, розчин для інфузій, 5 мг/мл; по 20 мл або по 100 мл у скляному флаконі; по 1 флакону у картонній коробці;

РП UA/13055/01/01, термін дії необмежений з 26.01.2024.

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

Цетуксимаб — це химерне моноклональне антитіло класу IgG1, специфічна дія якого спрямована на рецептори епідермального фактора росту (EGFR). EGFR залучені до сигнального каскаду, який регулює життєздатність клітин, клітинний цикл, ангіогенез, міграцію клітин та клітинні інвазії/метастазування. Афінність зв'язування цетуксимабу з EGFR приблизно в 5–10 разів вища за афінність зв'язування з ендogenousними лігандами. Цетуксимаб блокує зв'язування ендogenousних лігандів з EGFR, що призводить до інгібування функціонування рецепторів. Далі він індукуює інтерналізацію EGFR, що може призводити до негативної регуляції EGFR. Цетуксимаб також сенсibiliзує цитотоксичні імунні ефektorні клітини по відношенню до EGFR-експресуючих пухлинних клітин (антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність, ADCC).

Цетуксимаб не зв'язується з іншими рецепторами, що належать до сімейства HER.

Білковий продукт протоонкогену RAS (саркома щурів) є центральним низхідним трансдуктором сигналу від EGFR. У пухлинах активація RAS за участю EGFR сприяє EGFR опосередкованому зростанню проліферації, життєздатності та продукуванню проангіогенних факторів.

RAS належить до сімейства онкогенів, які найчастіше активуються у людини при захворюванні на рак. Мутації генів RAS на певних чутливих до змін екзонах

2, 3 та 4 призводять до суттєвої активації білків RAS незалежно від сигнального каскаду EGFR.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори EGFR (рецепторів епідермального фактора росту). Код АТХ L01F E01.

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

Цетуксимаб показаний для лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії.

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

Лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR:

- у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії;

- як монотерапія у разі неефективності попередньої хіміотерапії на основі оксаліплатину або іринотекану, а також при непереносимості іринотекану.

Лікування пацієнтів із плоскоклітинним раком голови та ший:

- у комбінації з променевою терапією для лікування локально поширених форм як перша лінія терапії;

- у комбінації з хіміотерапією на основі сполук платини для лікування рецидивуючих та/або метастатичних пухлин;

- як монотерапія рецидивуючих та/або метастатичних пухлин у разі неефективності попередньої хіміотерапії.

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

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

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Колоректальний рак (далі - КРР; код МКХ-10: C18-21) — збірне поняття для раку ободової та прямої кишок, оскільки дані нозології спільні за клініко-

рентгенологічною семіотикою, але відрізняються за алгоритмом лікувальної тактики та прогнозом. Виділяють локалізований (стадії I–III) і метастатичний (стадія IV) КРР, залежно від ступеня поширеності пухлинного захворювання на момент виявлення, що зумовлено суттєвими особливостями лікувальної тактики та плануванням етапності надання спеціалізованої медичної допомоги².

Приблизно 15–30% пацієнтів із вперше діагностованим КРР мають метастази; у 20–50% хворих з первинно локалізованим захворюванням метастази з'являються пізніше. Найбільш частою локалізацією метастазів є печінка, окрім того легені, очеревина та віддалені лімфатичні вузли^{3,4}.

КРР є гетерогенною групою пухлин, які відрізняються за механізмами канцерогенезу, агресивності перебігу пухлинного процесу, молекулярних змін, а отже, за чутливістю до протипухлинного лікування та прогнозом перебігу хвороби^{5,6}. Тому при виборі тактики лікування необхідно враховувати молекулярний профіль пухлини.

Злоякісні новоутворення товстої кишки посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності та смертності при онкологічній патології^{7,8,9}.

За даними проєкта GLOBOCAN 2020 (International Agency for Research on Cancer)¹⁰, впродовж 2020 року у 185 країнах світу зареєстровано >1,9 млн нових випадків КРР (з них 1 148 515 нових випадків раку ободової кишки та 732 210 — раку прямої кишки), що складає 10% від загальної кількості нових випадків онкологічних захворювань (без урахування базальноклітинної карциноми). Загалом КРР посідає третє місце за захворюваністю і друге — за смертністю¹¹.

Найбільша кількість випадків раку ободової та прямої кишок зареєстрована у країнах Східної Азії, Північної Америки, Центральної та Східної Європи, що становить більшість від їхньої загальної кількості (відповідно ~57 та 60%)^{12,13}.

За уточненими даними Національного канцер-реєстру України (далі – НКРУ) у 2020 році на обліку перебували 57 632 хворих на рак ободової кишки та 49 028

² Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Колоректальний рак. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2016 р. № 703.

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_703_ykpm_d_kolrak.pdf

³ Cervantes A., Adam R., Roselló S. et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34 (1): 10–32. [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(2022\)2904192-8](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2022)2904192-8)

⁴ Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. Lancet. 2019; 394: 1467–1480.

⁵ Linnekamp J.F., Wang X., Medema J.P., Vermeulen L. Colorectal cancer heterogeneity and targeted therapy: a case for molecular disease subtypes. Cancer Res. 2015; 75 (2): 245–9. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/75/2/245/606406/Colorectal-Cancer-Heterogeneity-and-Targeted>

⁶ Rosati G., Aprile G., Colombo A. et al. Colorectal Cancer Heterogeneity and the Impact on Precision Medicine and Therapy Efficacy. Biomedicines. 2022; 10 (5): 1035.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9138254/pdf/biomedicines-10-01035.pdf>

⁷ Baidoun F., Elshiwky K., Elkerai Y. et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. Curr Drug Targets. 2021; 22 (9): 998–1009. <https://www.eurekaselect.com/article/111592>

⁸ Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 7–30.

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21332>

⁹ Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on 2021 submission data (1999–2019): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; www.cdc.gov/cancer/dataviz, released in November 2022.

¹⁰ Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>

¹¹ Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209–249. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>

¹² Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>

¹³ Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209–249. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>

хворих на рак прямої кишки. Аналіз загальної розповсюдженості злоякісного новоутворення свідчить, що рак ободової кишки та рак прямої кишки посідали четверте і п'яте місця у контингентах хворих чоловічої статі (відповідно 6,7 і 6,2%) і шосте та восьме місця у контингентах хворих жіночої статі (відповідно 4,6 і 3,6%)¹⁴.

У 2020 році було виявлено 7 883 первинних пацієнтів з раком ободової кишки та 6 572 хворих на рак прямої кишки. Зареєстровані у НКРУ дані за 2020 рік свідчать про те, що у нозологічній структурі захворюваності КРР входив до числа структуроутворювальних захворювань як чоловічої (разом 13,8%), так і жіночої популяції України (разом 11,8%)¹⁵.

Встановлено, що в Україні при КРР стадії I–II показник 5-річної виживаності становить 41,9% у чоловіків і 45,6% у жінок, що в 1,6 раза перевищує значення при стадії III — відповідно 26,1 і 28%, а при стадії IV хвороби 5-річна виживаність не перевищує 4,5–7,3%¹⁶.

Слід зазначити, що показник 5-річної виживаності хворих на КРР в країнах Європи становить 60–65%, в США при локалізованому КРР він досягає 90%, при КРР з регіонарними метастазами — 71% і при стадії IV — 14%¹⁷.

В досьє зазначено, що цільовою популяцією є дорослі пацієнти обох статей з мКРР і наявністю генів RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) з нерезектабельними метастазами КРР (без розподілу на метакронні чи синхронні метастази).

У досьє розрахунок кількості дорослих пацієнтів з метастатичним КРР (далі - мКРР) з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR було представлено на основі щорічних бюлетенів окремо злоякісних новоутворень ободової та прямої кишок і ануса НКРУ¹⁸ за 2015-2021 роки.

В досьє зазначається, що для **розрахунку попередньої потреби** охорони здоров'я було використано наступні показники:

- загальна кількість вперше виявлених пацієнтів (без врахування кількості випадків серед дитячої популяції) за даними НКРУ;
- кількість пацієнтів, які не прожили 1 року з числа вперше захворілих за даними НКРУ;
- кількість пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням за даними НКРУ;
- кількість пацієнтів з КРР з розподілом на I, II, III та IV стадії за даними НКРУ;

¹⁴ Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / Федоренко З. П., Сумкіна О. В., Горюх Є. Л. та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 23. – 2022. – Режим доступу до ресурсу : http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm. Дата звернення: 30.03.2023

¹⁵ Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / Федоренко З. П., Сумкіна О. В., Горюх Є. Л. та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 23. – 2022. – Режим доступу до ресурсу : http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm. Дата звернення: 30.03.2023

¹⁶ Федоренко З.П., Колеснік О.О., Михайлович Ю.И., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В. Епідеміологічні передумови доцільності впровадження скринінгу колоректального раку в Україні. Клиническая онкология. 2018, Т. 8, N 4 (32): 258–263. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/21980/epidemiologichni-peredumovi-docilnosti-vprovadzhennya-skriningu-kolorektalnogo-raku-v-ukrai>

¹⁷ American Cancer Society (2017) Colorectal Cancer Facts & Figures 2017–2019. Atlanta: American Cancer Society, 40 p. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancerfacts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2017-2019.pdf>

¹⁸ <http://www.ncru.inf.ua/>

- відсоток пацієнтів зі стадією II-III, у яких відбувається прогресування до мКРР (55%)¹⁹;
- кількість пацієнтів з мКРР з експресією EGFR (80,5%) за даними публікації Huang et al., 2013²⁰;
- кількість пацієнтів з мКРР з експресією EGFR і KRAS дикого типу (51,7%) за даними публікації Huang et al., 2013²¹.

Після проведення заявником регресійного аналізу кількості пацієнтів з мКРР у 2024-2028 роках було отримано загальну кількість пацієнтів з мКРР, експресією EGFR та KRAS дикого типу у 2024–2028 рр. (таблиця 2).

Таблиця 2. Прогнозована кількість пацієнтів з мКРР, експресією EGFR та KRAS дикого типу у 2024–2028 рр. за даними досьє

Рік	2024	2025	2026	2027	2028
Орієнтовна кількість пацієнтів	2 233	2 251	2 269	2 286	2 304

В досьє заявником було вказано, що у 55% пацієнтів зі стадією II-III відбувається прогресування до метастатичної форми КРР протягом року та загальна кількість пацієнтів з мКРР щороку визначається на основі захворюваності (дані технічного звіту NICE “Single Technology Appraisal Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy [ID876]”²²). Також в досьє зазначені результати проведеного опитування українських фахівців-онкологів заявником щодо середнього часу прогресування II-III стадії КРР до мКРР у вперше виявлених пацієнтів. За даними опитування заявником 47% фахівців вважають, що прогресування II-III стадії КРР до мКРР (IV стадії) у вперше виявлених пацієнтів відбувається впродовж одного року.

Отже, за даними досьє кількість пацієнтів, які потребують застосування досліджуваного лікарського засобу за визначеним показанням становить від 2 233 до 2 304 пацієнтів на період з 2024 по 2028 роки.

