

Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології - пембролізумаб у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом

№п/п	Зауваження до проекту висновку, що були надані ТОВ “МСД Україна”
1.	С. 6. <u>Просимо вилучити з висновку абзац:</u> «Заявником були використані показники захворюваності на РШМ з НКРУ за 2014-2022 роки, тоді як наразі доступні опубліковані дані за 2023 рік. За результатами проведення верифікаційного розрахунку уповноваженим органом було встановлено, що використання останніх доступних даних щодо захворюваності на РШМ у розрахунках призведе до збільшення кількості пацієнтів, які потенційно потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, в середньому, на 5 пацієнтів на рік». <u>Обґрунтування</u> Формулювання «Заявником були використані показники захворюваності на РШМ з НКРУ за 2014-2022 роки, тоді як наразі доступні опубліковані дані за 2023 рік» не визначає конкретну дату аналізу. Зауважуємо, що на момент подачі заяви і досьє на проведення державної ОМТ (09.04.2025 р.) Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 26 «Рак в Україні, 2023-2024. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» не був опублікований на сайті. Датою завантаження на сайт НКРУ вказаного документа є 12.08.2025р., отже на момент подачі досьє (09.04.2025 р.) дані за 2023 рік опубліковані не були.
2.	С. 7. <u>Просимо вилучити з висновку речення:</u> «Крім того, заявником було враховано частку пацієнток із рецидивом РШМ і час до рецидиву відповідно до стадії на момент діагностування захворювання згідно з публікацією Li J. et al., 2022. Уповноважений орган зазначає, що відповідно до довгострокового ретроспективного когортного дослідження, що представлено у публікації Li J. et al., 2022, кумулятивна частота рецидивів зростала з 3,8% у перший рік після виписки до 8,0% на п'ятому році, а частота рецидивів залишалася відносно стабільною, досягнувши 9,7% та 10,8% на 10-му та 15-му роках відповідно». <u>Обґрунтування</u> Кумулятивна частота рецидивів (зростала з 3,8% у перший рік після виписки до 8,0% на п'ятому році, а частота рецидивів залишалася відносно стабільною, досягнувши 9,7% та 10,8% на 10- му та 15-му роках відповідно) за даними Li J. et al., 2022, на яку вказує уповноважений орган, стосується загальної кумулятивної частоти рецидивів для ВСІХ СТАДІЙ, та не вказує на частоту рецидиву залежно від стадії хвороби. При цьому частота виникнення рецидиву залежно від стадії хвороби, є важливим компонентом аналізу, наведеного в досьє, тому вважаємо підхід до розрахунку потреби із урахуванням не кумулятивного показника для всіх стадій, а окремо для кожної стадії раку, коректним та обґрунтованим.

3.	<u><i>С. 7. Просимо вилучити з висновку речення: «При цьому заявником у розрахунках потреби були враховані лише пацієнтки з діагнозом, встановленим протягом двох попередніх років, без урахування потенційного прогресування захворювання у пацієнток, діагностованих у більш ранні періоди».</i></u> <u>Обґрунтування</u> У досьє зазначено, що час до рецидиву у пацієнток з РШМ стадії I склав 23,9 міс., зі стадією II — 15,8 міс., а зі стадіями III і IV — 9,1 міс. Відповідно рецидив хвороби у пацієнток зі стадіями III і IV виникає загалом впродовж 1 року з моменту встановлення діагнозу, а у пацієнток зі стадіями I і II — впродовж другого року з моменту встановлення діагнозу. Таким чином, у розрахунках потреби були враховані не «лише пацієнтки з діагнозом, встановленим протягом двох попередніх років без урахування потенційного прогресування захворювання у пацієнток, діагностованих у більш ранні періоди», а час до рецидиву окремо у пацієнток з РШМ клінічних стадій I, II і III, який був визначений у довгостроковому ретроспективному когортному дослідженні Li J. et al., 2022, на основі медіанного значення ($p = 0,002$). Такий підхід до розрахунку потреби підвищує надійність та точність результатів, оскільки враховує не загальні кумулятивні показники рецидиву хвороби, а час до рецидиву та частку пацієнток, які зазнають рецидиву залежно від клінічної стадії раку.
4.	<u><i>С. 7. Просимо вилучити з висновку речення або змінити формулювання, зазначивши брак офіційних локальних або альтернативних даних: «Також при розрахунку потреби заявником були використані показники поширеності РШМ, розраховані на основі кількості пацієнток з раніше діагностованим РШМ, які не отримували системну хіміотерапію (100% пацієнток стадії I відповідно до Протоколу та 71,6 % пацієнток стадій II – III, які були спрогнозовані заявником відповідно до даних, що були представлені в публікації Li J. et al., 2022). Уповноважений орган зазначає, що представлена заявником частка пацієнток (71,6%) для стадій II–III, які не отримували системну хіміотерапію, є загальним показником для всієї когорти, а не деталізується за стадіями захворювання, як інтерпретує заявник».</i></u> <u>Обґрунтування</u> З огляду на брак офіційних локальних статистичних даних в Україні щодо частки пацієнтів із РШМ за стадіями, які не отримують системної ХТ, екстраполяцію даних, зокрема щодо частки пацієнтів із РШМ стадій II – III, які не отримували системної ХТ (71,6%) із відповідного показника для всієї когорти, з інших доступних опублікованих джерел, вважаємо прийнятною, оскільки згідно з Настановою для ОМТ при попередній оцінці потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі «Додатково можуть бути використані дані за результатами літературного огляду міжнародних джерел». Крім того, уповноважений орган не наводить альтернативного підходу до розрахунку та/або альтернативного джерела даних, які можуть бути більш релевантним, ніж наведені в досьє.

