



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: трифлуридин/типірацил

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: 10.04.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 10.04.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЛАНСУРФ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг/6,14 мг, по 10 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у коробці з картону;

РП UA/16712/01/02, термін дії необмежений з 10.02.2023.

¹ <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%EB%E0%ED%F1%F3%F0%F4>

ЛАНСУРФ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг/8,19 мг, по 10 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у коробці з картону;
РП UA/16712/01/01, термін дії необмежений з 10.02.2023.

Виробник Тайхо Фармасьютікал Ко., Лтд. (відповідальний за виробництво, контроль якості та випуск серії продукції in bulk), Японія

Лабораторії Серв'є Індастрі (відповідальний за контроль якості, первинне та вторинне пакування і випуск серії готового лікарського засобу), Франція.

Заявник Ле Лаборатуар Серв'є, Франція

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЛАНСУРФ[®]

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Trifluridine, combinations

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

діюча речовина: трифлуридин (trifluridine)/типірацил (tipiracil);

15 мг/6,14 мг: 1 таблетка містить 15 мг трифлуридину та 6,14 мг типірацилу (у вигляді 7,065 мг типірацилу гідрохлориду);

20 мг/8,19 мг: 1 таблетка містить 20 мг трифлуридину та 8,19 мг типірацилу (у вигляді 9,420 мг типірацилу гідрохлориду);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний), кислота стеаринова;

плівкова оболонка для таблеток по 15 мг/6,14 мг: гіпромелоза, макрогол (8000), титану діоксид (E 171), магнію стеарат;

плівкова оболонка для таблеток по 20 мг/8,19 мг: гіпромелоза, макрогол (8000), титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), магнію стеарат;

чорнило сірого кольору для нанесення маркування: шелак, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171), індигокарміну алюмінієвий лак (E 132), віск карнаубський, тальк.

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Спосіб застосування Лансурфу[®] наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу

Схема застосування	Лансурф [®]
Спосіб застосування	Для п/о застосування
Дозування	Рекомендована початкова доза препарату для перорального застосування у дорослих пацієнтів становить 35 мг/м ² двічі на добу у дні з 1-го по 5-й і з 8-го по 12-й кожного 28-денного курсу, доки відзначається користь від лікування або до виникнення неприйнятної токсичності. Доза препарату визначається з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ). Доза препарату не повинна перевищувати 80 мг/дозу
Частота застосування	Дні з 1-го по 5-й і з 8-го по 12-й кожного 28-денного курсу

Середня тривалість курсу лікування	До прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	Не передбачається
Передбачувана кількість повторних курсів лікування	Не передбачається

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

ЛАНСУРФ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг/6,14 мг, по 10 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у коробці з картону;

РП UA/16712/01/02, термін дії необмежений з 10.02.2023.

ЛАНСУРФ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг/8,19 мг, по 10 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у коробці з картону;

РП UA/16712/01/01, термін дії необмежений з 10.02.2023.

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

До складу лікарського засобу Лансурф[®] входить антинеопластичний тимідиновий аналог нуклеозиду – трифлуридин та інгібітор тимідинфосфорилази (TPase) – типірацилу гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5 (масове співвідношення 1:0,471). Після проникнення в ракові клітини трифлуридин фосфорилується тимідинкіназою, потім метаболізується в клітинах у субстрат дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та вбудовується безпосередньо в ДНК, таким чином порушує функцію ДНК та запобігає проліферації клітин. Проте після перорального застосування трифлуридин швидко розпадається під дією тимідинфосфорилази та метаболізується. Через це до складу препарату було включено інгібітор тимідинфосфорилази, типірацилу гідрохлорид. У ході доклінічних досліджень комбінація трифлуридину та типірацилу гідрохлориду продемонструвала протипухлинну дію по відношенню до клітинних ліній колоректального раку, як чутливих до 5-фторурацилу (5-FU), так і стійких до нього. Цитотоксична дія комбінації трифлуридину та типірацилу гідрохлориду відносно до декількох ксенотрансплантатів пухлини людини має високий рівень кореляції із кількістю трифлуридину, вбудованого у ДНК. Це дозволяє зробити висновок, що це і є основний механізм дії.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину; трифлуридин, комбінації. Код АТХ L01B C59.

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

Лансурф[®] показаний в якості монотерапії для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

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

Колоректальний рак

Лансурф показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

Рак шлунка

Лансурф показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів з метастатичним раком шлунка, в тому числі пацієнтів з аденокарциномою гастроезофагеального переходу, які попередньо пройшли щонайменше два режими системної терапії, при прогресуванні захворювання.

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:

Онкологічні захворювання відносяться до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 рр. відповідно до Наказу МОЗ України 07.10.2022 р № 1832).

Метастатичний колоректальний рак відноситься до переліку пріоритетних захворювань України C18-C21.9, D01.0-D01.3, D12-D12.9, D37.3-D37.5².

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)

Відповідно до даних досьє колоректальний рак (КРР) – збірне поняття для раку ободової та прямої кишок, оскільки ці нозології спільні за клініко-рентгенологічною семіотикою, але відрізняються за алгоритмом лікувальної тактики і прогнозом. Діагноз КРР встановлюють переважно в онкологічних і загальнохірургічних закладах на основі гістологічного (цитологічного) висновку за матеріалами морфологічного дослідження біопсії/дослідження післяопераційного матеріалу. Для визначення ознак злоякісного пухлинного росту і стадії захворювання перед початком спеціального лікування проводять обстеження. Залежно від ступеня поширеності пухлинного захворювання на момент виявлення виділяють локалізований (стадії I–III) і метастатичний (стадія IV) КРР, що зумовлено суттєвими особливостями лікувальної тактики та плануванням етапності надання спеціалізованої медичної допомоги. Частота випадків раку прямої кишки в Європі становить 35% від усіх випадків КРР, тобто

² Міністерство охорони здоров'я України. Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України. Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати Версія 1.1. 2018; <https://eml-ukraine.org.ua>.

15-25 хворих на 100 тисяч населення на рік. Смертність внаслідок цієї патології становить 4-10 випадків на 100 тисяч на рік. У структурі загальної онкологічної захворюваності в Україні злоякісні новоутворення (ЗН) товстої кишки посідають четверте місце серед жінок і п'яте серед чоловіків. У структурі жіночої онкологічної смертності КРР займає друге місце, а у чоловіків – четверте³.

У США щорічна захворюваність на КРР становить 140 250 нових випадків, а смертність – 50 630 осіб. Захворюваність різко зростає в осіб віком 40-50 років. У більшості випадків пухлина розвивається в сигмовидній та прямій кишках, у 95% – це аденокарцинома. КРР дещо частіше виникає у чоловіків, ніж у жінок. Синхронні випадки раку (>1) спостерігаються у 5% випадків⁴.

У досьє для підрахунку кількості дорослих пацієнтів хворих на метастатичний КРР (мКРР), які раніше проходили лікування ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, були проаналізовані показники захворюваності та смертності хворих на рак ободової кишки (РОК) і рак прямої кишки (РПК) за 2015–2020 рр. відповідно до даних Національного канцер-реєстру України (НКРУ)⁵. У розрахунки не були включені показники захворюваності за 2020 р. через те, що вони є значно нижчими, ніж середні за 2015–2021 рр. і мають вплив на однорідність даних, що унеможлиблює отримання коректного прогнозу захворюваності. Різке зниження реєстрації випадків захворювання у 2020 р. пов'язане зі зменшенням звернень за медичною допомогою через пандемію COVID-19.

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

- загальна кількість вперше виявлених пацієнтів з РОК та РПК, охоплених спеціальним лікуванням, з відповідним розподілом за стадіями захворювання, без врахування пацієнтів дитячого віку та пацієнтів, які не прожили 1 року з числа захворілих вперше згідно з даними НКРУ;
- відсоток пацієнтів зі стадією II або III, у яких відбувається прогресування до метастатичного захворювання (55%); кількість пацієнтів, яким можливо проведення хірургічної резекції метастазів (13%); кількість пацієнтів, у яких відбувається прогресування після хірургічної резекції метастазів (57%); кількість пацієнтів, яким застосовується I лінія лікування мКРР – 85%, II лінія лікування мКРР – 50%, III лінія лікування мКРР – 33%⁶.

Загальна кількість пацієнтів, яким можливе призначення трифлуридин/типірацилу на III лінії терапії мКРР, у 2015 і 2021 рр. становила відповідно 598 і 658 пацієнтів. Для розрахунку кількості пацієнтів, яким можливе призначення трифлуридин/типірацилу у 2024–2028 рр. був проведений регресійний аналіз. Кількість пацієнтів з мКРР, яким можливе призначення

³ 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>

⁴ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21442>

⁵ <https://www.ncru.inf.ua/>

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers>

трифлуридин/типірацилу у 2024–2028 рр. за результатами регресійного аналізу, наведене в таблиці 2. Кількість пацієнтів з мКРР у 2024–2028 рр., яким можливе призначення досліджуваного лікарського засобу, становить від 653 до 680 пацієнтів.

Таблиця 2. Прогноз кількості пацієнтів відповідно до заявленої популяції на 2024 – 2028 роки

Рік	2024	2025	2026	2027	2028
Орієнтовна кількість пацієнтів	653	660	667	673	680

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).

В досьє зазначено, що цільовою популяцією є дорослі пацієнти із мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показане застосування наявних видів терапії, у т. ч. ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, проте при розрахунку потреби не уточнюються дані щодо кількості пацієнтів, яким не показане застосування ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, анти-VEGF, анти-EGFR засобів, що може впливати на розрахунок потреби в досліджуваному ЛЗ.

Окрім зазначеного, варто зауважити, що анти-VEGF та анти-EGFR ЛЗ не включені до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333⁷ та 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, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. №216⁸, та доступ до таких ЛЗ є обмежений за державні кошти в Україні на момент підготовки даного висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) ЛЗ трифлуридин/типірацил.

Також у досьє при розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому ЛЗ заявником не було враховано показник поширеності на РОК та РПК, зазначений в бюлетенях ЗН НКРУ, а саме кількість осіб, які перебувають на обліку станом на 2022 рік за нозологічними рубриками ЗН ободової кишки С18 (59 422 особи) та ЗН прямої кишки С19-С21 (50 632 особи).

Додатково уповноваженим органом була знайдена інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському

⁷ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

⁸ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)⁹. За даними IHME у 2019 році поширеність раку товстої і прямої кишки в Україні становила 105 389,49 пацієнтів; захворюваність – 23 387,64 (0,01%); смертність – 14 581,72 (2,09%); кількість втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю (DALYs, disability-adjusted life years) – 350 467,05 (1,63%). Таким чином, зазначені показники НКРУ та IHME підтверджують, що поширеність досліджуваної нозології є значною.