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

Заявником в досьє було проведено розрахунок потреби у заявленому ЛЗ на основі показника захворюваності за даними НКРУ з 2015 - 2021 роки. В той же час, кількість пацієнтів, які перебувають на обліку за даними НКРУ 2022 року із злоякісними новоутвореннями (далі - ЗН) ободової кишки C18 та ЗН прямої кишки C19-C21 є набагато більшою та становлять 59 422 та 50 632 осіб відповідно. Також за даними ІНМЕ (Інститут метрики та оцінювання в системі охорони

¹⁹ Single Technology Appraisal Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy [ID876] Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers>

²⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878756/>

²¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878756/>

²² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers>

здоров'я при Вашингтонському університеті)²³ повідомляється, що у 2021 році поширеність раку товстої і прямої кишки в Україні становила 85 613,87 пацієнтів. Заявником було зазначено, що показник поширеності не було враховано у зв'язку з відсутністю даних щодо розподілу по стадіях показника поширеності онкологічного захворювання та неможливістю проведення регресійного аналізу на основі єдиного доступного показника щодо кількості пацієнтів, які перебувають на обліку за даними НКРУ 2022 року.

Уповноважений орган звернувся до фахівців ДНП “Національний інститут раку” з питанням щодо реєстрації стадії захворювання на рак в НКРУ. У листі-відповіді (від 09.08.2024 №1732/0/2-24) на звернення уповноваженого органу фахівцями ДНП “Національний інститут раку” було зазначено, що за правилами класифікації TNM для солідних новоутворень класифікації стадія 3Н, визначена за оцінкою клінічних та патогістологічних даних на час його виявлення, залишається надалі незмінною в НКРУ.

Відповідно кількість пацієнтів з IV стадією КРР за даними НКРУ – це кількість вперше виявлених пацієнтів на кінець звітного року, що не охоплює пацієнтів з КРР II та III стадії на момент встановлення діагнозу, у яких відбулось прогресування захворювання з виникненням метакронних метастазів. Тому підхід щодо розрахунку потреби на основі лише нововиявлених пацієнтів за даними НКРУ не враховує пацієнтів з раком ободової кишки та раком прямої кишки, в яких на кінець звітного року відбулось прогресування до метастатичного.

Проте, при проведенні заявником розрахунку потреби було використано показник 55% за даними джерела “Single Technology Appraisal Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy [ID876]” та відповідно до даних опитування фахівців заявником, стверджуючи, що у пацієнтів відбувається прогресування до мКРР з моменту встановлення діагнозу протягом одного року. Для з'ясування швидкості прогресування КРР уповноважений орган звернувся до клінічних фахівців. Результати опитування клінічних фахівців представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати опитування клінічних фахівців

№	Дані фахівців закладів охорони здоров'я	Швидкість прогресування КРР
1	ДНП “Національний інститут раку”	Протягом 2-5 років у 20-30% хворих, у 30-50% пацієнтів з III стадією прогресування захворювання відбувається протягом 1-3 років
2	КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”	Прогресія виявлялась на контрольних оглядах від 9 місяців до 1 року і 3 місяців, також було зазначено, що протягом перших 2 років після лікування у 35-50% хворих на місцево-поширений (T4) КРР виявляють метастатичне ураження в

²³ <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

		печінці, а в 25% - канцероматоз очеревини
3	КНП Київської обласної ради "Київський обласний онкологічний диспансер"	У 13% пацієнтів із II стадією КРР та у 30% пацієнтів із III стадією КРР протягом 5 років може відбутись прогресування до метастатичної форми

Таким чином, після звернення уповноваженого органу до профільних закладів охорони здоров'я України було з'ясовано, що прогресування захворювання до метастатичної форми у більшості пацієнтів з II-III стадією КРР відбувається за межами одного року з моменту встановлення діагнозу. Отже, використання показника 55% як частки пацієнтів з вперше встановленим діагнозом КРР, у яких відбувається прогресування захворювання саме протягом року не є коректним та не охоплює інших пацієнтів, у яких прогресування захворювання відбувається протягом 2-5 років.

Також не врахування заявником пацієнтів, які не прожили 1 року з числа вперше виявлених відповідно до даних НКРУ зменшує потенційну кількість пацієнтів, враховуючи, що певна частина пацієнтів може отримати відповідне лікування протягом року з моменту виявлення метастатичного захворювання.

Крім того, в досьє некоректно представлено визначення кількості пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням, яку було отримано за рахунок різниці від загальної кількості вперше виявлених пацієнтів та кількості хворих, які не прожили 1 року з числа вперше виявлених.

Отже, на невизначеність представленого розрахунку потреби в досьє впливають врахування заявником показника "кількість хворих, які не прожили 1 року з числа вперше виявлених в поточному році"; некоректність розрахунку кількості пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням; не врахування частки пацієнтів, у яких прогресування захворювання може відбутись протягом 2-5 років.

Враховуючи вищезазначене та значну кількість пацієнтів з КРР за даними НКРУ та ІНМЕ, розрахунок попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ в досьє представлено для орієнтовно мінімальної кількості пацієнтів досліджуваної нозології, яка може бути більшою. Проте відсутність даних щодо кількості пацієнтів, у яких наявні метастази, серед загальної кількості пацієнтів з КРР, які перебувають на обліку, ускладнюють отримання релевантних даних щодо реальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією.

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 обох статей з мКРР і наявністю генів RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) з нерезектабельними метастазами КРР.

Втручання (I, intervention) – цетуксимаб 400 мг/м² у формі 2-годинної в/в інфузії з наступним щотижневим введенням по 250 мг/м²) + хіміотерапія (далі - ХТ), FOLFOX.

Компаратор (C, comparator) – комбінована схема ХТ FOLFOX6 — оксаліплатин (100 мг/м² в/в у формі 2-годинної в/в інфузії у перший день) + кальцію фолінат (400 мг/м² в/в у формі 2-годинної в/в інфузії у перший день) + фторурацил (400 мг/м² в/в струминно у перший день, 2400 мг/м² 46–48-годинна інфузія). Інтервал між циклами — 2 тижні. Лікування триває до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.

Кінцеві точки (O, outcomes) – загальна виживаність (OS), виживаність без прогресування (PFS), QALY, LYS, побічні реакції (далі - ПР), загальна відповідь на лікування, частота і контроль захворювання, смертність, загальна смертність.

Уповноважений орган зауважує, що показники QALY та LYS не є кінцевими точками оцінки клінічної ефективності, а є змодельованими показниками, що розраховуються за результатами фармакоекономічного аналізу.

Тип дослідження (S, study type) – рандомізовані клінічні дослідження, клінічні дослідження фаз III і IV.

За даними заявника для лікування пацієнтів з мКРР застосовуються схеми ХТ FOLFOXIRI, IROX, FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX6 відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Колоректальний рак”, затверджений наказом МОЗ України №703 від 12.07.2016 року (далі - клінічний протокол). У клінічному протоколі повідомляється про рекомендацію застосування режиму ХТ на основі оксаліплатину в першій лінії терапії, якщо очікуваним результатом ХТ є конверсія нерезектабельних метастазів у резектабельні. В досьє було також зазначено, що за даними Адаптованої клінічної настанови “Діагностика та лікування колоректального раку” 2016 року²⁴ рекомендованими схемами ХТ, які застосовуються разом з ЛЗ цетуксимаб, є схеми ХТ FOLFOX та FOLFIRI.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора ХТ на основі FOLFOX у досьє були враховані наступні критерії:

- наявність рекомендації щодо застосування схеми ХТ FOLFOX6 у вітчизняному клінічному протоколі²⁵;

- наявність оксаліплатину, кальцію фолінату та фторурацилу в Національному переліку основних лікарських засобів у групі 2 «Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби» класу VIII «Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби»²⁶;

- наявність оксаліплатину (50 мг; 100 мг) та кальцію фолінату (30 мг; 50 мг; 100 мг) та фторурацилу (fluorouracil, 500 мг) в переліку лікарських засобів,

²⁴ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_703_akn_kolrak.pdf

²⁵ Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 12.07.2016 № 703; <https://www.dec.gov.ua>.

²⁶ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я²⁷;

- відповідне показання в інструкції для медичного застосування за даними Державного реєстру лікарських засобів України: оксаліплатин та фторурацил показані для лікування мКРР²⁸;

- рекомендації в міжнародних стандартах: рекомендації Національної комплексної мережі з онкології (NCCN) 2023²⁹; Американського товариства клінічної онкології (ASCO) 2022³⁰; Європейського товариства з медичної онкології (ESMO) 2020³¹; Французькі міжгрупові клінічні рекомендації, 2019³²; рекомендації Онкологічної Ради Австралії, 2017³³; рекомендації Європейського товариства з медичної онкології (ESMO) 2016 р.³⁴; рекомендації Шотландської мережі міжвузівських рекомендацій (SIGN) 201, переглянуто в 2016³⁵;

- поточна практика застосування схеми XT FOLFOX6 у найбільшій кількості пацієнтів із мКРР за даними опитування лікарів-онкологів (внутрішні дані компанії ТОВ «Сона-Фарм»), а також переважна тактика лікування в першій лінії.

Отже, відповідно до даних досьє технологією порівняння для досліджуваного ЛЗ є комбінована схема XT FOLFOX6.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію обґрунтування вибору в якості компаратора комбінованої схеми XT FOLFOX6.

При верифікації алгоритму вибору компаратору відповідно до рекомендацій Настанови "Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів" СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова), уповноваженим органом було встановлено, що комбінована схема XT FOLFOX6 є релевантним компаратором з перспективи системи охорони здоров'я в контексті відповідного показання при лікуванні пацієнтів визначеної досліджуваної популяції в клінічній практиці України.

Для виконання порівняльного аналізу клінічної ефективності заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed, Cochrane Library та Clinical trials щодо застосування ЛЗ цетуксимаб у комбінації з ХТ на основі тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину (тобто FOLFOX) та схеми XT FOLFOX для лікування пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR як першої лінії терапії.

За даними досьє метою пошукової стратегії були прямі порівняльні клінічні дослідження застосування цетуксимабу у комбінації з ХТ порівняно з ХТ на основі схеми XT FOLFOX (без уточнення режиму дозування). Критеріями

²⁷ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

²⁸ <http://www.drlz.com.ua/>

²⁹ <https://www.nccn.org/guidelines>

³⁰ <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01690>

³¹ [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(20\)32675-2/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(20)32675-2/fulltext)

³² <https://hal.science/hal-03487605/document>

³³ https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer

³⁴ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34754-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34754-4/fulltext)

³⁵ <https://www.sign.ac.uk/media/1064/sign126.pdf>

включення були дорослі пацієнти з мКРР. Критеріями виключення були діти і підлітки.

У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень застосування ЛЗ цетуксимаб було знайдено 12 публікацій в базі даних PubMed, 12 публікації в базі даних Cochrane Library, у базі даних Clinical trials — 18 публікацій. Після виключення повторів та публікацій, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO, для подальшого аналізу було відібрано дослідження TAILOR (NCT01228734³⁶, яке представлено в публікації Qin et al., 2018³⁷). Дослідження TAILOR було включено до основного клінічного аналізу ефективності застосування цетуксимабу + FOLFOX4 порівняно зі схемою ХТ FOLFOX4 у хворих на мКРР із RAS дикого типу.

В досьє зазначено, що оскільки в клінічному протоколі в схемах терапії рекомендується застосування ХТ на основі оксаліплатину (FOLFOX6), було проведено пошук даних щодо ефективності двох схем ХТ мКРР на основі оксаліплатину — FOLFOX4 та FOLFOX6.