5.	С. 7. <u>Просимо вилучити з висновку речення:</u> «Крім того, уповноважений орган зазначає, що інші 28,4% пацієнток (стадій II - III), які отримували системну ХТ на ранніх етапах, також можуть в подальшому потребувати заявлений лікарський засіб в разі рецидиву, оскільки така системна ХТ не була проведена саме з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного РШМ». <u>Обґрунтування</u> Відповідно до дизайну дослідження KEYNOTE-826, критерієм виключення були пацієнтки, які раніше отримували системну ХТ з приводу РШМ (за винятком випадків її одночасного застосування у якості радіосенсибілізуючого засобу). Про це чітко зазначено в протоколі дослідження KEYNOTE-826. Зауважуємо, що у вказаному протоколі не йдеться про системну ХТ з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного РШМ. Отже, твердження уповноваженого органу, що пацієнтки із РШМ стадій II – III, які отримували системну ХТ на ранніх етапах, також можуть в подальшому потребувати заявлений лікарський засіб в разі рецидиву, і повинні бути включені у розрахунок потреби, є хибним.
6.	С. 7. <u>Просимо вилучити з висновку абзац або змінити в ньому формулювання «розрахована потреба в заявленому лікарському засобі потенційно може бути більшою» на «розрахована потреба в заявленому лікарському засобі є орієнтовною»:</u> «Таким чином, за умови врахування останніх доступних даних щодо захворюваності на РШМ, врахування пацієнток, яким було встановлено діагноз РШМ стадій I–III не лише за останні два роки, а і раніше, та у яких відбувся рецидив у поточному році, а також врахування пацієнток, які могли отримати системну ХТ на ранніх етапах (стадій II - III), розрахована потреба в заявленому лікарському засобі потенційно може бути більшою». <u>Обґрунтування</u> Обґрунтування наведені вище в пп. 1-5 цього документу.
7.	С. 28. <u>Просимо вилучити з висновку абзаци:</u> «Заявником у аналізі ефективності витрат враховано, що вартість тестування на PD-L1 становить 188,71 грн (розраховано як ставка 150 грн на медичні послуги з профілактики, діагностики, спостереження та лікування в амбулаторних умовах, помножена на коригувальний коефіцієнт 2,165 (інші лабораторні дослідження), з урахуванням частки направлень на визначення мутації (48,4%) та з коригуванням загальної оцінки вартості діагностики таким чином, щоб вона включала витрати на тестування не лише для пацієнтів з позитивним результатом, але й для пацієнтів з негативним результатом. Проте, варто зазначити, що врахування у вартості тестування на PD-L1 частки направлень є некоректним, оскільки з перспективи держави у фармакоекономічному аналізі варто розраховувати витрати на всіх пацієнтів із цільової популяції (тобто пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки

матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1))».

«Також зазначаємо, що частка пацієнтів, у яких проведене тестування на PD-L1 у сучасній клінічній практиці в Україні, врахована при визначенні потреби системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі. Такий підхід є коректним оскільки даний показник має вплив на кількість пацієнтів, яким може бути призначений пембролізумаб у реальній клінічній практиці в Україні. Проте у аналізі ефективності витрат розглядається когорта пацієнтів, у яких пухлини експресують PD-L1 та витрати, необхідні для виявлення одного пацієнта, який потребує застосування пембролізумабу. Таким чином, неврахування частки направлень на визначення експресії PD-L1 у аналізі ефективності витрат призведе до того, що показник ICER незначно зростає та становитиме 2 001 763,96 грн/QALY».