Заявник зауважує, що показник поширеності врахований при розрахунку потреби, оскільки щороку враховані пацієнти зі стадією II-III, які прогресували до стадії IV (55%). Проте цей відсоток був застосований до кількості пацієнтів, яким був встановлений діагноз РОК та РПК стадії II, III у поточному році і тому прогресування до IV стадії за підходом заявника у них має відбутись також у поточному році, а можливість прогресування захворювання до метастатичної форми у пацієнтів, яким був встановлений діагноз РОК та РПК стадії II, III у попередніх роках заявником, не врахований. В той же час такий підхід заявника до розрахунку потреби суперечить поясненням заявника, що пацієнти зі встановленим діагнозом мКРР в попередньому році, очевидно, отримували та продовжують отримувати хіміотерапевтичне або інше лікування мКРР, при цьому переривання лікування (та призначення нової терапії) при наявності клінічної відповіді на поточну терапію є неприйнятним з точки зору клінічної практики, з чим уповноважений орган погоджується.

Звертаємо увагу, що згаданий вище відсоток (55%) був використаний компанією Серв'є при подачі досьє для проведення ОМТ трифлуридин/типірацил Національним інститутом охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великобританії (Single Technology Appraisal "Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy [ID876] Committee Papers", розділ "Company submission from Servier"¹⁰) з посиланням на документ ТА242¹¹. Проте у документі ТА242 не визначено, що згаданий відсоток свідчить про прогресування захворювання до метастатичного у пацієнтів з II або III стадією протягом одного року, як це представлено у досьє. За даними першоджерела (документ ТА242) на момент встановлення діагнозу приблизно у 20–55% людей із колоректальним раком вже є метастази. Крім того, приблизно у 50–60% людей, які перенесли операцію з приводу ранньої стадії колоректального раку, згодом розвинуться метастази, найчастіше в печінку (англ. "At the time of diagnosis, an estimated 20–55% of people with colorectal cancer already have metastatic disease. In addition, of the people who have undergone surgery for early-stage colorectal cancer, approximately 50–60% will eventually develop metastatic disease, most commonly in the liver"¹²). Таким чином, кількість пацієнтів зі стадією II-III, у яких відбулось прогресування захворювання до IV стадії (55%), є

⁹ <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers>

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242>

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242>

прогностичним показником, який відображає вірогідність виникнення прогресування захворювання, проте не є показником поширеності як зазначено в матеріалах досьє. Тому твердження заявника про те, що кількість пацієнтів з діагнозом КРР, у яких відбулось прогресування з II-III стадії до IV стадії, є показником поширеності, не є коректним.

Уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я України з метою з'ясування кількості пацієнтів з II та III стадією та періоду часу, протягом якого відбувається у них прогресування захворювання. Фахівці ДНП "Національний інститут раку" зауважують, що прогресування до метастатичної форми у пацієнтів з II стадією КРР відбувається протягом 2-5 років у 20-30% хворих, у 30-50% пацієнтів з III стадією прогресування захворювання відбувається протягом 1-3 років після лікування первинної пухлини.

За даними обласного канцерреєстру Черкаської області в 2021 році вперше захворілих на ККР - 551 пацієнт. З II та III стадіями вперше на облік було взято 323 пацієнта, що становить 58,6% від усіх захворілих, серед яких у 15% після проведеного лікування відмічалась прогресія. Прогресія виявлялась на контрольних оглядах від 9 місяців до 1 року і 3 місяців. За повідомленням КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради" за статистикою (дані НКРУ та даних Європейського товариства з медичної онкології (ESMO)) протягом перших 2 років після лікування у 35-50% хворих на місцево-поширений (T4) КРР виявляють метастатичне ураження в печінці, а в 25% - канцероматоз очеревини.

За повідомленням 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.

Вищезазначені дані підтверджують необхідність врахування кількості пацієнтів, яким було встановлено діагноз в минулих роках, оскільки прогресування захворювання до метастатичного КРР відбувається поза межами одного року, особливо серед пацієнтів із попередньо встановленою I чи II стадією захворювання.

У публікації "Стратегії лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком в Україні" (2022 рік) зазначено, що за даними бюлетеня НКРУ № 22 рак ободової кишки посідає 3-тє місце у структурі онкологічної захворюваності, більше 1/4 (26,3%) нових випадків раку ободової кишки реєструють на IV стадії, для раку прямої кишки й ануса – 20,9% нововиявлених хворих мали IV стадію¹³. Таким чином, в Україні майже кожний четвертий пацієнт з КРР має метастатичну хворобу. В даній публікації також висвітлена думка провідних фахівців України з онкології. Так, наприклад, завідувач кафедри онкології ДУ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України", д.м.н, професор О.О. Ковальов відмітив, що з його власного досвіду близько 90%

¹³ <https://health-ua.com/article/69361-strateg-likuvannya-pacntv-zmetastatichnim-kolorektalnim-rakom-vukran>

осіб із КРР мають IV стадію хвороби. За досвідом завідувача відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидата медичних наук Я.В. Шпарика близько 50% пацієнтів з КРР, що лікуються у відділеннях хіміотерапії, мають IV стадію хвороби. У Львівському онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі частка хворих на мКРР становить близько 25%, що може бути пов'язане з пандемією COVID-19 та запізнілою діагностикою.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган не приймає підхід заявника щодо розрахунку потреби лише на основі показника захворюваності, враховуючи наявні дані кількості пацієнтів, які перебувають на обліку в бюлетенях НКРУ.

Уповноважений орган зазначає, що при розрахунку потреби в досьє за основу були взяті відсотки пацієнтів з мКРР залежно від підходів лікування з досьє, яке компанія Серв'є подала для проведення ОМТ лікарського засобу трифлуридин/типірацил Національним інститутом охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великобританії (Single Technology Appraisal "Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy [ID876] Committee Papers")¹⁴, що відрізняються від реальної клінічної практики в Україні.

За повідомленням КНП "Київський міський клінічний онкологічний центр" та КНП "Київський міський клінічний онкологічний центр" та Кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика у 70% хворих на метастатичний КРР виконується резекція печінки з видаленням метастазів.

За даними Національного інституту раку хірургічне лікування отримують 30-50% пацієнтів з метастатичним КРР та метастазами у печінці. За даними КНП Київської обласної ради "Київський обласний онкологічний диспансер" та кафедри онкології, онкохірургії та променевої діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету резекція метастазів печінки у хворих на мКРР проводиться в спеціалізованих закладах з частотою не більше 10-15%. Отже, враховуючи вищезазначене, клінічна практика в Україні є відмінною від клінічної практики в Англії.

Результати опитування фахівців профільних закладів охорони здоров'я щодо кількості пацієнтів з мКРР, які потребують застосування досліджуваного ЛЗ, та забезпечення ЛЗ для III лінії терапії за кошти державного або місцевого бюджету в Україні представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати опитування клінічних фахівців закладів охорони здоров'я

№	Назва закладу охорони здоров'я	Яка кількість пацієнтів з метастатичним КРР потребує/отримує III лінію терапії?	Чи забезпечуються ЛЗ на III лінії терапії за кошти державного або місцевого бюджету в Україні?
---	--------------------------------	---	--

¹⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers>

Трифлуридин/типірацил показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, 10.04.2024

1	ДНП “Національний інститут раку”	У клінічній практиці з усіх пацієнтів з мКРР, які отримують ХТ I лінії, приблизно 50% продовжують отримувати ХТ II лінії, з цих пацієнтів приблизно 25% продовжують отримувати ХТ III лінії. Приблизно 25%, які отримали I лінію, продовжують отримувати ХТ III лінії.	Всі препарати III лінії пацієнт закупає за власні кошти.
2	КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр” та Кафедра онкології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика	На даний час приблизно 30%-40% пацієнтів потребують та ~30% пацієнтів отримують III лінію терапії.	За кошти державного бюджету забезпечуються таргетні препарати, імунопрепарати частково за рахунок місцевих бюджетів
3	КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради”	40% пацієнтів з мКРР потребують III лінії терапії. 25% пацієнтів з мКРР отримують III лінію терапії.	За кошти державного та місцевого бюджетів забезпечуються цитостатичні препарати, які входять до Національного переліку основних лікарських засобів. Інші дороговартісні препарати не можуть бути забезпечені коштами бюджету, пацієнти забезпечують такі ЛЗ власним коштом.
4	Кафедра онкології, онкохірургії та променевої діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету	III лінію потребують 80-90% хворих.	III лінію пацієнти закупають за власні кошти.

За інформацією, наданою спеціалістами вищезазначених закладів охорони здоров'я, було з'ясовано, що застосування III лінії терапії потребують від 40% до 90% пацієнтів та від 25% до 30% пацієнтів отримують III лінію терапії мКРР, забезпечення відповідними ЛЗ за кошти державного та місцевого бюджетів в Україні не проводиться.

Отже, враховуючи вищезазначене, розрахунок попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ в досьє представлено орієнтовно для мінімальної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією, проте потреба може бути більшою, оскільки в досьє:

- відсутні дані щодо кількості пацієнтів, яким не показане застосування терапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, анти-VEGF, анти-EGFR засобів;

- 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 С18 та ЗН прямої кишки С19-С21);

- відсутнє врахування пацієнтів, яким був встановлений діагноз КРР у попередні роки та у яких відбулось прогресування до метастатичної форми захворювання;

- використано при розрахунку кількості пацієнтів з мКРР в Україні відсотки пацієнтів з мКРР залежно від підходів лікування з досьє компанії Серв'є, що подано для проведення ОМТ лікарського засобу трифлуридин/типірацил Національним інститутом охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великобританії, які відрізняються від реальної клінічної практики України.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти з мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показане застосування наявних видів терапії, у тому числі ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

Втручання (I, intervention) – трифлуридин/типірацил, таблетки, 15мг/6,14мг: 1 таблетка містить 15 мг трифлуридину та 6,14 мг типірацилу (у вигляді 7,065 мг типірацилу гідрохлориду); 20 мг/8,19 мг: 1 таблетка містить 20 мг трифлуридину та 8,19 мг типірацилу (у вигляді 9,420 мг типірацилу гідрохлориду). Рекомендована доза препарату трифлуридин/типірацил — початкова доза препарату для перорального застосування у дорослих пацієнтів становить 35 мг/м² двічі на добу у дні з 1-го по 5-й і з 8-го по 12-й кожного 28-денного курсу, доки відзначається користь від лікування або до виникнення неприйнятної токсичності.

Компаратори (C, comparator) – найкраща підтримуюча терапія (далі - НПТ) (плацебо) та регорафеніб.

Кінцеві точки (O, outcomes) – загальна виживаність (OS), виживаність без прогресування (PFS), смертність, побічні реакції (ПР); роки життя, скориговані на якість; додані роки життя.

Тип дослідження (S, study type) – прямі порівняльні клінічні дослідження.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора НПТ (плацебо) у досьє були враховані наступні критерії:

- наявність рекомендацій щодо застосування НПТ у випадку неможливості проведення терапії таргетними препаратами в складі схеми I або II лінії терапії або у разі прогресування на фоні застосування регорафенібу у вітчизняному Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Колоректальний рак”¹⁵;
- рекомендації в міжнародних стандартах: рекомендації Європейського товариства з медичної онкології (ESMO) 2022 р.¹⁶, рекомендації Національної комплексної мережі з онкології (NCCN) 2021¹⁷, Австралійському громадському звіті для НПТ при КРР¹⁸;
- відсутність закупівель регорафенібу за кошти державного та місцевого бюджетів, що свідчить про фактичну відсутність доступу пацієнтів до лікування регорафенібом.