За даними досьє було виявлено публікацію Kato et al., 2011³⁸, в якій зазначено, що застосування схеми ХТ FOLFOX6 є більш зручним для пацієнта в порівнянні із застосуванням схеми ХТ FOLFOX4 за способом введення та частотою відвідування лікувального закладу. Також в досьє повідомляється, що згідно з проведеним опитуванням українських фахівців, клінічна ефективність схем FOLFOX6 та FOLFOX4 є співставною (90% фахівців). Тому для проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності була відібрана схема застосування ХТ на основі оксаліплатину — FOLFOX4.

Уповноваженим органом було встановлено, що до складу схем ХТ FOLFOX4 та FOLFOX6 входять однакові ЛЗ з незначною різницею в дозуванні та режимі застосування (таблиця 4).

Таблиця 4. Схеми медикаментозного лікування та дозування ЛЗ, які входять до схем ХТ FOLFOX4 та FOLFOX6

FOLFOX4 (за даними публікації Qin et al., 2018)	FOLFOX6 (за даними клінічного протоколу)
Оксаліплатин 85 мг/м ² (2-годинна інфузія у день 1) кожні 2 тижня циклу.	Оксаліплатин 100 мг/м ² в/в (2-годинна інфузія в 1-й день). Інтервал між циклами 2 тижні.
Кальцію фолінат 200 мг/м ²	Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія 1-й день.
5-фторурацил (болюсно 400 мг/м ² , з наступним 22 годинним введенням	5-фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно 1-й день. 5-фторурацил 2400 мг/м ² 46-48 - годинна

³⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01228734>

³⁷ Qin S., Li J., Wang L., Xu J. et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. J Clin Oncol. 2018 Oct 20; 36 (30): 3031–3039

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324088/>

³⁸ <https://academic.oup.com/jjco/article/41/1/63/816472?login=false>

інфузійно 600 мг/м ²) 1 та 2 дні.	інфузія.
---	----------

Уповноважений орган звернувся до клінічних експертів закладів охорони здоров'я з метою уточнення діючої практики лікування пацієнтів з досліджуваною нозологією та з'ясування порівнюваності схем XT FOLFOX4 та FOLFOX6 (таблиця 5).

Таблиця 5. Опитування клінічних експертів щодо застосування схем XT FOLFOX4 та FOLFOX6 у пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR

Назва лікувального закладу/Питання	Чи застосовується схема XT FOLFOX4 в рутинній практиці для лікування пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR?	Якій схемі XT, а саме FOLFOX4 або FOLFOX6, надається перевага для використання у пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR?	Чи можна вважати схеми FOLFOX4 та FOLFOX6 рівно ефективними та подібними за профілем безпеки	Якій схемі XT надається перевага для лікування пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR в поєднанні з цетуксимабом?
ДНП “Національний інститут раку”	Схема FOLFOX4 може бути застосована в лікуванні пацієнтів з мКРР, проте більш актуальною є схема FOLFOX6	FOLFOX6	Схеми FOLFOX4 та FOLFOX6 мають схожий профіль безпеки та ефективності	FOLFOX6 або FOLFIRI
КП “Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної Ради”	Схема FOLFOX4 використовується нечасто	FOLFOX6	-	FOLFOX6 та FOLFIRI
КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної Ради”	Схема FOLFOX4 використовується в рутинній практиці	Перевага не надається	Схеми FOLFOX4 та FOLFOX6 можна вважати рівно ефективними та подібними	Перевага не надається
КНП “Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер” Тернопільської обласної Ради	Схема FOLFOX4 застосовується рідко	Перевага надається схемі mFOLFOX6	Порівняння схем не проводилось, проте перевага надається схемі mFOLFOX6	Індивідуальний підбір схеми, для первинних пацієнтів перевага надається схемі цетуксимаб+FOLF OX
КНП “Хмельницький обласний	Практично не використовується (менше 5%)	mFOLFOX6	Так	mFOLFOX6 є найчастішою схемою лікування.

Цетуксимаб показаний для лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії, 28.10.2024

протиухлинний центр” Хмельницької обласної Ради				За умови наявності попередньої нейропатії, цукрового діабету чи інших станів, використовують схему XT FOLFIRI
КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр” Івано-Франківської обласної Ради	Застосування схеми FOLFOX4 відбувається менше у порівнянні з FOLFOX6 (рекомендації NCCN). Дані схеми є подібними за профілем безпеки.			Перевага надається схемі цетуксимаб+FOLFIRI, оскільки існують суперливі дані щодо використання схеми FOLFOX+цетуксимаб у пацієнтів з потенційно резектабельними метастазами

Отже, за даними клінічних фахівців схема XT FOLFOX4 застосовується значно менше ніж схема XT FOLFOX6. При лікуванні пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR перевага надається застосуванню схеми XT FOLFOX6.

Додатково зауважуємо, що в третинних джерелах інформації, таких як ESMO 2023³⁹, NCCN 2024⁴⁰, ASCO 2022⁴¹, надаються рекомендації щодо застосування схеми XT FOLFOX без уточнення щодо дозування та режиму застосування. Таким чином, використання схеми XT FOLFOX4 є прийнятним для проведення порівняльного клінічного аналізу застосування ЛЗ цетуксимаб для лікування пацієнтів з мКРР.

У відкритому багатоцентровому рандомізованому дослідженні фази III TAILOR (тривалість дослідження з 09.09.2010 по 31.01.2018 рік), що представлено у досьє, оцінювалась клінічна ефективність і безпека застосування цетуксимабу + FOLFOX4 порівняно зі схемою XT FOLFOX4 у пацієнтів з мКРР і RAS дикого типу.

У дослідженні взяли участь 393 особи, які були рандомізовані на 2 групи (1:1): пацієнти обох статей віком >18 років з гістологічно підтвердженим діагнозом аденокарциноми ободової або прямої кишки, вперше встановленим метастатичним захворюванням (яке не піддається радикальній резекції) з RAS дикого типу в пухлинній тканині та функціональним статусом ECOG 0–1. Група ЛЗ цетуксимаб + FOLFOX4 включала 193 пацієнти, група порівняння FOLFOX4 — 200 осіб. Пацієнти в групі досліджуваного ЛЗ отримували початкову дозу цетуксимабу 400 мг/м² у формі 2-годинної інфузії з наступним щотижневим введенням по 250 мг/м² + схему XT FOLFOX4, пацієнти з групи порівняння отримували схему XT FOLFOX4. Схема XT FOLFOX4 складалась з кальцію

³⁹ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext)

⁴⁰ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

⁴¹ <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01690>

фолінату (розчин для ін'єкцій, по 200 мг/м² у формі 2-годинної інфузії у день 1); оксаліплатину (порошок для приготування розчину для інфузії, по 85 мг/м² у формі 2-годинної інфузії у день 1); фторурацилу (розчин для ін'єкцій по 400 мг/м² у дні 1 і 2; фторурацилу (розчин для ін'єкцій по 600 мг/м² у формі 22-годинної інфузії у дні 1 і 2). Супутнє лікування не використовувалось.

Первинною кінцевою точкою був час PFS, оцінений незалежним наглядним комітетом (далі - ННК) згідно з критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) версії 1.0. Час PFS визначався як час від рандомізації до появи першого радіологічно підтвердженого прогресуючого захворювання або смерті з будь-якої причини впродовж 90 діб після останньої оцінки пухлини або рандомізації (в залежності від того, що сталося пізніше).

При цільовому показнику в 247 подій для первинної кінцевої точки дослідження матиме 80% потужності для виявлення відмінностей між двома групами лікування ($\alpha = 0,05$; двосторонній), припускаючи, що медіана часу PFS становитиме 10 місяців у групі цетуксимаб + FOLFOX4 та 7 місяців у групі FOLFOX4.

Вторинні кінцеві точки: OS (поточна оцінка після 300 подій), частота об'єктивної відповіді (англ. objective response rate, далі - ORR), безпека та переносимість.

В аналізі чутливості враховували усі смерті як події на відміну від оцінки первинної кінцевої точки. Оцінка PFS та ORR відбувалась відповідно до RECIST версії 1.0. дослідниками та ННК.

В таблиці 6 представлені узагальнені результати щодо кінцевих точок відповідно до даних дослідження TAILOR.

Таблиця 6. Узагальнені результати щодо кінцевих точок за даними публікації Qin et al., 2018 (дослідження TAILOR)

Кінцева точка	За даними ННК	За даними дослідників
PFS, медіана	9,2 міс. проти 7,4 міс. HR 0,69; 95% CI: 0,54–0,89; p = 0,004 За результатами аналізу чутливості: 8,7 міс. проти 5,6 міс. HR 0,56; 95% CI: 0,45–0,70; p <0,001	- За результатами аналізу чутливості: 9,2 міс. проти 7,4 міс. HR 0,65; 95% CI: 0,51–0,82; p <0,001
OS, медіана	-	20,7 міс. проти 17,8 міс. HR 0,76; 95% CI: 0,61–0,96; p = 0,02

ORR, %	61,1% проти 39,5% OR 2,41; 95% CI: 1,61–3,61; p <0,001 -	- За результатами аналізу чутливості: 66,3% проти 40,5% OR 2,89; 95% CI: 1,92–4,36; p = 0,001
---------------	--	--

Відносно невелика кількість пацієнтів отримувала додаткову терапію після прогресування (42,5% у групі цетуксимабу + FOLFOX4 і 46% пацієнтів в групі FOLFOX4 отримували протипухлинну ХТ другої лінії); 15% пацієнтів у групі FOLFOX4 отримували наступні лінії EGFR-терапії, порівняно з 1,6% пацієнтів у групі цетуксимабу + FOLFOX4. Всього 8 пацієнтам у групі цетуксимабу + FOLFOX4 і 6 особам у групі FOLFOX4 було проведено хірургічне втручання з метою лікування; 7 і 2 пацієнтам відповідно в групах цетуксимабу + FOLFOX4 і FOLFOX4 було проведено резекцію R0.

В досьє було вказано результат, що включено до фармакоекономічного аналізу з наданням обґрунтування вибору, у пацієнтів з мКРР і RAS дикого типу при застосуванні цетуксимабу + FOLFOX4 проти схеми ХТ FOLFOX4 за даними публікації Qin et al., 2018 (дослідження TAILOR):

- PFS (HR 0,69; 95% CI: 0,54–0,89; p = 0,004); медіана 9,2 міс. (95% CI: 7,7–9,4) проти 7,4 міс. (95% CI: 5,6–7,9) відповідно;
- OS (HR 0,76; 95% CI: 0,61–0,96; p = 0,02); медіана 20,7 міс. (95% CI: 15,9–22,1) проти 17,8 міс. (95% CI: 14,9–19,6) відповідно.

Отже, за даними досьє клінічний аналіз порівняльної клінічної ефективності застосування схем терапії цетуксимаб + FOLFOX6 і FOLFOX6 у пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR було проведено на основі актуального рандомізованого відкритого клінічного дослідження TAILOR, за яким визначилась перевага щодо клінічної ефективності від застосування схеми цетуксимаб + FOLFOX4 порівняно зі схемою ХТ FOLFOX4 за оцінкою часу PFS та OS зі статистично значущою різницею на користь цетуксимабу у поєднанні із схемою ХТ FOLFOX4 (HR для оцінки часу PFS 0,69; 95% CI 0,54 – 0,89; HR для оцінки OS 0,76; 95% CI 0,61 – 0,96).