Обґрунтування

Детальне обґрунтування та пояснення підходу до визначення вартості тестування на PD-L1 у фармакоеконічному аналізі було надане на етапі двох фахових експертиз.

Повторно зазначаємо наступне.

Дійсно, витрати виникають незалежно від результату тесту, і саме це є метою обраного підходу до розрахунку.

Вартість тестування для пембролізумабу в моделі розраховується за формулою:

$(1 - p_test_prop.test) * ((1/p_test_prop.pos) * p_test_cost)$, де:

- $p_test_prop.test$ – це частка пацієнтів, яких тестують на PD-L1 у сучасній клінічній практиці. Обґрунтування:

- якщо в клінічній практиці наразі не проводиться тестування, тоді $p_test_prop.test = 0$, отже перший член дорівнює 1, що означає, що вся частка тестувань відноситься до новодоступного імунотерапевтичного лікування. Але якщо, наприклад, у даному показанні вже існують методи лікування, і діагностичне тестування певною мірою вже відбувається, тоді меншу частку слід вважати такою, що відноситься до змодельованого лікування.

- $p_test_prop.pos$ – це частка пацієнтів з позитивним результатом тесту на PD-L1. Обґрунтування:

- діагностичне тестування включено до моделі, оскільки змодельована популяція має $CPS \geq 1$. Якби модель була встановлена для загальної популяції (а не $CPS \geq 1$), тестування PD-L1 не було б релевантним, і ми б встановили витрати на діагностичне тестування = 0;
- для моделі, що стосується $CPS \geq 1$, нам потрібно додати тестування PD-L1 для потенційно відповідної, тобто для всієї популяції учасників, яка матиме певне поєднання позитивних та негативних результатів тестування;
- потенційно придатна популяція є ширшою популяцією, ніж змодельована популяція. Вартість вхідних даних моделі діагностичного тестування вимірюється в одиницях на одного учасника фармакоеконічної моделі. Оскільки учасники

	фармакоекономічної моделі мають лише PD-L1-позитивний результат, але тестування проводилося також і для інших, хто зрештою мав PD-L1-негативний результат (тому непридатні для застосування пембролізумабу), вартість вхідних даних моделі діагностичного тестування слід скоригувати, щоб відобразити вартість тестування >1 особи; • відповідні вхідні дані про витрати для моделі виражаються як «загальна середня вартість, необхідна для виявлення одного пацієнта, який має право на лікування пембролізумабом». Це досягається за допомогою %-позитивного коригування в розрахунку, тобто знаменник у другому вищенаведеному члені. Без коригування ми б недооцінили вартість на одного учасника моделі, оскільки це ігноруватиме витрати, понесені %-негативною пропорцією; • клінічні результати KN-826 показують, що приблизно 89% пацієнтів будуть позитивними. Цей другий член тоді дорівнює $= 1/0,89 = 1,12$. Множник 1,12 коригує загальну оцінку вартості діагностики таким чином, щоб вона включала витрати на тестування не лише для пацієнтів з позитивним результатом, але й для пацієнтів з негативним результатом; - p_test_cost – це вартість одиниці одного діагностичного тесту. При цьому вартість тестування є дуже мінімальним фактором впливу на результати моделі. Відповідно, вважаємо, що підхід, використаний в адаптованій глобальній економічній моделі, є обґрунтованим та коректним.
8.	<i><u>С. 31. Просимо вилучити з висновку абзац або змінити в ньому формулювання «є заниженим» на «є орієнтовним». Відповідним чином видалити або скоригувати формулювання «Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є більшою»: «Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досє є заниженим. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є більшою і, відповідно, витрати на лікарські засоби теж будуть більшими, а розрахунки щодо аналізу впливу на бюджет будуть відрізнятись від представлених заявником».</u></i> <u>Обґрунтування</u> Обґрунтування наведені вище в пп. 1-5 цього документу.
9.	<i><u>С. 31. Просимо вилучити з висновку абзац: «З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, некоректний розрахунок витрат на визначення експресії PD-L1, зокрема, подвійне врахування при розрахунку потреби та при проведенні аналізу ефективності витрат частки пацієнтів, у яких проведене тестування на PD-L1 у сучасній клінічній практиці в Україні, призведе до незначного заниження додаткових витрат на пембролізумаб».</u></i> <u>Обґрунтування</u> Обґрунтування наведене вище в п. 7 цього документу