Критеріями вибору регорафенібу у якості компаратора у досьє були враховані наступні критерії:

- відповідне показання в інструкції для медичного застосування ЛЗ регорафеніб, який зареєстрований в Україні¹⁹;
- наявність рекомендацій щодо застосування монотерапії регорафенібом у якості оптимальної схеми третьої лінії лікування мКРР у вітчизняному Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Колоректальний рак”;
- рекомендації в міжнародних стандартах: рекомендації Європейського товариства з медичної онкології (ESMO) 2022 р., рекомендації Національної комплексної мережі з онкології (NCCN) 2021, Австралійському громадському звіті для регорафенібу при КРР.

Отже, відповідно до даних досьє єдиною опцією для лікування пацієнтів з мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у т. ч. ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину чи іринотекану, є НПТ.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію обґрунтування вибору в якості компараторів НПТ (плацебо) та регорафенібу. При верифікації алгоритму вибору компараторів 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 -

¹⁵ 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>.

¹⁶ Cervantes A., Adam R., Roselló S. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Published online: 25 October 2022.

¹⁷ NCCN Guidelines Version 3.2021 Colon Cancer. <https://www.nccn.org/guidelines>

¹⁸ Australian Public Assessment Report for Regorafenib. 2014. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-regorafenib-140207.pdf>

¹⁹ <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%F1%F2%B3%E2%E0%F0>

Настановою), уповноваженим органом підтверджено, що єдиним релевантним компаратором є НПТ, оскільки ЛЗ регорафеніб не є поточною практикою застосування у найбільшій кількості пацієнтів з перспективи системи охорони здоров'я в контексті відповідного показання при лікуванні пацієнтів визначеної досліджуваної популяції населення в клінічній практиці України, не включений до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333,²⁰ та 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 (затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216)²¹, а також не закуповується за кошти державного та місцевого бюджетів станом на дату підготовки висновку.

Отже, за результатами верифікації вибору в якості компаратора НПТ (плацебо), уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє є коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України, який було здійснено відповідно до рекомендацій Нстанови.

Оскільки ЛЗ регорафеніб наразі в Україні не є частиною поточної практики лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, а також у клінічному розділі досьє представлені результати порівняння регорафенібу та плацебо та відсутні дані порівняльної клінічної ефективності та безпеки трифлуридину/типірацилу порівняно з регорафенібом, у висновку уповноваженого органу інформацію щодо регорафенібу не представлено.

Для виконання порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування ЛЗ трифлуридин/типірацил та НПТ (плацебо) для дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

Метою пошукової стратегії були прямі порівняльні клінічні дослідження застосування трифлуридину/типірацилу та плацебо, у т. ч. рандомізовані клінічні дослідження (РКД), що тривають. Критеріями включення були дорослі пацієнти із мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у т. ч. ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину чи іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів порівняно з

²⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

²¹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

відповідними формами плацебо. Критеріями виключення були діти, пацієнти з іншими видами раку, пацієнти на першій або другій лінії терапії.

У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень застосування ЛЗ трифлуридин/типірацил було знайдено 13 публікацій в базі даних PubMed і 3 публікації в базі даних Cochrane Library. Після виключення повторів та публікацій, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO, для подальшого аналізу були відібрані публікації *Mayer et al., 2015* (III фаза дослідження RECURSE)²² та *Yoshino et al., 2012* (II фаза, Японія)²³, які були піддані детальному аналізу щодо відповідності визначеній сфері дослідження за принципом PICO та були включені в основний клінічний аналіз ефективності застосування трифлуридину/типірацилу порівняно із плацебо для лікування дорослих хворих на мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у т. ч. ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

За даними досьє, дослідження RECURSE, яке описане в публікації *Mayer et al., 2015*, є плацебо-контрольованим подвійним сліпим РКД фази III, що вивчало ефективність застосування ЛЗ трифлуридин/типірацил в порівнянні з плацебо. Загалом 1002 пацієнти пройшли скринінг на відповідність критеріям (з 17 червня 2012 року по 8 жовтня 2013 року), з яких 800 пройшли рандомізацію (2:1), 534 отримували трифлуридин/типірацил, а 266 отримували плацебо (ІТТ-популяція). Лікування було розпочато у 798 пацієнтів, з яких 533 отримували трифлуридин/типірацил, а 265 отримували плацебо (популяція аналізу безпеки). Усі пацієнти, які отримували лікування, отримували призначений їм досліджуваний препарат відповідно до схеми рандомізації, і у 760 пацієнтів було проведено аналіз щодо оцінки відповіді пухлини. Всі пацієнти отримували НПТ, але не отримували інших досліджуваних протипухлинних ЛЗ, гормональної терапії чи імунотерапії.

Відповідно до даних досьє в дослідженні RECURSE приймали участь дорослі пацієнти (>18 років) з підтвердженою методом біопсії аденокарциномою товстої або прямої кишки, які отримували щонайменше дві попередні схеми стандартної ХТ, з використанням наступних ЛЗ: фторпіримідин, оксаліплатин, іринотекан, бевацизумаб, а для пацієнтів з пухлинами дикого типу KRAS — цетуксимаб або панітумумаб; статус пухлини – KRAS (дикий або мутантний); функціональний статус за шкалою ECOG 0-1. Пацієнти мали адекватну функцію нирок і печінки та лікувались амбулаторно. Добова доза ЛЗ трифлуридин/типірацил становила 35 мг/м² двічі на добу 5 днів на тиждень з двома днями перерви впродовж 2 тижнів, з подальшою перервою в 14 днів (один цикл лікування). Схему повторювали кожні 4 тижні. Протокол припускав максимум 3 зниження дози з кроком по 5 мг/м². Додатково всім пацієнтам

²² <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1414325>

²³ Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncol.* Vol 13, Oct. 01, 2012

призначали НПТ, за винятком інших протипухлинних ЛЗ, гормональної та імунотерапії. Під час лікування і через кожні 8 тижнів після припинення терапії пацієнтів обстежували через кожні 2 тижні.

Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність, яку визначали як час від рандомізації до смерті з будь-якої причини. **Вторинними кінцевими точками** були виживаність без прогресування (час від рандомізації до першого рентгенологічного підтвердження прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини), частота відповіді (частка пацієнтів із найкращою повною або частковою відповіддю), контроль над захворюванням (частка пацієнтів із найкращою повною або частковою відповіддю або стабільним захворюванням, з оцінкою стабільного захворювання щонайменше через 6 тижнів після рандомізації) та безпека.

За даними досьє кількість подій (смертей), необхідних для визначення ефективності у первинному аналізі, становила 571. На момент досягнення цілі дослідження (574 смерті) медіана OS у групі трифлуридину/типірацилу становила 7,1 місяці (95% CI 6,5–7,8) і 5,3 місяці (95% CI 4,6–6) у групі плацебо. Коефіцієнт ризику для смерті в групі трифлуридину/типірацилу порівняно з плацебо становив 0,68 (95% CI 0,58–0,81; $p < 0,001$). Річний показник OS становив відповідно 27% і 18%. Покращення результату щодо показника OS при застосуванні трифлуридину/типірацилу було зафіксовано практично у всіх попередньо визначених підгрупах (статус KRAS, час між першою діагностикою метастазів і рандомізацією, географічний регіон). Медіана PFS у групі трифлуридину/типірацилу становила 2 місяці (95% CI 1,9–2,1) і 1,7 місяці (95% CI 1,7–1,8) у групі плацебо. Коефіцієнт ризику для прогресування в групі трифлуридину/типірацилу порівняно з плацебо становив 0,48 (95% CI 0,41–0,57; $p < 0,001$). У популяції пацієнтів із відповіддю на пухлину (502 пацієнти в групі трифлуридину/типірацилу і 258 пацієнтів у групі плацебо) 8 пацієнтів групи трифлуридину/типірацилу мали часткову відповідь, а 1 пацієнт із групи плацебо мав повну відповідь, що призвело до об'єктивної відповіді 1,6% для трифлуридину/типірацилу і 0,4% для плацебо ($p = 0,29$). Контроль над захворюванням (повна або часткова відповідь, або стабільне захворювання, оцінене принаймні через 6 тижнів після рандомізації) був досягнутий у 221 пацієнта (44%) в групі трифлуридину/типірацилу і у 42 пацієнтів (16%) в групі плацебо ($p < 0,001$).

Застосування трифлуридину/типірацилу плюс НПТ порівняно з плацебо плюс НПТ призвело до значної затримки погіршення стану функціонального статусу за шкалою ECOG від вихідного рівня 0 або 1 до 2 або вище. Медіана часу досягнення функціонального статусу за шкалою ECOG 2 або вище становила 5,7 місяців у групі трифлуридину/типірацилу проти 4,0 місяців у групі плацебо з коефіцієнтом ризику 0,66 (95% CI 0,56–0,78; $p < 0,001$). Аналіз даних підтвердив ефективність ЛЗ трифлуридин/типірацил в усіх підгрупах пацієнтів незалежно від віку, географічного регіону чи статусу KRAS та продемонстрував ефективність у

пацієнтів з мКРР, рефрактерним до попередньої терапії флюороурацилом або регорафенібом. Частота важких ПР у групах досліджуваного препарату і плацебо була порівнянною (відповідно 30% проти 34%). Найчастішою ПР, пов'язаною з лікуванням трифлуридином/типірацилом, була нейтропенія, яку відзначали у 38% пацієнтів. Загалом ПР ступеня важкості 3 і вище виникали частіше в групі трифлуридин/типірацилу, ніж у групі плацебо (69% проти 52%).

Отже, як повідомляється в досьє, застосування ЛЗ трифлуридин/типірацил асоціювалось з клінічно значущим подовженням ОС практично в усіх підгрупах лікування. Перевага трифлуридин/типірацилу над плацебо також була наявна в аналізі контролю над захворюванням, часу до прогресування захворювання, визначеного за рентгенографічною оцінкою (PFS), та за оцінкою симптомів (погіршення показників статусу). Ця перевага є особливо значущою, враховуючи, що >90% учасників дослідження мали захворювання, рефрактерне до лікування фторпіримідинами під час останнього застосування таких ЛЗ. При лікуванні ЛЗ трифлуридин/типірацил виникала незначна кількість серйозних ПР.

В досьє зазначено, що дослідження, яке описане в публікації *Yoshino et al., 2012*, є багатоцентровим плацебо-контрольованим подвійним сліпим РКД фази II, що вивчало ефективність застосування ЛЗ трифлуридин/типірацил в порівнянні з плацебо (НПТ) (рандомізація 2:1). У дослідження було залучено 112 пацієнтів в групу трифлуридину/типірацилу, група плацебо включала 57 пацієнтів. Всі пацієнти отримували НПТ, але не отримували інших досліджуваних протипухлинних ЛЗ, гормональної терапії чи імунотерапії. Таблетки 35 мг/м² ЛЗ трифлуридин/типірацил приймалися двічі на добу 5 днів з 2 днями перерви впродовж 2 тижнів з наступною перервою в 14 днів (тривалість циклу 28 днів). Схему повторювали кожні 4 тижні.