Відповідно до даних досьє при проведенні порівняльної оцінки безпеки досліджуваного ЛЗ на основі даних публікації Qin et al., 2018 при застосуванні цетуксимабу+ХТ FOLFOX4 в порівнянні зі схемою ХТ FOLFOX4 у пацієнтів із мКРР і RAS дикого типу нейтропенія була найпоширенішою побічною реакцією (далі - ПР) ≥ 3 ступеня (61,9% проти 43,2%). Шкірні реакції ≥ 3 ступеня виникали у 25,8% пацієнтів у групі цетуксимабу + FOLFOX4 (23,7%). Серйозні ПР спостерігалися у 19,1% пацієнтів, які отримували цетуксимаб + FOLFOX4, порівняно з 13,1% пацієнтів, які отримували FOLFOX4 (5,7% і 5,5% пацієнтів мали пов'язані з лікуванням серйозні ПР відповідно). У групі цетуксимабу + FOLFOX4 16,0% пацієнтів припинили застосовувати цетуксимаб через ПР. У 39,2% і 27,1% пацієнтів у групах цетуксимабу + FOLFOX4 і FOLFOX4 відповідно

виникли ПР, які спричинили припинення застосування ХТ. Було зареєстровано 8 ПР в групі цетуксимабу + FOLFOX4 та 5 ПР в групі FOLFOX4, що призвели до смерті, однак це включає ПР всіх потенційних причин (не обов'язково пов'язаних із застосуванням ЛЗ). Смертельних випадків, пов'язаних із застосуванням цетуксимабу, не було зафіксовано.

В досьє проведена методологічна оцінка клінічного дослідження TAILOR (NCT01228734) за 5-бальною шкалою Джадад, та виявлено його середню якість (3 бала із 5) та, відповідно, середній рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

В досьє повідомляється про невизначеність інформації щодо порівнюваного профілю безпеки схем ХТ FOLFOX4 та FOLFOX6, враховуючи, що заявником не було знайдено відповідних порівняльних досліджень щодо ПР схем ХТ FOLFOX4 та FOLFOX6. Таким чином для подальшого аналізу оцінки безпеки були використані ПР з досліджень із застосуванням схеми ХТ FOLFOX6.

Для проведення порівняльного аналізу безпеки в досьє були обрані схеми FOLFOX6 + цетуксимаб проти FOLFOX6. За результатами проведення додаткової пошукової стратегії щодо застосування **схеми ХТ FOLFOX6 + цетуксимаб** було знайдено 35 публікацій в базі даних PubMed та 27 публікацій в базі даних Cochrane. Серед відібраних публікацій (Boccia et al., 2010⁴², Ocvirk et al., 2010⁴³ та Ji et al., 2013⁴⁴) для подальшого аналізу була включена публікація **Ocvirk et al., 2010** (дослідження **CECOG**), оскільки в публікаціях Boccia et al., 2010 та Ji et al., 2013 використовувалось дозування оксаліплатину 85 мг/м² в схемі ХТ FOLFOX6.

За результатами проведення пошукової стратегії для **схеми ХТ FOLFOX6** в базах даних PubMed та Cochrane було знайдено 32 та 49 публікацій відповідно. Проте у результаті першого етапу виключення публікацій на етапі вичитки резюме досліджень не було знайдено жодної відповідної публікації. Таким чином, для проведення аналізу безпеки була включена публікація **Tournigand et al., 2004** (дослідження **GERCOR**)⁴⁵, яку було знайдено заявником за результатами альтернативного пошуку.

За даними публікації **Ocvirk et al., 2010**, в якій описані результати рандомізованого багатоцентрового відкритого паралельно-групового дослідження II фази CECOG, пацієнти старше 18 років з гістологічно підтвердженою аденокарциномою товстої або прямої кишки, з метастатичним захворюванням, непридатним для резекції з лікувальною метою, функціональним статусом ECOG < 2 і адекватною функцією органів були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 за схемами ХТ FOLFOX6 + цетуксимаб (n = 77, група А) і FOLFIRI + цетуксимаб (n = 74, група В). В групі дослідження схеми ХТ FOLFOX6

⁴² Boccia R.V., Cosgriff T.M., Headley D.L. et al. A phase II trial of FOLFOX6 and cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2010 Apr; 9 (2): 102–7

⁴³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896750/>

⁴⁴ Ji J.H., Park S.H., Lee J. et al. Prospective phase II study of neoadjuvant FOLFOX6 plus cetuximab in patients with colorectal cancer and unresectable liver-only metastasis. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jul; 72 (1): 223–30

⁴⁵ Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. 2004. J Clin Oncol 22: 229–237. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.05.113?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

+ цетуксимаб були пацієнти з пухлинами KRAS дикого типу (34 пацієнти) та мутацією KRAS (23 пацієнти). В якості початкової інфузії в день 1, пацієнти отримували цетуксимаб 400 мг/м², потім 250 мг/м² щотижня, а також отримували оксаліплатин 100 мг/м² в день 1, фолінову кислоту 400 мг/м² (рацемічна форма) або 200 мг/м² (L-форма) + 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно + 2400 мг/м² у формі 46-годинної безперервної інфузії кожні 2 тижні. Впродовж 6 місяців пацієнти отримували комбіновану терапію, після якої продовжували застосування цетуксимабу. Спостереження проводили кожні 12 тижнів до закінчення лікування або до останнього зрізу даних.

ПР, які виникали на фоні лікування за даними публікації Osvirk et al., 2010: нейтропенія (47%), нудота (40%), діарея (44%), висип (36%), блювання (26%), стоматит (22%), акнеподібний дерматоз (21%), анорексія (22%), пірексія (22%). Були також повідомлення про периферичну нейропатію (13%).

У дослідження GERCOR III фази, яке описане в публікації **Tournigand et al., 2004**, було включено 220 пацієнтів з раніше нелікованим мКРР з метою дослідження ефективності двох послідовностей застосування ЛЗ:

- фолінова кислота, фторурацил та іринотекан (FOLFIRI), з наступним застосуванням фолінової кислоти, фторурацилу та оксаліплатину (FOLFOX6; група А);

- схема XT FOLFOX6 з наступним застосуванням схеми XT FOLFIRI (група В).

У першу лінію терапії за схемою FOLFOX6 рандомізували 111 пацієнтів, які отримували оксаліплатин 100 мг/м² у день 1, фолінову кислоту 400 мг/м² (рацемічна форма) або 200 мг/м² (L-форма) та 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно + 2400-3000 мг/м² у формі 46-годинної безперервної інфузії кожні 2 тижні. При прогресуванні захворювання іринотекан був замінений оксаліплатином (група А) або оксаліплатин - іринотеканом (група В).

Найчастішими ПР були реакції сенсорної нейротоксичності, нейтропенії та тромбоцитопенії, нудота, блювання, швидка втомлюваність. Загалом у більшості пацієнтів відзначали ПР ступеня важкості 3–4. Через токсичність ЛЗ, які входять до схеми FOLFOX6, лікування припинили 12 пацієнтів (11%). Впродовж перших 6 днів терапії 3 пацієнта (3%) померли. Медіана тривалості лікування пацієнтів у першій лінії терапії за схемою FOLFOX6 становила 12 циклів (1 цикл — 2 тиж.), отже тривалість лікування становила 24 тижні.

У публікації Tournigand et al., 2004 були окремо вказані ПР ступеня 3–4. Для подання узагальнених даних про ПР ступеня важкості >3 дані для ПР ступеня 3–4 були просумовані, а кількість реакцій була розрахована шляхом множення кількості пацієнтів на відсоток ПР та округленням до цілого значення.

У таблиці 7 наведені **об'єднані дані** публікацій Osvirk et al., 2010 і Tournigand et al., 2004 щодо ПР ступеня 3–4, які виникали у пацієнтів з мКРР при терапії за схемами цетуксимаб + FOLFOX6 і FOLFIRI.

Таблиця 7. Побічні реакції ступеня 3–4, які виникали у хворих на мКРР із частотою ≥ 1 % при застосуванні терапії за схемами цетуксимаб + FOLFOX6 і схемою XT FOLFOX6

Побічна реакція	Цетуксимаб + FOLFOX6 (N = 34) за даними Osvirk et al., 2010		FOLFOX 6 (N = 110) за даними Tournigand et al., 2004	
	n	%	n	%
Нейтропенія	12	35	44	40
Діарея	3	9	11	10
Акнеподібний дерматоз	3	9	-	-
Запалення слизової оболонки (мукозит)	3	9	1	1
Висип	2	6	-	-
Периферична нейропатія	2	6	-	-
Реакції гіперчутливості	2	6	-	-
Шкірні захворювання	6	18	-	-
Акнеподібні висипи	5	15	-	-
Реакції, пов'язані з інфузією	2	6	-	-
Анафілактичні реакції	2	6	-	-
Тромбоцитопенія	-	-	5	4,5
Анемія	-	-	3	3
Нудота	-	-	3	3
Блювання	-	-	3	3
Шкірні захворювання	-	-	2	2
Неврологічні захворювання	-	-	34	31
Втомлюваність	-	-	3	3

У таблиці 8 наведені узагальнені дані щодо безпеки терапій за схемами FOLFOX6 і цетуксимаб + FOLFOX6. Для підрахунку RR і HR були використані онлайн калькулятори⁴⁶.

46 <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

Таблиця 8. Результати опису та узагальнення даних з аналізу безпеки застосування терапій за схемами FOLFOX6 і цетуксимаб + FOLFOX6

Показник	Цетуксимаб + FOLFOX6 N = 34, n (%)	FOLFOX6 N = 110, n (%)	RR (95% CI)	HR (95% CI)
Загальна кількість ПР ступеня 3–4	24 (71)	81 (74)	0,959 0,751–1,224	–0,03 від –0,361 до 0,3
Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)	NA	NA	NA	NA
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР	NA	1 (0,9)	NA	NA
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	NA	12 (11)	NA	NA
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	NA	NA	NA	NA

За даними досьє було проаналізовано Періодично оновлюваний звіт з безпеки (PBRER) цетуксимабу (01.10.2021–29.09.2022). На основі довготривалого постмаркетингового досвіду профіль безпеки є сприятливим, співвідношення користь/ризик залишається незмінним.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника з метою виявлення та аналізу останніх доступних і релевантних даних клінічної ефективності та безпеки застосування цетуксимабу у комбінації з ХТ на основі тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину (FOLFOX) в порівнянні зі схемою ХТ FOLFOX для лікування пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR як перша лінія терапії. За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень застосування цетуксимабу+FOLFOX для досліджуваної нозології порівняно зі схемою ХТ FOLFOX, в базі даних PubMed було знайдено 52 публікації, в базі даних Cochrane Library - 13. При відтворенні пошукової стратегії в базі даних PubMed та Cochrane Library уповноваженим органом не було виявлено нових публікацій, які б відповідали PICO заявника.

Результати клінічної ефективності застосування цетуксимабу в порівнянні з компаратором в досьє представлені за даними дослідження TAILOR (публікація Qin et al., 2018⁴⁷; початок дослідження - вересень 2010 року; останній зріз даних

⁴⁷ <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.3183>

- січень 2016 року), в якому ЛЗ цетуксимаб в комбінації зі схемою XT FOLFOX4 порівнювався зі схемою XT FOLFOX. Враховуючи відсутність результатів порівняльної клінічної ефективності застосування ЛЗ цетуксимаб+FOLFOX6 зі схемою XT FOLFOX6 як визначеної технології порівняння, а також наявні дані щодо порівнюваності схем XT FOLFOX4 та FOLFOX6, уповноважений орган приймає результати дослідження TAILOR в якості релевантних доказових даних для проведення аналізу клінічної ефективності ЛЗ цетуксимаб для лікування пацієнтів з мКРР.

