

**Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології – лікарського засобу трифлуридин/типірацил за показанням: монотерапія дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показане застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів**

№ п/п	Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу, що були надані заявником (ТОВ «Серв'є Україна»)
1.	<p>Уповноважений орган наголошує, що в досьє, поданому для Державної оцінки медичної технології застосування трифлуридину/типірацилу як монотерапії для дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показане застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів не врахована кількість пацієнтів, які мали прогресію в попередні роки (поширеність) і що підрахована заявником кількість пацієнтів, яким може бути застосований трифлуридину/типірацилу, є більшою.</p> <p>Уповноважений орган зазначає, що заявником <u>не була розрахована кількість пацієнтів, яким не показане застосування терапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, анти-VEGF, анти-EGFR засобів.</u></p> <p>У той самий час, уповноважений орган зазначає, що за даними обласного канцерреєстру Черкаської області прогресія у пацієнтів з II-III ст. колоректальним раком (КРР) виявлялась на контрольних оглядах від 9 місяців до 1 року і 3 місяців, тобто у середньому протягом року і це додатково свідчить про правильність підходу заявника до розрахунку кількості пацієнтів.</p> <p>Зауважуємо, що кількість пацієнтів, яким не показане застосування терапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, анти-VEGF, анти-EGFR засобів розрахована та прийнята на основі відсотка пацієнтів, у яких відбувається прогресування до метастатичного захворювання (55%); кількість пацієнтів, яким можливо проведення хірургічної резекції метастазів (13%); кількість пацієнтів, у яких відбувається прогресування після операції (57%); кількість пацієнтів, яким застосовується I лінія лікування метастатичного КРР (мКРР) - 85%, II лінія лікування мКРР – 50%, III лінія лікування мКРР – 33%.</p> <p>Застосування та неефективність попередніх ліній терапії і визначає кількість пацієнтів, яким не показана терапія на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, анти-VEGF, анти-EGFR засобів. Такий підхід для підрахунку кількості пацієнтів з мКРР, яким показано застосування трифлуридину/типірацилу був використаний NICE, що є безперечно правильним.</p> <p>Таким чином, зазначені у проекті висновку наступні зауваження, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- відсутні дані щодо кількості пацієнтів, яким не показане застосування терапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, анти-VEGF, анти-EGFR засобів <b>не відповідає дійсності, – в досьє представлені дані щодо кількості пацієнтів, яким не показане застосування вказаної терапії, та які зазнали прогресування на її фоні;</b></li> </ul>

	<p>- відсутнє врахування показника поширеності КРР, враховуючи наявність вхідних даних, а саме кількість осіб, які перебувають на обліку за відповідними нозологічними рубриками НКРУ за 2022 рік (ЗН ободової кишки C18 та ЗН прямої кишки C19-C21) не відповідає дійсності, – оскільки зазначені вхідні дані про поширеність КРР – це не дані про <u>метастатичний КРР</u>, наведені загалом без поділу за стадійністю, тобто не можуть слугувати джерелом вхідних даних для даного дослідження з ОМТ;</p> <p>- відсутнє врахування пацієнтів, яким був встановлений діагноз КРР у попередні роки та у яких відбулось прогресування до метастатичної форми захворювання <b>не відповідає дійсності, оскільки відсоток пацієнтів зі стадією II або III, у яких відбувається прогресування до метастатичного захворювання (55%),</b> кількість пацієнтів, яким можливо проведення хірургічної резекції метастазів (13%); а також кількість пацієнтів, у яких відбувається прогресування після операції (57%) <b>в досьє врахована;</b></p> <p>- використані при розрахунку кількості пацієнтів з мКРР в Україні дані щодо показників зі звіту Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великобританії, які можуть відрізнитись від реальної клінічної практики України – <b>без наведення аргументів щодо неприйнятності такого підходу в реальній клінічній практиці України є необґрунтованим.</b></p> <p>Слід зауважити, що уповноважений орган самостійно не провів підрахунок пацієнтів в Україні, яким можливо застосування трифлуридину/типірацилу, а висновок що таких пацієнтів може бути більшим без наведення відповідних розрахунків, які б це довели, є необґрунтованим, непрозорим та не може бути прийнятним.</p> <p>Слід зазначити, що у висновках Уповноваженого органу стосовно поданого досьє та проведеної державної ОМТ від 01.09.22 р. застосування палбоциклібу у пацієнок з місцевопоширеним чи метастатичним раком молочної залози HR (+), HER 2 (-) у попередньо нелікованих (через метастази) пацієнок у фазі постменопаузи без вісцерального ураження, що загрожує життю, підхід до підрахунку прогнозу кількості пацієнок на основі даних тільки захворюваності, які були взяті з Національного канцер-реєстру був визнаний Уповноваженим органом як прийнятний. При цьому зауважень щодо неврахування показників поширеності у висновку Уповноваженого органу немає.</p> <p>Отже, з наведеного вище є підстави вважати, що уповноважений орган використовує подвійні стандарти при державній оцінці медичних технологій в питаннях оцінки визначеної кількості пацієнтів для застосування новітніх технологій.</p>
2.	<p>При розгляді відібраних публікацій для клінічного та фармакоеконічного аналізу уповноважений орган наголошує, що завдяки різному доступу до лікування в Україні та інших країнах – відсутності державних закупівель таргетних препаратів, незважаючи на рекомендації їх застосування в уніфікованому протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак», затвердженому наказом МОЗ України 12.07.2016 № 703 «створює невизначеність щодо проведення узагальнення результатів клінічної ефективності трифлуридину/типірацилу при лікуванні пацієнтів з мКРР у дослідженні RECURSE (Mayer et al., 2015) для пацієнтів України», що виглядає незрозумілим стосовно ефективності, рекомендації для застосування трифлуридину/типірацилу в міжнародних</p>