За даними досьє в публікації *Yoshino et al., 2012* описано дослідження за участю пацієнтів віком ≥ 20 років, які мали гістологічно або цитологічно підтверджену неоперабельну метастатичну колоректальну аденокарциному; мали попередній анамнез застосування 2 або більше схем стандартної ХТ і були рефрактерними або несприйнятливими до фторпіримідину, іринотекану, оксаліплатину і бевацизумабу, а пацієнти з пухлинами дикого типу KRAS — до цетуксимабу. Пацієнти мали бути здатні приймати ЛЗ перорально і мати ураження відповідно до Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST; версія 1.0) та функціональний статус за шкалою ECOG 0–2. Пацієнти лікувались амбулаторно. **Первинною кінцевою точкою** була загальна виживаність, яка визначалась як час від рандомізації до смерті з будь-якої причини або дати останнього спостереження. **Вторинними кінцевими точками** були виживаність без прогресування (час між рандомізацією та прогресуванням захворювання або смертю з будь-якої причини), об'єктивна відповідь, контроль захворювання (повна або часткова відповідь плюс стабільне захворювання понад 6 тижнів від початку досліджуваного лікування), тривалість відповіді (час між моментом, коли пацієнт вперше досяг повної або часткової відповіді та прогресуванням

захворювання), час до невдачі лікування (час між рандомізацією та припиненням лікування, прогресуванням захворювання або смертю з будь-якої причини) і ПР.

За даними досьє до моменту припинення спостереження сталось 123 летальних випадки (75 у групі трифлуридину/типірацилу і 48 у групі плацебо). Медіана OS становила 9 місяців (95% CI 7,3–11,3) у групі трифлуридину/типірацилу і 6,6 місяців (4,9–8,0) у групі плацебо (HR для смерті 0,56, 80% CI 0,44–0,71; 95% CI 0,39–0,81; $p = 0,0011$). У попередньо визначеному аналізі підгруп щодо показника OS ефект від застосування трифлуридину/типірацилу був подібним у всіх категоріях пацієнтів, статистично значуща різниця була наявна не для всіх показників. Медіана PFS була оцінена за допомогою незалежного наглядового комітету і становила 2 місяці (95% CI 1,9–2,8) у групі трифлуридин/типірацилу і 1 місяць (1,0–1,0) у групі плацебо (HR 0,41; 95% CI 0,28–0,59; $p < 0,0001$). Медіана PFS за оцінкою дослідників становила 2,7 місяці (1,9–3,2) у групі трифлуридину/типірацилу і 1 місяць (1,0–1,0) в групі плацебо (HR 0,35; 95% CI 0,25–0,5; $p < 0,0001$). За оцінкою незалежного наглядового комітету та дослідників, 1 пацієнт (1%) у групі трифлуридину/типірацилу досяг часткової відповіді тривалістю >225 днів. Жоден пацієнт не досяг об'єктивної відповіді в групі плацебо. За оцінкою незалежного наглядового комітету, 49 (43%) пацієнтів із групи трифлуридину/типірацилу досягли контролю над захворюванням (один (1%) пацієнт мав часткову відповідь і 48 (43%) пацієнтів мали стабільне захворювання), як і 6 (11%) пацієнтів групи плацебо (в усіх 6 було стабільне захворювання; $p < 0,0001$). За оцінкою дослідників, 61 (54%) пацієнт, який отримував трифлуридин/типірацил, досяг контролю над захворюванням (один (1%) мав часткову відповідь, в той час як у 60 (54%) спостерігалось стабільне захворювання), як і вісім (14%), які отримували плацебо (у 8 спостерігалось стабільне захворювання; $p < 0,0001$).

В досьє зазначено, що порівняно з плацебо трифлуридин/типірацил знижує ризик смерті у пацієнтів, резистентних або з непереносимістю до ≥ 2 схем стандартної ХТ, що містять фторпіримідин, іринотекан і оксаліплатин. Крім того, трифлуридин/типірацил значно покращує показник PFS і збільшує частку пацієнтів, які можуть досягти контролю над захворюванням порівняно з плацебо.

За даними досьє додатковий аналіз вторинних джерел інформації (систематичних оглядів і метааналізів) не виявив релевантних актуальних даних, присвячених оцінці застосування трифлуридину/типірацилу порівняно із плацебо для лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у т.ч. ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину чи іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

В клінічному розділі досьє зазначено, що для проведення фармакоеконічного аналізу були використані показники клінічної ефективності:

- з дослідження RECURSE, яке описано в публікації *Mayer et al., 2015* (медіана OS в групі ЛЗ трифлуридин/типірацил 7,1 місяців (95% CI 6,5–7,8) проти 5,3 місяців (95% CI 4,6–6) в групі НПТ (плацебо), HR 0,68, 95% CI 0,58–0,81; $p < 0,001$);
- з публікації *Yoshino et al., 2012* (медіана OS в групі ЛЗ трифлуридин/типірацил 9 місяців (95% CI 7,3–11,3) проти 6,6 місяців (95% CI 4,9–8) в групі НПТ (плацебо), HR для смерті 0,56, 80% CI 0,44–0,71; $p = 0,001$); медіана PFS в групі ЛЗ трифлуридин/типірацил 2 місяці (95% CI 1,9–2,8) проти 1 місяця (1,0–1,0) у групі НПТ (плацебо), HR 0,41, 95% CI 0,28–0,59; $p < 0,0001$).

Проте за даними досьє вказано, що до фармакоеконічного аналізу включені об'єднані дані (pooled data) щодо OS та PFS для ЛЗ трифлуридин/типірацил з двох досліджень, які були взяті з глобальної моделі, що була подана до NICE (Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великобританії), 2016²⁴:

- HR для смерті 0,67 (95% CI 0,58–0,78; $p < 0,0001$);
- HR для прогресування захворювання 0,46 (95% CI 0,4–0,53; $p < 0,0001$).

Відповідно до даних досьє результати зведеного аналізу показують, що клінічна ефективність досліджуваного ЛЗ є узгодженою в обох дослідженнях фаз II і III (*Mayer et al., 2015* та *Yoshino et al., 2012*) щодо OS і PFS, а саме знижується ризик смерті на 33% і ризик прогресування захворювання на 54% у пацієнтів із мКРР, які раніше проходили інтенсивне лікування та у яких виникла резистентність до лікування.

В досьє додатково представлені результати міжнародного багаточентрового відкритого проспективного обсерваційного дослідження PRECONNECT (NCT03306394)²⁵, що включало 793 пацієнти з 13 країн. У відкритому дослідженні фази III вивчалась ефективність і безпека застосування трифлуридину/типірацилу, а також показник якості життя пацієнтів. Дослідження проводилось у рамках програми раннього доступу пацієнтів до препарату. 793 пацієнти (середній вік 62 роки) отримували трифлуридин/типірацил у середньому впродовж 2,84 місяців. ПР відзначали у 96,7% осіб. Найбільш поширеними ($\geq 20\%$ пацієнтів) були нейтропенія, астения/втома, нудота, анемія та діарея. Медіана PFS становила 2,8 місяці (95% CI 2,7–2,9). Дані дослідження PRECONNECT продовжують збирати та оцінювати, але вже оброблені результати узгоджуються з попередньо продемонстрованими щодо профілю безпеки й ефективності препарату. Нових сигналів щодо безпеки не виявлено. Якість життя під час лікування підтримувалась на задовільному рівні.

Також в досьє представлено дані рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази III TERRA²⁶, в якому оцінювали ефективність і безпеку трифлуридину/типірацилу в азіатських пацієнтів з мКРР

²⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers>

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264999/>

²⁶ https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.3245?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

(КНР, Республіка Корея і Таїланд). Автори дослідження дійшли висновку, що трифлуридин/типірацил має статистично значущу користь для OS порівняно з плацебо у азіатських пацієнтів з мКРР, які мають рефрактерність або непереносимість стандартних схем ХТ, незалежно від впливу біологічної терапії. Профіль безпеки був схожим на попередні звіти.

Щодо **профілю безпеки** відповідно до даних досьє оцінка ПР застосування трифлуридину/типірацилу в порівнянні з НПТ (плацебо) у пацієнтів з мКРР була проведена на основі пошукової стратегії та інформації щодо постмаркетингового застосування трифлуридину/типірацилу із інструкції для застосування, затвердженої МОЗ України. В результаті пошукової стратегії було знайдено 2 дослідження застосування трифлуридину/типірацилу у пацієнтів з мКРР *Mayer et al., 2015* і *Yoshino et al., 2012*. Оскільки в дослідженні *Mayer et al., 2015* було суттєво більше пацієнтів, для аналізу безпеки було відібрано саме це дослідження.

ПР призвели до відміни ЛЗ у 4% пацієнтів групи трифлуридину/типірацилу і у 2% пацієнтів групи плацебо. Загалом ПР ступеня важкості ≥ 3 частіше виникали в групі трифлуридину/типірацилу, ніж у групі плацебо (69% проти 52% пацієнтів). Серед 533 пацієнтів групи трифлуридину/типірацилу 38% мали нейтропенію ступеня ≥ 3 , 4% пацієнтів — фебрильну нейтропенію, 9% пацієнтів отримували гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор; було повідомлено про одну смерть, пов'язану з лікуванням, внаслідок септичного шоку. Випадки анемії ступеня ≥ 3 були частішими в групі трифлуридину/типірацилу порівняно з групою плацебо (18% проти 3%), як і частота тромбоцитопенії ступеня ≥ 3 (5% проти $<1\%$). Також у групі трифлуридину/типірацилу порівняно з групою плацебо було більше випадків нудоти ступеня ≥ 3 (2% проти 1%), блювання (2% проти $<1\%$) та діареї (3% проти $<1\%$). Однак клінічно значущих відмінностей в частоті виникнення серйозних ПР щодо порушення функції печінки або нирок, анорексії, стоматиту, синдрому “рука-нога” або серцево-судинних захворювань не повідомляли. Алопецію відзначали у 7% пацієнтів групи трифлуридину/типірацилу та в 1% пацієнтів групи плацебо. Усі ПР наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Побічні реакції, що виникли в обох групах лікування у дослідженні, яке представлено в публікації *Mayer et al., 2015*

Побічні реакції	Трифлуридин/типірацил, N = 533 n (%)		Плацебо, N = 365 n (%)	
	Будь-який ступінь	Ступінь ≥ 3	Будь-який ступінь	Ступінь ≥ 3
Будь-які ПР ^a	524 (98)	370 (69)	247 (93)	137 (52)
Будь-які серйозні ПР	158 (30)		89 (34)	
Найбільш часті ПР				

Трифлуридин/типірацил показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, 10.04.2024

Нудота	258 (48)	10 (2)	63 (24)	3 (1)
Блювання	148 (28)	11 (2)	38 (14)	1 (<1)
Зниження апетиту	208 (39)	19 (4)	78 (29)	13 (5)
Втома	188 (35)	21 (4)	62 (23)	15 (6)
Діарея	170 (32)	16 (3)	33 (12)	1 (<1)
Біль у животі	113 (21)	13 (2)	49 (18)	10 (4)
Лихоманка	99 (19)	7 (1)	37 (14)	1 (<1)
Астенія	97 (18)	18 (3)	30 (11)	8 (3)
ПР, які асоціювались з лікуванням флуоропіримідином				
Фебрильна нейтропенія	20 (4)	20 (4)	0	0
Стоматит	43 (8)	2 (<1)	17 (6)	0
Долонно-підшовний синдром	12 (2)	0	6 (2)	0
Ішемічна хвороба серця	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Відхилення у лабораторних показниках, n/N (%)				
Нейтропенія	353/528 (67)	200/528 (38)	2/263 (<1)	0
Лейкопенія	407/528 (77)	113/528 (21)	12/263 (5)	0
Анемія	404/528 (77)	96/528 (18)	87/263 (8)	8/263 (3)
Тромбоцитопенія	223/528 (42)	27/528 (5)	21/263 (8)	1/263 (<1)
Підвищення АЛАТ	126/526 (24)	10/526 (2)	70/262 (27)	10/263 (4)
Підвищення АсАТ	155/524 (30)	23/524 (4)	91/262 (35)	16/262 (6)
Підвищення загального білірубину	189/526 (36)	45/526 (9)	69/262 (26)	31/262 (12)
Підвищення лужної фосфатази	205/526 (39)	42/526 (8)	118/262 (45)	28/262 (11)
Підвищення креатиніну	71/527 (13)	5/527 (<1)	32/263 (12)	2/263 (<1)

^a ПР, які виникали з частотою >10 % порівняно з групою плацебо.