Основні критерії включення в дослідження: пацієнти Китаю; наявність гістологічно підтвердженої аденокарциноми товстої або прямої кишки; перша поява метастатичного захворювання (яке не піддається лікуванню) з RAS дикого типу у тканині пухлини; очікувана тривалість життя щонайменше 12 тижнів; функціональний статус ефективності (ECOG) 0 або 1 під час включення в дослідження; відновлення після відповідної токсичності, спричиненої попереднім лікуванням до початку дослідження.

На початку дослідження TAILOR (вересень 2010 року) пацієнти проходили скринінг на виявлення KRAS дикого типу в 2 екзоні. Проте за результатами інших досліджень^{48,49,50}, в яких було отримані результати на основі розширеного молекулярного тестування пухлин на наявність мутації RAS, було внесено зміни щодо включення пацієнтів з RAS дикого типу, а саме KRAS/NRAS екзони 2–4. Таким чином, рандомізації підлягали пацієнти з RAS (KRAS/NRAS екзони 2–4) дикого типу, що склали модифіковану популяцію (mITT).

Базові характеристики в дослідженні TAILOR були збалансовані між групами лікування у пацієнтів з пухлинами RAS дикого типу (KRAS/NRAS екзони 2–4). Середній термін спостереження за пацієнтами з пухлинами RAS дикого типу становив 44,4 і 48,7 місяців у групах цетуксимабу + FOLFOX4 і FOLFOX4 відповідно. Середня тривалість лікування цетуксимабом становила 32 тижні (діапазон від 1,0 до 209,0 тижнів). Середня тривалість лікування оксаліплатином становила 25,8 тижнів (діапазон від 2,0 до 128,0 тижнів) у групі цетуксимабу плюс FOLFOX4 і 21,0 тижнів (діапазон від 2,0 до 64,0 тижнів) у групі FOLFOX4.

ННК було проведено сліпий огляд зображень і клінічних даних для первинної кінцевої точки PFS і вторинної кінцевої точки ORR. Оцінки дослідників були використані для прийняття рішень щодо продовження або припинення лікування і були враховані в аналізі чутливості. Незважаючи на те, що дослідження TAILOR було відкритим, результати оцінки PFS та ORR засліпленим ННК були послідовними з результатами оцінки дослідників.

За даними дослідження TAILOR найпоширенішими ПР були нейтропенія, шкірні реакції. Серйозні ПР спостерігалися у 19,1% пацієнтів, які отримували цетуксимаб + FOLFOX4, порівняно з 13,1% пацієнтів, які отримували FOLFOX4.

⁴⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605843/>

⁴⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937522/>

⁵⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024839/>

Відповідно до клінічного протоколу молекулярно-генетичне дослідження на виявлення мутації генів KRAS, NRAS та BRAF має проводитись всім пацієнтам із мКРР при достатньому матеріально-технічному забезпеченні. Пацієнтам із будь-якою мутацією генів сімейства RAS (KRAS, NRAS) протипоказане призначення цетуксимабу.

Уповноважений орган звернувся до клінічних фахівців щодо проведення молекулярно-генетичного дослідження визначення статусу RAS та EGFR за кошти державного бюджету. За даними залучення клінічних фахівців було встановлено, що в ДНП “Національний інститут раку” проводиться молекулярно-генетичного тестування на визначення мутацій у гені RAS (KRAS/NRAS) за державні кошти в рамках пакету медичних гарантій. За даними КП “Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної Ради”, КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної Ради” та інших закладів охорони здоров'я було зазначено, що визначення KRAS та NRAS проводиться за власні кошти пацієнтів. Фахівцями КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр” Івано-Франківської обласної Ради було зазначено, що молекулярно-генетичного тестування пацієнт сплачує за власні кошти, за винятком пільгових категорій.

Отже, застосування ЛЗ цетуксимаб+схема XT FOLFOX4 в порівнянні зі схемою XT FOLFOX4 на основі тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину у пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR як першої лінії терапії за даними дослідження TAILOR призводить до отримання додаткових 1,8 місяці PFS (зі статистично значущою різницею) та зниження ризику прогресування захворювання на 31%; додаткових 2,9 місяці OS (зі статистично значущою різницею) та зниження ризику смерті на 24%; за результатом ORR отримано статистично значущу клінічну перевагу в групі досліджуваного ЛЗ за даними ННК та дослідників. Необхідно зауважити, що отримані результати застосування цетуксимабу + схема XT FOLFOX4 у пацієнтів Китаю, а також застосування таргетної терапії в другій лінії терапії при лікуванні пацієнтів з мКРР у дослідженні TAILOR впливають на проведення узагальнення результатів клінічної ефективності цетуксимабу для пацієнтів в локальних умовах України.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію представленого в досьє аналізу безпеки за даними публікацій Qin et al., 2018, Ocvirk et al., 2010 (дослідження CECOG) та Tournigand et al., 2004 (дослідження GERCOR). До фармакоекономічного аналізу було включено результати щодо безпеки застосування цетуксимабу + схема XT FOLFOX6 порівняно з схемою XT FOLFOX6 за даними досліджень CECOG та GERCOR.

За даними публікації Ocvirk et al., 2010 при застосуванні схеми XT FOLFOX6 + цетуксимаб були зафіксовані ПР ступеня 3–4, а саме нейтропенія, шкірні захворювання, акнеподібні висипи, діарея та інші. За даними публікації

Tournigand et al., 2004 при застосуванні схеми XT FOLFOX6 найпоширенішими ПР ступеня 3–4 були нейтропенія, неврологічні захворювання, діарея, тромбоцитопенія та інші. Варто зауважити, що в публікації Tournigand et al., 2004 не повідомляється про статус RAS.

Отже, представлені результати щодо аналізу безпеки в досьє за даними публікацій Ocvirk et al., 2010 та Tournigand et al., 2004 необхідно розглядати з обережністю, враховуючи незначну вибірку пацієнтів з RAS дикого типу в публікації Ocvirk et al., 2010, а також через відсутність уточнення щодо наявності RAS дикого типу у досліджуваних пацієнтів в публікації Tournigand et al., 2004. Відповідно до даних Періодично оновлюваного звіту з безпеки досліджуваний ЛЗ має прийнятний профіль токсичності.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості представленої в досьє публікації Qin et al., 2018 за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів та встановлено помірну методологічну якість, зважаючи на відкритий дизайн дослідження та відсутність засліплення, проте ННК було отримано послідовні результати щодо доданого клінічного ефекту⁵¹.

ЛЗ цетуксимаб включений до чинного 16 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)⁵².

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги клінічний протокол “Колоректальний рак”⁵³.

В клінічному протоколі “Колоректальний рак”, який затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2016 № 703 досліджуваний ЛЗ цетуксимаб використовується для лікування мКРР за умови відсутності мутації генів сімейства RAS (KRAS, NRAS) у вигляді 400 мг/м² 2-годинної інфузії з наступним щотижневим введенням по 250 мг/м² (анти-EGFR терапія)⁵⁴.

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR у комбінації з XT на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії, що представлені у досьє:

1. Метастатичний колоректальний рак: клінічні практичні рекомендації Європейського товариства з медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження (Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up), 2023⁵⁵

⁵¹ <https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-oczinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-oczinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

⁵² <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

⁵³ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁵⁴ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_703_ykpm_d_kolrak.pdf

⁵⁵ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext)

Для лікування потенційно резектабельного мКРР анти-EGFR моноклональні антитіла для пацієнтів з лівосторонньою пухлиною RAS дикого типу можуть бути застосовані в якості конверсійної терапії, коли проводиться повна резекція [II, A].

Для більшої кількості пацієнтів перша лінія терапії складається зі схеми ХТ (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX), яка може бути об'єднана з анти-VEGF або анти-EGFR моноклональними антитілами [I, B; для FOLFIRI–цетуксимаб ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 бал: 4; FOLFOX4–панітумумаб ESMO-MCBS v1.1 бал: 4; модифікований FOLFOX6–панітумумаб ESMO-MCBS v1.1 бал: 3].

Для лівосторонніх пухлин RAS і BRAF дикого типу застосування подвійної ХТ + анти-EGFR моноклональне антитіло є кращим варіантом вибору [I, A].

Анти-EGFR моноклональні антитіла можуть застосовуватись разом зі схемами ХТ FOLFOX або FOLFIRI [I, A; FOLFOX4–панітумумаб ESMO-MCBS v1.1 бал: 4; модифікований FOLFOX6–панітумумаб ESMO-MCBS v1.1 бал: 3; для FOLFIRI–цетуксимаб ESMO-MCBS v1.1 бал: 4].

2. Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN): Рак товстої кишки, версія 3.2023 (Colon Cancer, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)

При проведенні додаткового пошуку уповноваженим органом було знайдено оновлену версію 5.2024 від 22 серпня 2024 року⁵⁶.

Лікування нерезектабельних синхронних метастазів в печінці та/або легенях (pMMR/MSS).

Для системної терапії застосовується схема ХТ FOLFIRI або FOLFOX ± панітумумаб або цетуксимаб (тільки для лівосторонніх пухлин KRAS/NRAS/BRAF дикого типу)^{abc}.

a - тестування на наявність мутацій KRAS, NRAS і BRAF;

*b - цетуксимаб або панітумумаб слід використовувати **тільки при лівосторонніх пухлинах**. Група визначає ліву сторону товстої кишки як селезінковий вигин до прямої кишки. Дані свідчать про те, що пацієнти з пухлинами, що виникають з правого боку товстої кишки (печінковий вигин через сліпу кишку), навряд чи реагуватимуть на цетуксимаб та панітумумаб. Дані щодо реакції на цетуксимаб і панітумумаб у пацієнтів з первинними пухлинами, що виникають у поперечній ободовій кишці (печінковий вигин до селезінкового згину), відсутні;*

c - пацієнти з мутаціями BRAF, відмінними від V600E, можуть бути розглянуті для лікування анти-EGFR.

3. Лікування метастатичного колоректального раку: рекомендації Американського товариства клінічної онкології (Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline), 2022⁵⁷

Схеми ХТ (фолінова кислота, фторурацил та оксаліплатин [FOLFOX] або фолінова кислота, фторурацил та іринотекан [FOLFIRI]) повинні бути запропоновані як терапія першої лінії пацієнтам з початково нерезектабельним

⁵⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

⁵⁷ <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01690>

мКРР (Тип: заснований на фактичних даних, користь переважає шкоду; якість доказів: помірна; сила рекомендації: сильна).

Застосування анти-EGFR терапії зі схемою ХТ рекомендовано в якості першої лінії терапії пацієнтам із мКРР (лівостороння пухлина RAS дикого типу) (Тип: заснований на фактичних даних, користь переважає шкоду; якість доказів: середня; сила рекомендації: сильна).

4. Метастатичний колоректальний рак (mCRC): Французькі міжгрупові клінічні рекомендації щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження (Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up), 2019⁵⁸

При лікуванні гранично-резектабельних метастазів (або потенційно резектабельних метастазів):

- FOLFIRI (або FOLFOX) + цетуксимаб/панітумумаб (RAS дикого типу) (рекомендація: рівень B);
- FOLFOXIRI (або FOLFIRINOX) + цетуксимаб/панітумумаб (RAS дикого типу) (рекомендація: рівень C);

При лікуванні нерезектабельних метастазів:

- для пацієнтів із загрозливими для життя метастазами, пухлиною з мутацією BRAF, швидкою прогресією пухлини, високим пухлинним навантаженням та/або низьким функціональним статусом (WHO 2) через агресивність пухлини: двокомпонентна ХТ +/- цетуксимаб або панітумумаб (RAS дикого типу) (рекомендація: рівень B);
- для пацієнтів з неоперабельними метастазами, які не загрожують життю, літніх людей, ослаблених, з важкими супутніми захворюваннями та/або з низьким функціональним статусом (WHO 2): двокомпонентна ХТ +/- цетуксимаб або панітумумаб (RAS дикого типу) (рекомендація: рівень B).