настановах з лікування, де це точно визначено.

Відсутність в Національному переліку основних лікарських засобів та інших переліках зареєстрованих в Україні анти-VEGF та анти-EGFR засобів не свідчить про невизначеність застосування та ефективності при мКРР, а визначає лише про фінансову неспроможність бюджету забезпечити доступ українських пацієнтів до такого лікування.

Уповноважений орган наполягає на відокремленні ефективності для пацієнтів європеїдної раси (пацієнтів США та ЄС) з дослідження Cutsem et al., 2018, що є дивним, оскільки результати, проведені на більшій кількості пацієнтів є значно потужнішими з точки зору доказових даних. Крім того проведений аналіз ефективності уповноваженим органом виявив, що «переважаюча ефективність в групі трифлуридину/типірацилу зберігається незалежно від раси пацієнтів».

Невключення у висновок уповноваженого органу результатів фармакоеконімічного аналізу порівняння трифлуридину/типірацилу з регорафенібом на основі того, що він не закуповується державою та не внесений до Національного переліку основних лікарських засобів виглядає незрозумілим, оскільки регорафеніб як новітня технологія рекомендований уніфікованим протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак», затвердженому наказом МОЗ України 12.07.2016 № 703. Яка технологія в майбутньому може стати переважною для включення в Національний перелік основних лікарських засобів України не визначено уповноваженим органом з невідомих причин.

Уповноважений орган не дає висновків про можливість застосування трифлуридину/типірацилу в умовах системи охорони здоров'я України посилаючись на те, що основне клінічне дослідження ефективності та безпеки трифлуридину/типірацилу включає пацієнтів, яким проводиться більш сучасна терапія на основі, в тому числі, анти-VEGF, анти-EGFR засобів, які зареєстровані, рекомендовані до застосування уніфікованим протоколом, але не включені в переліки для державних закупівель. Це не є висновком оцінки медичних технологій для новітнього препарату трифлуридину/типірацилу, але створює невизначеність у висновках уповноваженого органу стосовно як застосування трифлуридину/типірацилу, так і інших новітніх технологій і обмежує доступ пацієнтів України до сучасних методів лікування.

Уповноважений орган зазначає, що «Зважаючи, що описана вище клінічна перевага трифлуридин/типірацил порівняно з найкращою підтримуючою терапією (плацебо) продемонстрована при лікуванні пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які отримали більше 3 попередніх ліній терапії та більшість пацієнтів отримували анти-VEGF та анти-EGFR лікарські засоби, в умовах реальної клінічної практики в Україні показник загальної виживаності при застосуванні трифлуридину/типірацилу у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком може бути більшим, ніж в описаних у висновку дослідженнях, оскільки пацієнти України попередньо не отримують усі види терапії, які отримували пацієнти в дослідженнях та доступ до анти-VEGF та анти-EGFR лікарських засобів в Україні за бюджетні кошти обмежений. Фахівці Групи перегляду доказів (Evidence Review Group, ERG) та Комітету з оцінки (appraisal committee, AC) NICE43,44 також зауважують, що пацієнти, які не пройшли такого високого рівня попереднього лікування метастатичного колоректального раку, як популяція у дослідженні RECURSE, можуть краще реагувати

на лікування, оскільки їх пухлини менш стійкі до лікування. Відповідно, є підстави вважати, що доданий клінічний ефект застосування трифлуридину/типірацилу в локальних умовах може бути більшим».

Таким чином, пропонуємо додатково вказати у Висновку, що з огляду на обмежений доступ пацієнтів в Україні до анти-VEGF та анти-EGFR лікарських засобів за бюджетні кошти та потенційно вищий рівень відповіді у таких пацієнтів на застосування трифлуридину/типірацилу результати порівняльної клінічної та економічної ефективності трифлуридину/типірацилу у пацієнтів з метастатичним КРР, наведені у Досьє, ймовірно, занижені, та очікується, що в реальній клінічній практиці в умовах системи охорони здоров'я вони будуть вищими.