Як зазначено в досьє, було прийнято, що ПР ступеня важкості >3 розглядаються як серйозні ПР, що потребують госпіталізації пацієнта. При аналізі ПР були відібрані ті, що виникали в обох групах дослідження з частотою >1%. Для підрахунків статистичних показників були застосовані online-калькулятори^{27,28}.

Для опису та узагальненого аналізу безпеки трифлуридину/типірацилу та плацебо були використані дані із результатів дослідження Mayer *et al.*, 2015, опублікованих на сайті Clinical.Trials.gov (таблиця 5).

²⁷ https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

²⁸ <https://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

Таблиця 5. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування трифлуридину/типірацилу та плацебо у дослідженні *Mayer et al., 2015*

Показник	Трифлуридин/ типірацил, N = 533	Плацебо, N = 265	Відносний ризик	
			трифлуридин/ типірацил vs плацебо (95% CI)	Відмінність ризиків (95% CI)
Загальна кількість ПР	524	247	1,055 (1,019–1,092)	0,051 (0,019–0,083)
Загальна кількість серйозних ПР	158	89	0,883 (0,713–1,093)	-0,039 (-0,108–0,029)
Загальна кількість смертей*	17	30	0,282 (0,158–0,501)	-0,081 (-0,040–0,122)
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування**	Не повідомляється	36	0,76 (0,512–1,126)	-0,033 (-0,081–0,016)
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР***	55	5	2,088 (0,796–5,476)	0,021 (від -0,003 до 0,044)

* Оскільки інформація була відсутня в публікації *Mayer et al., 2015*, дані взято з сайту clinicaltrials.gov (NCT01607957) таблиці 3. Розділу “Outcome measures”. Були вказані відсотки від кількості пацієнтів, 3,2% для трифлуридину/типірацилу та 11,3% для плацебо. Кількість пацієнтів була розрахована шляхом множення загальної кількості пацієнтів у групі на відповідний відсоток.

** Оскільки інформація була відсутня в публікації *Mayer et al., 2015*, взято з сайту clinicaltrials.gov (NCT01607957) таблиці 3. Розділу “Outcome measures”. Були вказані відсотки від кількості пацієнтів, 10,3% для трифлуридину/типірацилу та 13,6% для плацебо. Кількість пацієнтів була розрахована шляхом множення загальної кількості пацієнтів у групі на відповідний відсоток.

*** Взято з публікації *Mayer et al., 2015* з розділу “Safety and adverse events”. Були вказані 4% для групи трифлуридину/типірацилу та 2% для плацебо. Кількість пацієнтів була розрахована шляхом множення загальної кількості пацієнтів у групі на відповідний відсоток.

В досьє зазначено, що з 25.03.2019 р. по 24.03.2020 р. був проведений 6-й періодичний звіт про оцінку переваг і ризику застосування трифлуридину/типірацилу. Впродовж періоду, охопленого цим звітом, не було виявлено нових важливих ризиків під час клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження. Загалом співвідношення користь/ризик застосування трифлуридину/типірацилу залишається сприятливим при лікуванні дорослих пацієнтів з мКРР за рекомендованих умов використання.

Оцінка методологічної якості досліджень *Mayer et al., 2015* і *Yoshino et al., 2012* була проведена за шкалою Джадад. За 5-бальною шкалою Джадад було встановлено високу якість досліджень (5 балів з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія з метою виявлення та аналізу останніх доступних і релевантних даних клінічної ефективності та безпеки застосування трифлуридину/типірацилу в порівнянні з НПТ (плацебо) для лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень застосування трифлуридину/типірацилу для досліджуваної нозології порівняно з НПТ (плацебо), у базах даних PubMed і Cochrane Library було знайдено 35 публікацій клінічних досліджень, з них 30 публікацій у базі даних PubMed та у Cochrane Library 5 публікацій. При відтворенні пошукової стратегії уповноваженим органом не було виявлено нових публікацій.

Результати порівняльної клінічної ефективності застосування трифлуридину/типірацилу в порівнянні з НПТ (плацебо) в досьє представлені за даними дослідження RECURSE (публікація Mayer et al., 2015, зріз даних 24 січня 2014 року) та публікації Yoshino et al., 2012.

В підвійному сліпому рандомізованому дослідженні RECURSE III фази представлені порівняльні показники клінічної ефективності та безпеки застосування ЛЗ трифлуридину/типірацилу та НПТ (плацебо) для лікування пацієнтів із мКРР. Пацієнти були розподілені відповідно до статусу пухлини щодо дикого або мутантного типу KRAS, часу між першою діагностикою метастазів і рандомізацією (<18 місяців проти \geq 18 місяців) і географічного регіону (Японія або Сполучені Штати, Європа та Австралія). Перехід між групами лікування було заборонено до фінального аналізу первинної кінцевої точки.

Для участі в дослідженні RECURSE пацієнти мали обов'язково отримувати стандартну ХТ на основі фторпіримідину, іринотекану, оксаліплатину, а також ЛЗ бевацизумаб (анти-VEGF), цетуксимаб або панітумумаб для KRAS пацієнтів дикого типу (анти-EGFR).

При проведенні верифікації даних публікації Mayer et al., 2015 уповноваженим органом було встановлено, що тільки 18% пацієнтів в групі досліджуваного ЛЗ та 17% в групі плацебо попередньо отримали 2 лінії терапії, в той час як більше 80% пацієнтів отримали 3 та більше попередніх ліній терапії. Було зазначено, що 100% пацієнтів з групи трифлуридину/типірацилу та 99% пацієнтів з групи плацебо отримували ЛЗ бевацизумаб, анти-EGFR отримували 52% пацієнтів та 54% пацієнтів відповідно, ЛЗ регорафеніб приймали 17% пацієнтів групи трифлуридину/типірацилу та 20% групи плацебо. Також в публікації Mayer et al., 2015 вказано, що 33% пацієнтів дослідження були представниками монголоїдної раси.

Отже, використання трифлуридину/типірацилу в порівнянні з НПТ (плацебо) відповідно до даних публікації Mayer et al., 2015 призводить до клінічно

та статистично значущої різниці за результатами показників OS (HR для смерті 0,68 (95% CI, 0,58 - 0,81; $p < 0,001$) та PFS (HR 0,48 (95% CI, 0,41 - 0,57; $p < 0,001$) та застосування трифлуридину/типірацилу в порівнянні з НПТ (плацебо) додає додаткові 1,8 місяці загальної виживаності і додаткові 0,3 місяці виживаності без прогресування. Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Mayer et al., 2015 за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів та встановлено високу методологічну якість²⁹. Проте участь у дослідженні пацієнтів азіатської етнічної приналежності (33%); незначна кількість пацієнтів, які попередньо отримали 2 лінії терапії (більше 80% пацієнтів отримали більше 3 попередніх ліній терапії); всі пацієнти (крім одного у групі плацебо) отримували бєвацизумаб, близько 50% пацієнтів отримували анти-EGFR засоби, доступ до яких за бюджетні кошти є обмеженим для пацієнтів з мКРР в Україні, 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.

Додатково уповноважений орган зазначає, що при верифікації публікації за результатом проведеної пошукової стратегії відповідно до даних досьє, були знайдені оновлені результати щодо показника OS (у вигляді HR з 95% CI) для пацієнтів США, країн Європейського Союзу та Японії за даними дослідження RECURSE (публікація Cutsem et al., 2018 “The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer”³⁰), що відповідає зазначеному PICO (зріз даних 8 жовтня 2014 року). Заявником публікація Cutsem et al., 2018 була виключена з аналізу порівняльної клінічної ефективності, оскільки за твердженням у відповідях на зауваження згадана публікація була присвячена оцінці результатів на основі географічних субрегіонів (США, Європейський Союз, Японія), віку та статусу KRAS, аналіз в межах вказаних підгруп не був попередньо спланованим. Проте, відповідно до даних публікації Cutsem et al., 2018 уповноваженим органом було встановлено, що аналіз ефективності в географічних субрегіонах був попередньо запланований.

За повідомленням заявника на момент оцінки даних для фінального аналізу OS (8 жовтня 2014 р.) 89% із 800 рандомізованих пацієнтів померли, що становить 138 додаткових смертей до 574 (72%), які раніше були включені в початковий аналіз дослідження RECURSE. Медіана OS в оновленому аналізі становила 7,2 місяці для трифлуридину/типірацилу проти 5,2 місяці для плацебо (HR 0,69; 95% CI 0,59–0,81; $p < 0,0001$) та за твердженням заявника, різниця між оновленим (Cutsem et al., 2018) та попереднім (Mayer et al., 2015) результатом OS

²⁹<https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocznky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocznky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

³⁰ Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, Winkler R, Grávalos C, Benavides M, Longo-Munoz F, Portales F, Ciardiello F, Siena S, Yamaguchi K, Muro K, Denda T, Tsuji Y, Makris L, Loehrer P, Lenz HJ, Ohtsu A; RECURSE Study Group. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2018 Feb;90:63-72. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.009. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29274618; PMCID: PMC7493695.

(0,01) не має клінічно значущого результату. Уповноважений орган зауважує, що відповідно до Додатку 2 до Порядку проведення державної ОМТ, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, зі змінами, внесеними згідно з Постанови КМУ від 22 грудня 2023 р. № 1365 (далі - Порядок) та рекомендацій Настанови результати лікування слід аналізувати протягом найдовшого доступного періоду спостереження.

Уповноваженим органом було проведено аналіз фінального зрізу даних щодо показників загальної виживаності з дослідження RECURSE за даними публікації Cutsem et al., 2018. Застосування трифлуридину/типірацилу у порівнянні з НПТ (плацебо) додає 2 місяці до загальної виживаності (HR 0,69; 95% CI 0,59-0,81; $p < 0,0001$), що є клінічно та статистично значущим результатом. Результати щодо загальної виживаності та виживаності без прогресування відповідно до географічних регіонів представлена в таблиці 6.