5. Рекомендації щодо колоректальних пухлин. Видання 2018. Італійська асоціація медичної онкології (Guidelines colorectal tumours. Edition 2018. The Italian association of Medical Oncology (Associazione italiana di Oncologia Medica, AIOM), 2018⁵⁹

Цетуксимаб рекомендується поєднувати зі схемою FOLFOX для першої лінії терапії (якість доказів — помірна, сила клінічної рекомендації — сильна позитивна).

Цетуксимаб може застосовуватись для лікування пацієнтів з пухлинами RAS дикого типу в комбінації зі схемами ХТ, які містять іринотекан на 1 та 3 лінії терапії.

Цетуксимаб може застосовуватись в якості монотерапії у пацієнтів з пухлинами RAS дикого типу, які попередньо отримували стандартну ХТ.

6. Клінічні практичні рекомендації щодо профілактики, раннього виявлення та лікування колоректального раку Онкологічної Ради Австралії

⁵⁸ <https://hal.science/hal-03487605/document>

⁵⁹ https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/04/2018_LG_AIOM_Colorectal_ENversion.pdf

(Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer, Cancer Council Australia), 2017 (оновлено в 2023 році)⁶⁰

Лікування нерезектабельних місцевих рецидивів і метастатичних захворювань

Роль системної терапії при лікуванні нерезектабельних метастазів

Молекулярна патологія та біомаркери — значення для системної терапії. Цетуксимаб і панітумумаб слід розглядати лише для лікування пацієнтів із мКРР при RAS дикого типу.

Варіанти системної ХТ першої лінії. Якщо метою терапії є циторедукція, то монотерапія є недоцільною, слід використовувати комбінацію з двокомпонентною ХТ (FOLFOX, XELOX [CAPOX] або FOLFIRI). Для пацієнтів з пухлинами RAS дикого типу можна розглядати анти-EGFR препарати у поєднанні з комбінованою ХТ, особливо при лівосторонніх первинних пухлинах.

Роль біологічних агентів для першої лінії терапії мКРР. Біологічні агенти, спрямовані на EGFR або VEGF, у поєднанні з ХТ рекомендовані для першої лінії терапії для більшості пацієнтів за умови відсутності протипоказань. Антитіла EGFR слід застосовувати:

- у пацієнтів з пухлинами RAS дикого типу;
- у комбінації з FOLFIRI або FOLFOX.

7. Клінічні настанови Лондонського альянсу проти раку: Колоректальний Рак (LCA Colorectal Cancer Clinical Guidelines. September 2014. LCA — London Cancer Alliance. West and South), 2014⁶¹

Для першої лінії лікування мКРР RAS дикого типу — таргетну терапію проти EGFR слід включити в алгоритм лікування пацієнтів з RAS дикого типу: FOLFOX + цетуксимаб; FOLFIRI/цетуксимаб; FOLFOX + панітумумаб.

Отже, відповідно до проведеного аналізу міжнародних клінічних рекомендацій та настанов було встановлено, що ЛЗ цетуксимаб + схема ХТ FOLFOX рекомендовано до застосування у пацієнтів з мКРР з пухлинами RAS дикого типу. Також цетуксимаб рекомендовано застосовувати в комбінації зі схемою ХТ, яка містить іринотекан (на 1 та 3 лінії терапії), або в якості монотерапії.

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

Ефективність витрат цетуксимаб + FOLFOX6 в досьє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування цетуксимабу + FOLFOX6. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” обґрунтовується статистично значущою різницею в

⁶⁰ https://files.magicapp.org/guideline/7edda65d-273d-4067-a366-a43348194b51/published_guideline_8088-2_1.pdf

⁶¹ https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/lca_colorectalclinicalguidelines2014.pdf

показниках загальної виживаності та виживаності без прогресування, яка досягається застосуванням комбінації цетуксимабу + FOLFOX6 порівняно з FOLFOX6. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” як окремий вид аналізу “витрати-ефективність” обґрунтований одночасно різницею в показниках корисності в станах здоров’я “без прогресування” та “прогресування” у пацієнтів із мКРР та вищими показниками виживаності без прогресування та загальної виживаності при застосуванні комбінації цетуксимабу + FOLFOX6 порівняно з FOLFOX6.

Фармакоекономічні розрахунки методом “витрати-ефективність” та “витрати-користь” базуються на моделі Маркова з циклами тривалістю 1 місяць та часовим горизонтом тривалістю 10 років. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Структура моделі фармакоекономічного аналізу передбачає три стани: “без прогресування”, “прогресування”, “смерть”. У моделі враховано, що перебування пацієнта в стані “прогресування” передбачає наступні лінії терапії мКРР, у тому числі паліативну медичну допомогу. Також у моделі враховано, що площа поверхні тіла пацієнта становить 1,75 м², початковий середній вік пацієнта – 66 років.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 9.

Таблиця 9. Результати фармакоекономічного аналізу цетуксимабу + FOLFOX6 із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: цетуксимаб + FOLFOX6. Компаратор: ХТ FOLFOX6 (оксаліплатин, кальцію фолінат, фторурацил). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі (віком ≥ 18 років) хворі на мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров’я – державного платника.
		Часовий горизонт моделювання становить 10 років. Початковий середній вік пацієнта був розрахований на основі даних Центру громадського здоров’я МОЗ України та становить 66 років.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.

		Дані щодо ефективності: TAILOR (Qin S. et al., 2018⁶²). Дані щодо безпеки: CECOG/CORE1.2.001 (Ocvirk J. et al., 2010⁶³), GERCOR (Tournigand C. et al., 2004⁶⁴) Дані щодо користі: Bai et al., 2019⁶⁵ За результатами економічної оцінки у межах 10-річного часового горизонту було отримано результат: • █████ LYG для цетуксимабу + FOLFOX6 та █████ LYG для FOLFOX6; • █████ QALY для цетуксимабу + FOLFOX6 та █████ QALY для FOLFOX6. Цетуксимаб + FOLFOX6 забезпечує додатково █████ LYG та █████ QALY для дорослих хворих на мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR порівняно з FOLFOX6, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на курс терапії лікарськими засобами; • витрати на медичні вироби; • витрати на медичні послуги; • витрати на премедикацію; • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; • витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить █████ грн за упаковку 5 мг/мл 20 мл № 1, що на █████% нижче за задекларовану оптово-відпускну ціну, яка становить 8248,27 грн (наказ МОЗ про декларування змін оптово-відпускну ціни на лікарські засоби від 23.02.2024 № 320). Витрати на цетуксимаб впродовж першого циклу з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10% становлять █████ грн, впродовж всіх наступних циклів - █████ грн. Ціну на фторурацил було взято з Реєстру оптово-відпускних цін, а ціни на оксаліплатин та кальцій фолінат були взяті з Реєстру відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2023 року. З урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10 %) ціна оксаліплатину становить 2 716,13 грн за флакон 50 мг і 8 206,89 грн за флакон 150 мг, ціна кальцію фолінату становить

⁶² Qin S. et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial, J Clin Oncol, vol. 36, pp. 3031–3039, 2018

⁶³ Ocvirk J., Brodowicz T., Wrba F. et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. World J Gastroenterol. 2010 Jul 7; 16 (25): 3133–43 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896750/>

⁶⁴ Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. 2004. J Clin Oncol 22: 229–237 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.05.113?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

⁶⁵ Bai L., Zhang P., Zhou K., Liao W., Li Q. Cost-effectiveness analysis of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS

Дос'є на проведення державної ОМТ цетуксимаб при мКРР. Версія 2 від 02.08.24 р. 257

wild-type metastatic colorectal cancer. Cancer Manag Res, vol. 11, pp. 10419–10426, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6913322/>

		441,10 грн за флакон 20 мл та 1 078,61 грн за флакон 50 мл, а ціна фторурацил становить 123,62 грн за флакон 5 мл, 236,57 грн за флакон 10 мл та 1 182,82 грн за флакон 100 мл. Витрати на схему XT FOLFOX6 на один цикл становлять [REDACTED] грн. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Різниця витрат: [REDACTED] грн.
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: • [REDACTED] грн/LYG, • [REDACTED] грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми торнадо. Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 20% та зміною на +/- 5 років горизонту моделювання. Параметрами, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник витрат ICER, є показники корисності, горизонт моделювання, ціна на цетуксимаб та тривалість XT FOLFOX6. При цьому ICER коливається у межах від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив стійкість результатів економічного дослідження та витратно-ефективний статус. <i>Зауважуємо, що відповідно до отриманих заявником результатів однофакторного аналізу чутливості витрати на цетуксимаб у комбінації з хіміотерапією FOLFOX6 залишаються неефективними відповідно до рекомендованої шкали ICER в Україні, оскільки як нижня ([REDACTED] грн/QALY), так і верхня ([REDACTED] грн/QALY) межа значень ICER перевищує 5 ВВП на душу населення.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: 1. Ймовірність переходу зі стану «без прогресування» у стан «прогресування» визначається як різниця між одиницею та сумою ймовірностей переходу в інші стани. 2. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги. 3. Ймовірності переходів змінюються впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає кривим Каплана – Майєра та результатам математичного моделювання. 4. Ефективність застосування схеми цетуксимаб + FOLFOX6 у хворих на мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR в клінічних дослідженнях не оцінювалась, проте враховуючи порівнювану ефективність схем FOLFOX4 і FOLFOX6 у пацієнтів з КРР, припускається порівнювана ефективність і технологій цетуксимаб +

		FOLFOX4 і цетуксимаб + FOLFOX6. Варто зауважити, що дослідження, в яких порівнюється ефективність застосування ЛЗ цетуксимаб + схема XT FOLFOX6 в порівнянні зі схемою XT FOLFOX6 наявні, проте вони не відповідають заявленому в досьє PICO. 5. Впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта. 6. Оскільки у фармакоекономічному аналізі були оцінені побічні реакції ступеня важкості >3, було зроблене припущення, що такі побічні реакції потребують стаціонарного лікування. Також існують обмеження фармакоекономічного аналізу, а саме: 1. Вітчизняні протоколи та настанови з лікування КРР не оновлюються кілька років і не відображають сучасних актуальних рекомендацій з лікування КРР у світі. 2. Офіційних даних щодо вікового розподілу та кількості хворих на мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR в Україні немає. Середній вік пацієнтів для моделювання був визначений на основі даних Національного Канцер-реєстру щодо вікового розподілу пацієнтів з раком прямої кишки, ректосигмоїдного з'єднання, анусу та ободової кишки і становив 66 років, водночас у дослідженні TAILOR середній вік пацієнтів становив 56 років. 3. Відкритий дизайн клінічного дослідження TAILOR послаблює його методологічну якість і підвищує ризик системних або випадкових похибок у результатах. 4. У дослідженні TAILOR відносно небагато пацієнтів отримували додаткову терапію після прогресування (42,5 і 46% пацієнтів відповідно у групах цетуксимаб + FOLFOX4 і FOLFOX4 отримували другу лінію протипухлинної XT), що могло відобразитись на показниках загальної виживаності пацієнтів. За даними, отриманими уповноваженим органом від клінічних фахівців, приблизно 50% продовжують отримувати XT другої лінії, які попередньо отримували XT першої лінії, що є послідовним з часткою пацієнтів, які отримували 2 лінію терапії після неефективності XT FOLFOX4 (46%) у дослідженні TAILOR. Однак варто зауважити, що у дослідженні TAILOR 15% пацієнтів у групі FOLFOX4 отримували наступну лінію EGFR-терапії, що потенційно могло вплинути на результат щодо оцінки загальної виживаності в рамках даного фармакоекономічного аналізу. 5. Пацієнти, залучені у дослідження TAILOR, були з Китаю, а показники корисності в межах дослідження TAILOR не вивчались. Отже в умовах відсутності інших надійних даних застосування схеми цетуксимаб + FOLFOX показники корисності для станів моделі були запозичені із опублікованих економічних досліджень, проведених для інших країн.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника додавання цетуксимабу до XT FOLFOX6 забезпечує додаткові ■■■■■ LYG та ■■■■■ QALY порівняно із XT FOLFOX6, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на додавання цетуксимабу до XT

FOLFOX6 ([REDACTED] грн) є на [REDACTED] грн більшими порівняно із сукупними витратами на FOLFOX6 ([REDACTED] грн), враховуючи дисконтування.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при додаванні цетуксимабу до XT FOLFOX6 для дорослих хворих на мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR порівняно із XT FOLFOX6 становить [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYG) та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁶⁶.