Таблиця 6. Результати щодо загальної виживаності відповідно до географічних субрегіонів за даними публікації Cutsem et al., 2018

Популяція	США		Країни Європейського Союзу		Японія	
	Група трифлуридину/типірацилу (N=64)	Група плацебо (N=35)	Група трифлуридину/типірацилу (N=271)	Група плацебо (N=132)	Група трифлуридину/типірацилу (N=178)	Група плацебо (N=88)
медіана OS, місяці	6,5	4,3	6,8	4,9	7,8	6,7
HR (95% CI)	0,56 (0,34-0,94)		0,62 (0,48-0,80)		0,75 (0,57-1,00)	
p-значення	0,0277		0,0002		0,047	
медіана PFS, місяці	2,8	1,7	2,0	1,7	2,0	1,8
HR (95% CI)	0,43 (0,26-0,69)		0,41 (0,33-0,52)		0,58 (0,44-0,75)	
p-значення	0,0004		<0,0001		<0,0001	

Для пацієнтів Японії характерна дещо вища медіана загальної виживаності в обох досліджуваних групах у порівнянні з іншими регіонами, але менший показник за HR – 0,75 проти 0,62 та 0,56 для європейських та американських пацієнтів. Певна різниця результатів за расовим чинником може визначатись неоднорідністю НПТ пацієнтів різних країн, проте, зважаючи, що всі оцінки статистично значимі, переважаючи ефективність в групі

трифлуридину/типірацилу зберігається незалежно від раси пацієнтів. Отже, ефективність трифлуридину/типірацилу в порівнянні з плацебо щодо загальної виживаності та виживаності без прогресування є послідовною у всіх географічних регіонах та послідовною з результатом описаним у публікації *Mauger et al., 2015*.

В публікації *Yoshino et al., 2012*, що також була відібрана заявником, представлені результати багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого РКД II фази, яке проводилось в Японії (дата зрізу даних 4 лютого 2011 року). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 на групи трифлуридину/типірацилу плюс НПТ або плацебо плюс НПТ. Лікування тривало до прогресування пухлини, виникнення неприйнятних токсичних ефектів або відкликання згоди. Пацієнти не переходили між групами після прогресування або виникнення токсичних ефектів.

Базові характеристики були збалансованими в обох групах, за винятком того, що більше пацієнтів у групі трифлуридину/типірацилу отримували ад'ювантну ХТ (48%), ніж у групі плацебо (26%). Медіана спостереження становила 11,3 місяці.

Варто зауважити, що відповідно до базових характеристик популяції дослідження за даними публікації *Yoshino et al., 2012* тільки 15% (група трифлуридину/типірацилу) і 23% (група плацебо) пацієнтів попередньо отримали 2 паліативні ХТ, в той час як 85% (група трифлуридину/типірацилу) та 77% (група плацебо) отримали більше 3 попередніх ліній паліативних ХТ. Бевацизумаб отримували у групі трифлуридину/типірацилу та плацебо 78% та 82% пацієнтів відповідно, цетуксимаб отримували по 63% пацієнтів в двох групах лікування.

Отже, за даними публікації *Yoshino et al., 2012* наявна клінічно та статистично значуща різниця за результатами показників OS (HR для смерті 0,56, 95% CI 0,44-0,71; $p=0,0011$) та PFS (HR 0,41, 95% CI 0,28-0,59; $p<0,0001$ за оцінкою незалежного наглядового комітету; HR 0,35, 95% CI 0,25-0,50; $p<0,0001$ за оцінкою дослідників) при застосуванні досліджуваного ЛЗ в порівнянні з НПТ (плацебо) у пацієнтів з мКРР та застосування трифлуридину/типірацилу порівняно з НПТ (плацебо) додає додаткові 2,4 місяці загальної виживаності і додатковий 1 місяць виживаності без прогресування (за оцінкою незалежного наглядового комітету). Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості представленої в досьє публікації *Yoshino et al., 2012* за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів та встановлено високу методологічну якість³¹. Проте участь пацієнтів у дослідженні з відмінною расовою приналежністю (пацієнти з Японії); більшість пацієнтів до включення у дослідження отримували 3 та більше ХТ (85% у групі трифлуридину/типірацилу та 77% у групі плацебо), більше 63% пацієнтів до включення у дослідження отримували цетуксимаб та більше 78% - бевацизумаб, доступ до яких у пацієнтів з мКРР в Україні обмежений, створює невизначеність

³¹<https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

щодо проведення узагальнення результатів клінічної ефективності трифлуридину/типірацилу при лікуванні пацієнтів з мКРР у дослідженні, яке описано у публікації Yoshino et al., 2012, для пацієнтів України.

Дані щодо OS та PFS для фармакоеконічного аналізу заявником були використані з глобальної моделі, яка була подана в NICE. При проведенні верифікації цих даних, уповноваженим органом було виявлено, що надані в досьє та моделі у форматі MS Excel об'єднані за допомогою метааналізу показники клінічної ефективності застосування ЛЗ трифлуридину/типірацил у порівнянні з НПТ (плацебо) включають дані з дослідження у публікації Yoshino et al., 2012 та оновлені результати дослідження RECURSE з публікації Cutsem et al., 2018.

На звернення уповноваженого органу щодо використання результатів клінічної ефективності застосування досліджуваного ЛЗ порівняно з НПТ без участі пацієнтів з Японії для проведення фармакоеконічного аналізу в рамках державної ОМТ заявником було надано обґрунтування, що використання показників клінічної ефективності з зазначеної публікації відповідає підходу компанії заявника, яке викладене в глобальному досьє (NICE 2016), а також вказаний підхід був схвалений NICE, на основі якого були видані рекомендації щодо застосування трифлуридину/типірацилу для пацієнтів Англії, в расово-етнічному складі якої в більшості є європеїдна раса. Також було зазначено, що об'єднання результатів з 2-х досліджень для фармакоеконічного аналізу досьє було здійснено з метою збільшення розміру вибірки пацієнтів та підвищення рівня статистичної значущості результатів. Заявник зауважив, що комітет розглянув метааналіз компанії даних публікації Yoshino et al., 2012 та дослідження RECURSE, зазначивши, що компанією було "наївно" об'єднано дані про ефективність застосування трифлуридину/типірацилу з 2 досліджень, за даними групи з огляду доказів (ERG) мали схожі характеристики захворювання на початковому рівні, та було підтверджено, що метааналіз компанії надав достовірні результати й був схвалений NICE.

Відповідно до об'єднаних результатів з публікації Yoshino et al., 2012 та фінального зрізу даних дослідження RECURSE у звіті NICE, які було включено до фармакоеконічного аналізу, застосування трифлуридину/типірацил у порівнянні з НПТ (плацебо) призводить до різниці у 1,9 місяці загальної виживаності (медіана OS становить 7,3 місяці в групі досліджуваного ЛЗ проти 5,4 місяці в групі плацебо) та зниження ризику смерті на 33% (HR 0,67; 95% CI 0,58-0,78). Застосування трифлуридину/типірацил у порівнянні з НПТ (плацебо) призводить до різниці у 0,2 місяці виживаності без прогресування (медіана PFS становить 1,9 місяці проти 1,7 місяці в порівнюваних групах) та зниження ризику прогресування захворювання на 44% (HR 0,46; 95% CI 0,40-0,53).

Отже, результати клінічної ефективності з публікації Yoshino et al., 2012 та дослідження RECURSE є послідовними, тому уповноважений орган зазначає про можливість підходу об'єднання результатів цих досліджень для включення до фармакоеконічного аналізу. Проте, уповноважений орган зауважує, що

залишається невизначеність щодо зовнішньої валідності, тобто проведення узагальнення об'єднаних результатів клінічної ефективності трифлуридину/типірацилу при лікуванні пацієнтів з мКРР для пацієнтів України.

Аналіз ПР застосування трифлуридину/типірацилу у пацієнтів з мКРР був проведений на основі пошукової стратегії та інформації щодо постмаркетингового застосування трифлуридину/типірацилу із інструкції для застосування, затвердженої МОЗ України. В результаті пошукової стратегії було знайдено 2 дослідження застосування трифлуридину/типірацилу у пацієнтів з мКРР, які описані в публікаціях Mayer et al., 2015 і Yoshino et al., 2012. Проте заявником зазначено, що оскільки в публікації Mayer et al., 2015 було суттєво більше пацієнтів, для аналізу безпеки було відібрано саме це дослідження, в той час як для аналізу показників клінічної ефективності було використано об'єднані дані з двох досліджень.

За результатами аналізу безпеки публікації Mayer et al., 2015 побічні реакції 3 ступеня або вище виникали частіше в групі трифлуридину/типірацилу, ніж у групі плацебо (69% проти 52%). Побічними реакціями, які частіше виникали в групі досліджуваного ЛЗ, були нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія. За результатами періодичного звіту про оцінку переваг і ризику застосування трифлуридину/типірацилу співвідношення користь/ризик залишається сприятливим при лікуванні дорослих пацієнтів з мКРР за рекомендованих умов використання.

Варто зауважити, що в дослідженнях, які представлені в публікаціях Yoshino et al., 2012 та Mayer et al., 2015, клінічна ефективність та безпека застосування трифлуридину/типірацилу в порівнянні з плацебо вивчалась за участю пацієнтів, які отримували попередні лінії лікування із застосуванням хіміотерапевтичних та таргетних ЛЗ, в той час як у досьє цільовою популяцією було зазначено також пацієнтів, зокрема яким не показано застосування наявних видів терапії. Проте, враховуючи, що пацієнти, яким не показано застосування наявних видів терапії, в дослідженні RECOURSE та публікації Yoshino et al., 2012 не приймали участь, доказові дані порівняльної клінічної ефективності та безпеки трифлуридин/типірацил порівняно з найкращою підтримуючою терапією (плацебо) при лікуванні таких пацієнтів відсутні.

ЛЗ трифлуридин/типірацил не включений до чинного **15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)³².

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Колоректальний рак”³³.

³²<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062023--1102-pro-zatverdzhennja-p%e2%80%99jatnadcatjogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

³³ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

В уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Колоректальний рак”, який затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2016 № 703 досліджуваний лікарський засіб трифлуридин /типірацил відсутній та зазначено, що оптимальною схемою третьої лінії є монотерапія регорафенібом. У випадку неможливості проведення або у разі прогресування на фоні регорафенібуму рекомендованою опцією є найкраща підтримуюча терапія³⁴.

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо підтримуючого лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, що представлені у досьє:

1. Настанови з клінічної практики Національної комплексної мережі з онкології (NCCN): Рак товстої кишки, версія 2.2022 (NCCN Guidelines Colon Cancer, Version 2.2022)

При проведенні додаткового пошуку уповноваженим органом було знайдено оновлену версію 1.2024 від 29 січня 2024 року³⁵.

Для захворювання, яке прогресувало після застосування всіх доступних схем лікування рекомендовано застосовувати трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб (бажано комбінацію з бевацизумабом).

2. Настанови з клінічної практики Європейського товариства з медичної онкології (The European Society for Medical Oncology) щодо лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (Consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. ESMO 2022)³⁶

Доведено, що пероральний ЛЗ, який поєднує трифлуридин і типірацилу гідрохлорид, ефективний у лікуванні пацієнтів з рефрактерним мКРР, що подібно до регорафенібуму впливає на загальну виживаність, але має обмежену токсичність і, отже, потенційно є новим варіантом терапії.

Трифлуридин/типірацил рекомендований пацієнтам, які попередньо отримували фторпіримідин, оксаліплатин, іринотекан та біологічні препарати, якщо вони доступні, або після неефективного лікування оксаліплатином та іринотеканом в попередніх лініях терапії в залежності від місцевих дозволів [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3].

При проведенні альтернативного пошуку уповноваженим органом було знайдено Німецьку програму рекомендацій з онкології (GGPO): Керівництво, засноване на доказах, з колоректального раку, версія 2.1 – січень 2019 р.

³⁴ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_703_ykpm_d_kolrak.pdf

³⁵ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

³⁶ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext)

(German Guideline Program in Oncology (GGPO): Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 – Januar 2019)³⁷

Рекомендація, заснована на доказах, 2017 рік – трифлуридин/типірацил слід застосовувати пацієнтам, які отримували всі доступні хіміотерапії/антитіла або яким вони не показані.

Рівень рекомендації – В.

Рівень доказовості – Ib та консенсус.

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 трифлуридину/типірацилу 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 трифлуридину/типірацилу. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу витрати-ефективність обґрунтовується статистично достовірною різницею в показниках виживаності, яка досягається при застосуванні трифлуридину/типірацилу порівняно із застосуванням НПТ (медикаментозна підтримувальна паліативна терапія), що було встановлено на етапі клінічного аналізу. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу витрати-користь як окремий вид аналізу витрати-ефективність обґрунтований статистично достовірною різницею в показниках виживаності без прогресування, яка досягається при застосуванні трифлуридину/типірацилу порівняно із застосуванням НПТ, та наявністю показників якості життя пацієнтів.

У досьє також представлені результати проведеного заявником фармакоеконічного аналізу трифлуридину/типірацилу порівняно з регорафенібом. Однак з огляду на те, що наразі в Україні регорафеніб не є частиною поточної практики лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показане застосування наявних видів терапії, у тому числі ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, а також відсутність у досьє даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки трифлуридину/типірацилу порівняно з регорафенібом, результати фармакоеконічного аналізу трифлуридину/типірацилу порівняно з регорафенібом у висновку уповноваженого органу не представлено.

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

³⁷https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/GGPO_Guideline_Colorectal_Cancer_2.1.pdf

Структура моделі фармакоекономічного аналізу передбачає три стани: без прогресування, прогресування, смерть. У моделі враховано, що у випадку прогресування захворювання у групі трифлуридину/типірацилу пацієнти переходять на застосування НПТ (паліативна терапія). У разі прогресування захворювання пацієнти групи НПТ продовжують застосовувати НПТ. Також у моделі враховано, що площа поверхні тіла пацієнта становить 1,73 м², середній вік пацієнта – 66 років³⁸.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати фармакоекономічного аналізу трифлуридину/типірацилу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> трифлуридин/типірацил.</p> <p><i>Компаратор:</i> НПТ, що застосовується відповідно до положень вітчизняного Уніфікованого клінічного протоколу паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, затвердженого наказом МОЗ України від 25.04.2012 № 311³⁹.</p> <p><i>Зауважуємо, що вищезазначений наказ відповідно до наказу МОЗ України від 06.04.2023 № 643 було визнано таким, що втратив чинність, натомість затверджено Стандарти медичної допомоги “Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей”⁴⁰.</i></p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.</p> <p><i>Зауважуємо, що заявлена цільова популяція відповідає показанню, що зазначене в інструкції для медичного застосування ЛЗ трифлуридин/типірацил. Відповідно до цільової популяції, що зазначена вище, трифлуридин/типірацил може застосовуватись у будь-якій лінії терапії. У той же час результати клінічної ефективності оцінюваної технології та компаратора заявником надано за результатами досліджень, у які було включено пацієнтів, що отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії мКРР (при чому кількість пацієнтів, що попередньо отримали 2 лінії терапії становить 15%-23% залежно від групи лікування та дослідження, тобто більша частина пацієнтів отримала 3 і більше попередні лінії терапії). Розрахунок кількості пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ, заявником було проведено з урахуванням, що трифлуридин/типірацил призначають на III лінії терапії.</i></p>

³⁸ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

³⁹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/dod_311_2ykpmd.pdf

⁴⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0643282-23#Text>

		<p>Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 10 років.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: об'єднані дані з <i>Yoshino et al., 2012</i> і <i>RECOURSE (Mayer et al., 2015)</i>. Заявник зазначає, що у моделі фармакоекономічного аналізу було використано об'єднані результати (<i>pooled OS</i> та <i>pooled PFS</i>) дослідження <i>RECOURSE</i> (публікація <i>Mayer et al., 2015</i>, що містить результати проміжного зрізу даних), та <i>Yoshino et al., 2012</i>. Джерелом об'єднаних даних є глобальна модель компанії, яку було надано для проведення оцінки <i>NICE</i>. Проте уповноваженим органом було встановлено, що об'єднання результатів було проведено на основі даних <i>Yoshino et al., 2012</i> та фінального зрізу даних дослідження <i>RECOURSE</i>, що представлені у публікації <i>Cutsem et al., 2018</i>.</p> <p>Дані щодо безпеки: <i>RECOURSE (Mayer et al., 2015)</i>. Дані щодо користі: <i>CORRECT (Grothey et al., 2013)</i>.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 10-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 0,69 LYG для НПТ та 1,07 LYG для трифлуридину/типірацилу; ● 0,42 QALY для НПТ та 0,67 QALY для трифлуридину/типірацилу. <p>Трифлуридин/типірацил забезпечує для дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування наявними видами терапії, з дисконтуванням додаткові 0,39 LYG та 0,25 QALY порівняно з НПТ.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на ЛЗ; ● витрати на медичні вироби та медичні послуги; ● витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; ● витрати на лікування ПР. <p>Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ вартість трифлуридину/типірацилу становить 19 228,00 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг/8,19 мг, №20 та 14 421,00 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 15 мг/6,14 мг, №20 (наказ МОЗ України від 14.09.2021 № 1941). Витрати на трифлуридин/типірацил розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, [REDACTED] з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10%, та становить [REDACTED] грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг/8,19 мг, №20 та [REDACTED] грн за упаковку таблеток,</p>

		<p>вкритих плівковою оболонкою, по 15 мг/6,14 мг, №20. З урахуванням того, що площа поверхні тіла пацієнта становить 1,73 м², витрати на день застосування трифлуридину/типірацилу становлять [REDACTED] грн, витрати на цикл лікування (28 днів) – [REDACTED] грн.</p> <p>При хронічному больовому синдромі НПТ передбачає паліативну медичну допомогу, до складу витрат на яку входять ЛЗ (морфіну гідрохлорид, ібупрофен, карбамазепін), медичні вироби (шприц) і медичні послуги (медична допомога хворим удома). Джерелом цін для розрахунків слугував реєстр оптово-відпускних цін на ЛЗ, дані аналітичної програми EQ щодо ціни на морфін, оскільки ціна морфіну не підлягає декларуванню, та тариф на платні медичні послуги, які надаються на договірних засадах у Клінічній лікарні “Феофанія” Державного управління справами. У вартості ЛЗ було враховано граничну постачальницько-збутову надбавку 10%. Відповідно, заявником встановлено, що витрати на день застосування НПТ становлять 648,45 грн.</p> <p><i>Варто зауважити, що у вартість НПТ включена щоденна медична допомога хворим удома, а також вартість морфіну відповідно до аналітичної програми EQ у роздрібному сегменті ринку у 2021 році, що суперечить перспективі системи охорони здоров'я. Проте за результатами додаткових розрахунків із використанням тарифу програми державних гарантій медичного обслуговування населення заявником було встановлено, що ця вартість корелює з використаною у розрахунках вартістю НПТ, у зв'язку з чим уповноважений орган приймає результат розрахунку вартості НПТ, використаний заявником у моделі фармакоеконічного аналізу.</i></p> <p>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.</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [REDACTED] грн/LYG, • [REDACTED] грн/QALY. <p>Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний та багатофакторний аналіз чутливості. В рамках однофакторного аналізу чутливості було досліджено вплив на ICER зміни на +/- 10% таких вхідних параметрів як витрати на трифлуридин/типірацил, НПТ, показники користі та витрати на діагностику, а також вплив зменшення часового горизонту (5 років),</p>

		<p>включення у розрахунки тільки серйозних ПР та зміна площі поверхні тіла пацієнта ($1,40 \text{ м}^2/2,00 \text{ м}^2$). Встановлено, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> показник ICER/LYG змінюється на +/- [REDACTED] грн/LYG; найбільший вплив на ICER має площа поверхні тіла, вартість трифлуридину/типірацилу та зменшення часового горизонту; показник ICER/QALY змінюється на +/- [REDACTED] грн/QALY; найбільший вплив на ICER має площа поверхні тіла, вартість трифлуридину/типірацилу та показник користі в стані прогресування. <p>За результатами однофакторного аналізу чутливості заявник робить висновок про стійкість фармакоекономічних розрахунків до зміни ключових параметрів моделі. Трифлуридин/типірацил залишається витратно-корисною технологією порівняно з НПТ, але поза межами рекомендованих граничних значень ICER/QALY в Україні.</p> <p>В рамках багатфакторного аналізу чутливості заявником було досліджено результати фармакоекономічного аналізу при такому наборі параметрів: площа поверхні тіла – 2 м^2, вартість трифлуридину/типірацилу зменшена на 5%, показники користі зменшені на 10%, враховано тільки вартість лікування серйозних ПР, горизонт дослідження – 7 років. Заявником встановлено, що при застосуванні в моделі такого набору ключових параметрів ICER становить [REDACTED] грн/LYG та [REDACTED] грн/QALY.</p> <p>За результатами багатфакторного аналізу чутливості заявник робить висновок, що при зазначеній зміні ключових параметрів трифлуридин/типірацил порівняно з НПТ залишається витратно-ефективною технологією (вища ефективність при вищих витратах), але поза межами рекомендованих граничних значень ICER/QALY в Україні.</p> <p><i>Зауважуємо, що відповідно до отриманих заявником результатів однофакторного та багатфакторного аналізу чутливості трифлуридин/типірацил порівняно з НПТ є більш ефективною та дорожчою технологією, проте не є витратно-ефективною технологією, оскільки значення ICER/QALY перевищує показник 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні є неефективними.</i></p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги. 2. Ймовірності переходів змінюються впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає кривим Каплана–Мейєра, результатам математичного моделювання та віковим коефіцієнтам смертності в кожному циклі. 3. Для проведення розрахунків вартості лікування ПР було зроблене припущення, що впродовж курсу лікування у пацієнта виникне принаймні одна ПР із визначеною ймовірністю.