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

1. Додатково уповноваженим органом як вхідний параметр витрат на компаратор була використана ціна на фторурацил з Реєстру відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2023 року (далі - Реєстр). При використанні ціни на фторурацил з Реєстру значення інкрементального показника ефективності витрат не значно змінилось, однак витрати залишились неефективними.

2. Дані щодо безпеки були взяті не з дослідження TAILOR, а з публікацій Osvirk J. et al., 2010 та Tournigand C. et al., 2004. Однак у публікації Osvirk J. et al., 2010 було проведено порівняння цетуксимабу + FOLFOX6 та цетуксимабу + FOLFIRI, а лікування XT FOLFOX6 тривало лише 6 місяців; а у публікації Tournigand C. et al., 2004 порівнювали XT FOLFOX6 і FOLFIRI, де лікування XT FOLFOX6 тривало до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. Тому порівняння цетуксимабу + FOLFOX6 та FOLFOX6 за двома різними дослідженнями із різними тривалостями лікування XT FOLFOX6 може мати незначний вплив на результати фармакоекономічного аналізу.

3. У фармакоекономічній моделі лікування з використанням XT FOLFOX6 тривало до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності, що підтверджують дизайн дослідження NCT01228734 (Qin S. et al., 2018), опитування клінічних фахівців та міжнародні клінічні настанови. Однак в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак» не передбачено лікування XT FOLFOX6 до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності, і зазначено, що курс XT FOLFOX6 може тривати лише 4-6 місяців. При зміні тривалості лікування XT FOLFOX6 до

⁶⁶<https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

6 місяців значення інкрементального показника ефективності витрат не суттєво зменшилось, проте витрати залишилися неефективними.

Отже, за результатами фахової експертизи наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат ICER, проте витрати при врахуванні будь-якого із зазначеного фактору хоч і не значно зменшуються, але у будь-якому випадку залишаються неефективними.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу додавання цетуксимабу до XT FOLFOX6 порівняно із XT FOLFOX6 можливе, якщо ціна на лікарський засіб цетуксимаб буде знижена не менше ніж на █████% від заявленої цінової пропозиції до рівня █████ грн за флакон (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), а досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) неможливе незалежно від рівня зниження ціни.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання цетуксимабу до XT FOLFOX6 порівняно із FOLFOX6 на підставі змодельованих недисконтованих витрат для лікування дорослих хворих на мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR.

Заявником було побудовано сценарій поступового переходу пацієнтів на застосування цетуксимабу+FOLFOX6 протягом п'яти років (30% у 2024 році, 50% у 2025, 70% у 2026, 80% у 2027 та 100% у 2028 році). Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість нових пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, у 2024 році буде становити 2 233 особи, у 2025 році – 2 251 особа, у 2026 – 2 269 осіб, у 2027 – 2 286 осіб, у 2028 – 2 304 особи.

Аналіз впливу на показники бюджету був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховує когортний розподіл пацієнтів за станами моделі. Відповідно до розрахунків заявника пацієнти, що розпочали лікування, продовжують його отримувати у наступні роки аналізу. Для врахування в аналізі впливу на бюджет результатів змодельованого економічного аналізу кількість пацієнтів щороку враховувала показники захворюваності (нові пацієнти зі встановленим діагнозом щороку) та показники поширеності з накопичувальним підсумком (пацієнти, що розпочали лікування оцінюваними медичними технологіями в попередніх роках в межах 5-річного часового горизонту, перебувають у визначеному стані моделі та потребують відповідного лікування за умовами моделі в кожному із її циклів у межах оцінюваного 5-річного часового горизонту). Оскільки аналіз впливу на бюджет був проведений на основі результатів змодельованого аналізу, що дає уявлення

про кількість живих і померлих пацієнтів щороку, то на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують FOLFOX6, та “новий сценарій”, який передбачає поступове додавання цетуксимабу до ХТ FOLFOX6.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих хворих на мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR наведено у таблиці 10.

Таблиця 10. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих хворих на мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR

	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів (нові випадки), які потребують лікування заявленим ЛЗ	2 223	2 251	2 269	2 286	2 304
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують FOLFOX6	2 223	2 251	2 269	2 286	2 304
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати цетуксимаб+FOLFOX6	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують FOLFOX6	1 563	1 125	681	457	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати цетуксимаб+FOLFOX6	670	1126	1588	1829	2304
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					

Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без цетуксимабу					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з цетуксимабом					
• з них витрати на цетуксимаб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому додаванні цетуксимабу до ХТ FOLFOX6, який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому додаванні цетуксимабу до FOLFOX6 вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] разів, залежно від року прогнозування.

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

1. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, що мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету.

2. Під час розрахунку потреби заявником було враховано показник “кількість хворих, які не прожили 1 року з числа вперше виявлених в даному році”. Однак з огляду на використання в аналізі впливу на бюджет результатів, змодельованих в фармакоекономічному аналізі, де вже врахований показник смертності, додаткове врахування показника смертності за перший рік з моменту виявлення захворювання призводить до подвійного виключення пацієнтів з розрахунків, а отже, і до зменшення витрат в аналізі впливу на бюджет.

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

нозологією; реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути значно більшою, а відповідно і вплив на бюджет збільшиться.

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

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, проте кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування цетуксимабу, що представлена у досьє, може бути більшою. Розрахунок потреби в досьє є невизначеним, оскільки враховано показник “кількість хворих, які не прожили 1 року з числа вперше виявлених в поточному році”; некоректно розрахована кількість пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням; частка пацієнтів, у яких прогресування захворювання може відбутись протягом 2-5 років не врахована. Варто зауважити, що кількість пацієнтів з КРР за даними НКРУ та ІНМЕ є значною, проте отримання релевантних даних щодо реальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією ускладнено через відсутність даних щодо кількості пацієнтів, у яких наявні метастази, серед загальної кількості пацієнтів з КРР, які перебувають на обліку.

Вибір технології порівняння для проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності та безпеки цетуксимабу у пацієнтів з мКРР, а саме схеми хіміотерапії FOLFOX6, в досьє є обґрунтованим, коректним та прийнятним.

Заявником було проведено аналіз клінічної ефективності на основі відкритого багатоцентрового рандомізованого дослідження III фази TAILOR (публікація Qin et al., 2018⁶⁷), в якому лікарський засіб цетуксимаб у комбінації зі схемою хіміотерапії FOLFOX4 порівнювався зі схемою хіміотерапії FOLFOX4 у пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR як перша лінія терапії. Враховуючи відсутність порівняльних клінічних даних досліджуваної технології та технології порівняння (схема хіміотерапії FOLFOX6), результати проведених опитувань клінічних фахівців заявником та уповноваженим органом та дані третинних джерел було встановлено, що використання схеми XT FOLFOX4 є прийнятним для проведення порівняльного клінічного аналізу застосування ЛЗ цетуксимаб для лікування пацієнтів з мКРР.

За результатами проведеного порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування схем терапії цетуксимаб + FOLFOX6 і FOLFOX6 у пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR на основі дослідження TAILOR заявником було визначено перевагу щодо клінічної ефективності застосування цетуксимаб + FOLFOX4 порівняно зі схемою XT FOLFOX4 за оцінкою часу PFS та OS зі статистично значущою різницею на користь цетуксимабу у поєднанні із схемою XT FOLFOX4 (HR для оцінки часу PFS 0,69; 95% CI 0,54 – 0,89; p=0,004; HR для

⁶⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324088/>

оцінки OS 0,76; 95% CI 0,61 – 0,96; $p=0,02$), що за результатами експертизи уповноваженим органом є коректним. Проте, варто зауважити, що отримані результати застосування цетуксимабу + схема ХТ FOLFOX4 у пацієнтів Китаю, а також застосування таргетних ЛЗ в другій лінії терапії при лікуванні пацієнтів з мКРР у дослідженні TAILOR, впливають на проведення узагальнення результатів клінічної ефективності цетуксимабу для пацієнтів в локальних умовах України.

Для проведення аналізу безпеки при застосуванні цетуксимабу та технології порівняння до фармакоекономічного аналізу було включено частоту побічних реакцій за даними досліджень CECOG (публікація Osvirk et al., 2010) та GERCOR (публікація Tournigand et al., 2004), що є послідовним відповідно до визначеного компаратора в досьє. За даними публікації Osvirk et al., 2010 при застосуванні схеми ХТ FOLFOX6 + цетуксимаб були зафіксовані ПР ступеня 3–4, а саме нейтропенія, шкірні захворювання, акнеподібні висипи, діарея та інші. За даними публікації Tournigand et al., 2004 при застосуванні схеми ХТ FOLFOX6 найпоширенішими ПР ступеня 3–4 були нейтропенія, неврологічні захворювання, діарея, тромбоцитопенія та інші. Варто зауважити, що за даними публікації Osvirk et al., 2010 в дослідження CECOG включена незначна кількість пацієнтів з RAS дикого типу, в за даними публікації Tournigand et al., 2004 не повідомляється про статус RAS.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що додавання цетуксимабу до ХТ FOLFOX6 має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно із ХТ FOLFOX6, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Проте досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу додавання цетуксимабу до ХТ FOLFOX6 порівняно із ХТ FOLFOX6 можливе, якщо ціна на лікарський засіб цетуксимаб буде знижена не менше ніж на [REDACTED] % від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за флакон (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), а досягнення порогу 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) неможливе незалежно від рівня зниження ціни.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що додавання цетуксимабу до ХТ FOLFOX6 є більш витратним, ніж ХТ FOLFOX6, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет може коливатись від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при поступовому додаванні цетуксимабу до ХТ FOLFOX6 протягом 5 років. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому додаванні цетуксимабу до ХТ FOLFOX6 вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде великий (більше 100 мл грн), та

перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] разів, залежно від року прогнозування. Проте враховуючи, що заявником представлено орієнтовно мінімальну кількість пацієнтів з досліджуваною нозологією, реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути значно більшою, а відповідно може збільшитись і вплив на бюджет.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу цетуксимаб (станом на 24.10.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів наявний за торговельною назвою ЕРБІТУКС, розчин для інфузій, 5 мг/мл; по 20 мл або по 100 мл у скляному флаконі; по 1 флакону у картонній коробці; РП UA/13055/01/01, термін дії необмежений з 26.01.2024) для лікування пацієнтів з мКРР з RAS дикого типу та експресією EGFR у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії, щодо можливості включення препарату до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності цетуксимабу для лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу та експресією EGFR у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії

Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності):

Досліджуваний лікарський засіб, у тому числі у вигляді пропонованої схеми цетуксимаб + схема ХТ FOLFOX, включений у національний та низку міжнародних клінічних протоколів. Цетуксимаб рекомендований для застосування у дорослих пацієнтів з метастатичним колоректальним раком за умови відсутності мутації генів сімейства RAS (KRAS, NRAS) за даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги у клінічному протоколі “Колоректальний рак”, який затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2016 № 703. Згідно з клінічними практичними рекомендаціями Європейського товариства з медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження (Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2023), препарати анти-EGFR моноклональних антитіл можуть бути об'єднані з схемою хіміотерапії першої лінії (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX) у пацієнтів з потенційно резектабельним метастатичним колоректальним раком з лівосторонньою пухлиною RAS дикого типу, для яких така схема визнається кращим варіантом вибору. У відповідності до Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN) Рак товстої кишки, версія 5.2024 від 22 серпня 2024 (Colon Cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology) при метастатичному колоректальному раку з лівосторонньою пухлиною KRAS/NRAS/BRAF дикого типу та з нерезектабельними синхронними метастазами в печінці та/або легенях (pMMR/MSS) для системної терапії рекомендується схема хіміотерапії FOLFIRI або FOLFOX ± панітумумаб або цетуксимаб. У рекомендаціях Американського товариства клінічної онкології (Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline), 2022, Французьких міжгрупових клінічних рекомендації щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження (Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up), 2019; Італійської асоціації медичної онкології (Guidelines colorectal tumours. Edition 2018. The Italian association of Medical Oncology (Associazione italiana di Oncologia Medica, AIOM), 2018; Клінічних настанов Лондонського альянсу проти раку: Колоректальний Рак (LCA Colorectal Cancer Clinical Guidelines. September 2014. LCA — London Cancer Alliance. West and South), 2014 для дорослих пацієнтів з мКРР (лівостороння пухлина RAS дикого типу) застосування анти-EGFR терапії зі схемою хіміотерапії рекомендовано у якості першої лінії терапії.

За результатами оцінки клінічної ефективності, яка базується на даних дослідження TAILOR (NCT0122873437, представлено в публікації Qin et al., 2018), досліджувана інтервенція цетуксимаб + хіміотерапія FOLFOX4 у

дорослих пацієнтів з мКРР із RAS дикого типу показала клінічні переваги у порівнянні з ХТ FOLFOX4. Дослідження TAILOR було сплановане як відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження фази III з первинною кінцевою точкою - виживаність без прогресування (PFS) та вторинною - загальна виживаність (OS), причому, оцінка проводилася як дослідниками, так і незалежним наглядним комітетом. Вказане дослідження є актуальним, оцінка клінічної ефективності заявленої технології відбувалася шляхом прямого порівняння, що відповідає вимогам. За результатами TAILOR комбінація цетуксимаб + хіміотерапія FOLFOX4 показала наступні переваги зі статистичною значущістю: отримання додаткових 1,8 місяці до медіани PFS (HR 0,65; 95% CI: 0,51–0,82; $p < 0,001$) та зниження ризику прогресування захворювання на 31% та додаткових 2,9 місяці до медіани OS (HR 0,76; 95% CI: 0,61–0,96; $p = 0,02$) та зниження ризику смерті на 24%. Варто зазначити, що в якості компаратора була обрана схема FOLFOX6, проте, досліджень з прямим порівнянням цетуксимаб+FOLFOX6 та FOLFOX6 належної якості не знайдено, а схеми FOLFOX6 та FOLFOX4 у ході аналізу визнані співставними і відмінності у них незначущими. Результати дослідження TAILOR були послідовно використані у аналізі безпечності та при проведенні фармакоекономічного аналізу.

Оскільки заявлений препарат може бути застосований лише у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком та RAS дикого типу (при наявності мутацій генів сімейства RAS (KRAS, NRAS) призначення цетуксимабу протипоказане), проаналізовано можливість проводити відповідне молекулярно-генетичне дослідження для пацієнтів в Україні. Встановлено, що технічна можливість існує для всіх громадян України.

Безпечність:

Порівняльна оцінка профілю безпеки для заявленої інтервенції (цетуксимаб+FOLFOX6) та компаратора (FOLFOX6) потребувала більш широкого аналізу. На основі даних дослідження TAILOR (NCT0122873437, представлено в публікації Qin et al., 2018) можливо порівняти безпечність схем цетуксимаб+FOLFOX4 та FOLFOX4, за рівнем побічних реакцій 3-4 ступеня групи дослідження суттєво не різнилися. Серйозні побічні реакції спостерігалися у 19,1% пацієнтів, які отримували цетуксимаб + FOLFOX4, порівняно з 13,1% пацієнтів, які отримували FOLFOX4 (5,7% і 5,5% пацієнтів мали пов'язані з лікуванням серйозні побічні реакції відповідно). Разом з тим, смертельних випадків, пов'язаних із застосуванням цетуксимабу, не було зафіксовано. Проте, у якості компаратора обрана схема ХТ FOLFOX6, тому аналіз безпечності було проведено додатково наступним чином: порівнювали частоту серйозних побічних реакцій, що виникли у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу на тлі лікування схемою хіміотерапії FOLFOX6 + цетуксимаб (за даними рандомізованого багатоцентрового дослідження II фази CECOG, Ocvirk et al., 2010) та у пацієнтів з раніше нелікованим метастатичним колоректальним раком без оцінки генетичного статусу RAS на тлі лікування за схемою

хіміотерапії FOLFOX6 (за даними дослідження GERCOR III фази, яке описане в публікації Tournigand et al., 2004). При порівнянні узагальнених даних з двох досліджень виявилось, що частота серйозних побічних реакцій в обох схемах співставна (71% для схеми хіміотерапії FOLFOX6 + цетуксимаб проти 74% для схеми хіміотерапії FOLFOX6, RR (95% CI)=0,959 (0,751–1,224). Перелік найпоширеніших серйозних побічних реакцій для схеми хіміотерапії FOLFOX6 + цетуксимаб: нейтропенія, шкірні захворювання, акнеподібні висипи, діарея; для схеми хіміотерапії FOLFOX6: нейтропенія, неврологічні захворювання, діарея, тромбоцитопенія. Варто зауважити, що, враховуючи незначну вибірку пацієнтів з RAS дикого типу в публікації Osvirk et al., 2010, а також, через відсутність уточнення щодо наявності RAS дикого типу у досліджуваних пацієнтів в публікації Tournigand et al., 2004, результати порівняння необхідно розглядати з обережністю.

Отже, додавання цетуксимабу до хіміотерапії FOLFOX підвищує клінічну ефективність схеми лікування без зростання кількості серйозних побічних реакцій. За даними Періодично оновлюваного звіту з безпеки (PBRER) цетуксимабу (01.10.2021–29.09.2022) на основі довготривалого постмаркетингового досвіду профіль безпеки є сприятливим.

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

Розрахунок ефективності витрат цетуксимаб + FOLFOX6 заявником був проведений у відповідності з діючими рекомендаціями та із застосуванням методу “витрати-користь” як окремого виду аналізу “витрати-ефективність”, обґрунтованого одночасно різницею в показниках корисності в станах здоров’я “без прогресування” та “прогресування” у пацієнтів із метастатичним колоректальним раком та вищими показниками виживаності без прогресування та загальної виживаності при застосуванні комбінації цетуксимабу + FOLFOX6 порівняно з FOLFOX6. Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при додаванні цетуксимабу до хіміотерапії FOLFOX6 для дорослих хворих на метастатичний колоректальний рак з RAS дикого типу та експресією EGFR порівняно із хіміотерапією FOLFOX6 становить [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYG) та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Проте, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними (значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Варто зазначити, що досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн можливе, якщо ціна на лікарський засіб цетуксимаб буде знижена не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції, проте досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) є неможливим, незалежно від рівня зниження ціни. Розрахований

додатковий вплив на бюджет у разі поступового додавання цетуксимабу до хіміотерапії FOLFOX6 протягом 5 років буде великий (більше 100 млн грн), та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] разів.

Якість доказових даних:

Для виконання порівняльного аналізу клінічної ефективності використали прямі порівняльні клінічні дослідження застосування цетуксимабу у комбінації з хіміотерапією порівняно з хіміотерапією на основі схеми хіміотерапії FOLFOX (без уточнення режиму дозування) з середньою методологічною якістю - 3 бала із 5 за шкалою Джадад (дослідження TAILOR, NCT0122873437, яке представлено в публікації Qin et al., 2018). Таким чином, якість доказових даних щодо ефективності та безпеки аналізованої медичної технології слід визнати задовільною.

Організаційні критерії:

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

На ринку України генеричні лікарські засоби цетуксимабу відсутні.

Епідеміологічні показники щодо поширеності, захворюваності та смертності від метастатичного колоректального раку в Україні

За розрахунками заявника, які базуються на даних Національного канцер-реєстру України, з урахуванням даних звіту NICE “Single Technology Appraisal Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy, результатів опитування українських фахівців-онкологів та даних літератури, натеper кількість пацієнтів з метастатичним колоректальним раком і RAS дикого типу та експресією EGFR, які можуть претендувати на лікування цетуксимабом в Україні - 2 233 особи, до 2028 року може зрости до 2304 осіб. Разом з тим, потреба у заявленій медичній технології може бути відчутно більша, оскільки поширеність КРР за даними Національного канцер-реєстру України станом на 2020 р. близько 100 тис. осіб, до врахованого числа хворих з метастатичним колоректальним раком можуть не потрапити ті пацієнти, прогресування колоректального раку до метастатичного у яких сталося протягом більше року, відсутня статистика щодо кількості осіб з метастатичним колоректальним раком і RAS дикого типу та експресією EGFR (за даними Huang et al., 2013 їх може бути від 50 до 80% від усіх хворих з метастатичним колоректальним раком). Враховуючи об'єктивні обставини з обліком пацієнтів з метастатичним колоректальним раком в Україні, отримати релевантні дані щодо реальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією вкрай складно.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Боротьба з онкологічними захворюваннями належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки відповідно до

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

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 24.10.2024, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних задовільної якості, епідеміологічні дані щодо поширеності нозології, лікарський засіб цетуксимаб у якості лікування дорослих пацієнтів з метастатичним колоректальним раком і RAS дикого типу та експресією EGFR у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину може бути рекомендований до включення до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих». Разом з тим, беручи до уваги, що за шкалою ICER в Україні витрати на додавання цетуксимабу до хіміотерапії (зазначено вище) визнані неефективними (показник ICER перевищує 5 ВВП на душу населення), а додатковий вплив на бюджет перевищуватиме поріг фінансової доступності, рекомендовано включити препарат у вище зазначений перелік на умовах укладення договорів керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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