		<p>Обмеження дослідження:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Вітчизняні протоколи та настанови з лікування КРР не оновлюються кілька років і не відображають сучасних актуальних світових рекомендацій з лікування КРР.2. У дослідженнях трифлуридину/типірацилу показники користі не визначалися. У моделі фармакоеконімічного аналізу використовувалися показники користі з дослідження CORRECT (регорафеніб+НПТ порівняно з плацебо+НПТ), оскільки пацієнти в цьому дослідженні раніше отримували лікування мКРР і перебували в тій самій стадії захворювання, що і досліджувана популяція. Показники користі у стані без прогресування становлять 0,73 для трифлуридину/типірацилу та 0,74 для НПТ. У стані прогресування значення користі становить 0,59 незалежно від групи лікування. Отже, показник користі для трифлуридину/типірацилу у стані без прогресування враховує невелике зменшення користі (-0,01). Такий підхід враховує потенційне зниження якості життя, пов'язане з лікуванням трифлуридином/типірацилом. Зменшення користі, пов'язане з активним лікуванням, було використане у зв'язку з відсутністю доступних даних щодо зниження користі внаслідок виникнення ПР. При побудові моделі також зроблено припущення, що показники користі, визначені на основі дослідження CORRECT, відповідають показникам в умовах системи охорони здоров'я України, оскільки відповідних локальних даних знайдено не було.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування трифлуридину/типірацилу забезпечує додаткові 0,39 LYG та 0,25 QALY порівняно із застосуванням НПТ, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 10-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні трифлуридину/типірацилу для лікування дорослих пацієнтів з мКРР, які раніше проходили лікування наявними видами терапії, становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий 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). Значення показника ефективності витрат ICER/QALY перевищує значення 1 ВВП на душу населення у ██████████ рази, значення 3 ВВП на душу населення – у ██████████ рази.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴¹.

⁴¹ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

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

1. Варто зауважити, що дані клінічної ефективності та безпеки трифлуридину/типірацилу порівняно з НПТ, що лягли в основу моделі фармакоекономічного аналізу, мають ступінь невизначеності.

По-перше, модель було побудовано на основі об'єднаних даних дослідження RECURSE (Cutsem et al., 2018) та Yoshino et al., 2012. Уповноважений орган звертався до заявника задля роз'яснення щодо необхідності включення в аналіз даних дослідження II фази за участі японців (Yoshino et al., 2012), за умови наявності даних дослідження III фази за участі пацієнтів з різних країн (RECURSE). Заявник обґрунтовує такий підхід необхідністю збільшення розміру вибірки пацієнтів та підвищення рівня статистичної значущості результатів. Уповноважений орган зазначає про можливість підходу об'єднання даних досліджень RECURSE та Yoshino et al., 2012, про що було вказано в підпункті 2 пункту 3 висновку.

По-друге, в обидва дослідження було включено пацієнтів, які отримали щонайменше дві попередні лінії терапії (при чому кількість пацієнтів, що попередньо отримали 2 лінії терапії становить 15%-23% залежно від групи лікування та дослідження, тобто більша частина пацієнтів отримала 3 і більше попередні лінії терапії). У той же час, відповідно до заявленого показання трифлуридин/типірацил може застосовуватись у будь-якій лінії терапії, відповідно до розрахованої заявником потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ трифлуридин/типірацил застосовується на III лінії терапії мКРР.

По-третє, в обидва дослідження було включено пацієнтів, які попередньо отримали терапію анти-VEGF та анти-EGFR засобами (у дослідженні RECURSE бевацизумаб отримали 100% пацієнтів у групі трифлуридину/типірацилу та 99% у групі плацебо, анти-EGFR моноклональні антитіла – 52% та 54% пацієнтів відповідно; у дослідженні Yoshino et al., 2012 бевацизумаб отримали 78% пацієнтів у групі трифлуридину/типірацилу та 82% у групі плацебо, цетуксимаб – по 63% пацієнтів у кожній групі), доступ до яких за бюджетні кошти є обмеженим для пацієнтів з мКРР в Україні.

Отже, враховуючи те, що обставини досліджень (характеристики пацієнтів) відрізняються від досліджуваних обставин, що становлять інтерес, зовнішня валідність результатів клінічної ефективності та безпеки, що лягли в основу фармакоекономічного аналізу, може бути поставлена під сумнів. Відповідно, результати проведеного заявником фармакоекономічного аналізу слід інтерпретувати з обережністю.

2. Як у дослідженні RECURSE, так і Yoshino et al., 2012 пацієнти обох груп лікування отримували НПТ. У дослідженні RECURSE зазначено, що усі пацієнти отримували НПТ, але не отримували інших досліджуваних протипухлинних засобів або протипухлинної хіміотерапії, гормональної терапії

чи імунотерапії. Детальний опис медичних технологій, що входили до складу НПТ у публікаціях досліджень відсутній.

У моделі фармакоекономічного аналізу заявника витрати на НПТ у групі лікування трифлуридином/типірацилом не враховувались. Заявником зазначено, що відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Колоректальний рак”, затвердженого наказом МОЗ України від 12.07.2016 № 703, пацієнтам з прогресуючим захворюванням після спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, інша паліативна медична допомога, симптоматичне лікування.

Заявник зауважує, що одночасне застосування паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі та застосування комбінованого ЛЗ трифлуридин/типірацил не передбачене інструкцією для медичного застосування трифлуридину/типірацилу та клінічними рекомендаціями.

Також заявник зазначає, що згідно з адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах “Діагностика та лікування колоректального раку”, існують докази, що надання емоційної та практичної підтримки може мати позитивний вплив на благополуччя пацієнтів; фактори, що сприяють поліпшенню виживаності у пацієнтів, можуть включати в себе лікування супутніх захворювань, дотримання раціонального харчування і ведення здорового способу життя, а також достатня психологічна підтримка⁴². Проте дана клінічна настанова має рекомендаційний характер і є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій SIGN 126: *Diagnosis and management of colorectal cancer (2010)*⁴³ і не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування.

Таким чином заявник робить висновок, що до складу НПТ пацієнтів із мКРР може входити емоційна та психологічна підтримка, реабілітація, дотримання раціонального харчування і ведення здорового способу життя тощо. Проте з урахуванням невизначеності щодо складу витрат, джерел їх фінансування та вартості, у моделі фармакоекономічного аналізу не було враховано психологічну підтримку, фізичну і психологічну реабілітацію, що можуть додатково надаватися пацієнтам із мКРР при застосуванні трифлуридину/типірацилу та паліативної медичної допомоги.

Проаналізувавши підхід заявника, уповноважений орган зазначає, що відповідно до Рекомендацій ВООЗ щодо фармакологічного та радіотерапевтичного лікування болю, спричиненого онкологічними захворюваннями у дорослих та підлітків, біль відчувають 55% пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію, і 66% пацієнтів із запущеною, метастатичною або термінальною стадією хвороби. Метою процесу

⁴² https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_703_akn_kolrak.pdf

⁴³ <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>

менеджменту больового синдрому є полегшення болю до рівня, який забезпечує прийнятну якість життя. Пацієнти з раком можуть потребувати знеболення на всіх стадіях захворювання, а не тільки в термінальному періоді життя. Якщо це доцільно, менеджмент болю при онкологічному захворюванні має бути інтегрованим в план лікування пацієнта протягом усього періоду лікування, у тому числі, коли пацієнт перебуває не у термінальній стадії захворювання. Якщо пацієнт відчуває біль, протипухлинне лікування та фармакотерапію болю, пов'язаного з онкологічним захворюванням, слід проводити одночасно⁴⁴.

Також за даними публікації “Стратегії лікування пацієнтів із мКРР в Україні” будь-яке лікування IV стадії раку, коли наявні віддалені метастази, є паліативним. Основною метою III лінії терапії є збереження прийнятної якості життя пацієнта. Симптоматичне лікування призначається залежно від потреб онкологічного хворого⁴⁵.

У зв'язку з вищезазначеним варто враховувати, що заявлена цільова популяція – це пацієнти з мКРР, отже, ймовірність того, що у пацієнта наявний хронічний больовий синдром є дуже високою. Оскільки заявником було встановлено, що в Україні НПТ для лікування заявленої цільової когорти пацієнтів – це паліативна медична допомога (адекватне знеболення), уповноважений орган вважає за доцільне враховувати, що певна кількість пацієнтів, які отримують трифлуридин/типірацил, також можуть потребувати знеболення. Відповідно, при включенні витрат на НПТ у групі лікування трифлуридином/типірацилом витрати збільшуються, що призводить до збільшення показника ICER.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори мають вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування трифлуридину/типірацилу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів (нові випадки), що потребують трифлуридин/типірацил, становить у 2024 році – 653 особи, у 2025 році – 660 осіб, у 2026 році – 667 осіб, у 2027 році – 673 особи, у 2028 році – 680 осіб. 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. Оскільки аналіз впливу на бюджет був проведений на основі результатів змодельованого аналізу, що дає уявлення про

⁴⁴ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>

⁴⁵ <https://health-ua.com/article/69361-strateg-likuvannya-pacntv-zmetastatichnim-kolorektalnim-rakom-vukran>

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 НПТ, та “новий сценарій”, який передбачає поступовий щорічний 20% перехід на терапію трифлуридином/типірацилом.

Також заявником було надано аналіз впливу на показники бюджету, у якому “новий сценарій” передбачає поступовий щорічний 15% перехід з НПТ на трифлуридин/типірацил і 5% перехід на регорафеніб. При цьому заявник зазначає, що наразі існує невизначеність щодо широкого впровадження регорафенібу в клінічну практику в Україні за показанням, що розглядається в рамках даної оцінки, оскільки на момент проведення дослідження регорафеніб не був заявлений для проходження державної ОМТ, що обмежує його застосування із фінансуванням за рахунок бюджетних коштів і відповідно знижує рівень доступу для пацієнтів. Відповідно, оскільки наразі в Україні регорафеніб не є частиною поточної практики лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі ХТ на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, а також відсутність у досє даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки трифлуридину/типірацилу порівняно з регорафенібом, результати аналізу впливу на показники бюджету з урахуванням сценарію переходу пацієнтів на трифлуридин/типірацил і регорафеніб у висновку уповноваженого органу не представлено.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування наявними видами терапії, наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування наявними видами терапії

	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів (нові випадки), які потребують лікування заявленим ЛЗ	653	660	667	673	680
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують	653	660	667	673	680

Трифлуридин/типірацил показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів, 10.04.2024

стандартну терапію					
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують стандартну терапію	522	396	267	135	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	131	264	400	538	680
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на трифлуридин/типірацил	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію трифлуридином/типірацилом, який коливається від ██████████ грн до ██████████ 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 20% переході пацієнтів на терапію трифлуридином/типірацилом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у першому році аналізу буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у другому та третьому році – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у четвертому та п'ятому – великим (більше 100 млн грн).

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, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету.

2. 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 більшою.

3. У проведеному заявником аналізі впливу на показники бюджету застосовано стратегію поступового переходу пацієнтів на заявлений лікарський засіб протягом п'яти років (частки ринку заявленого лікарського засобу 20%, 40%, 60%, 80%, 100% для років 2024–2028 відповідно). Проте варто зауважити, що оскільки наразі дорослі пацієнти з мКРР, які раніше проходили лікування наявними видами терапії, в Україні отримують НПТ, а не специфічне лікування, то етичним буде 100% перехід пацієнтів на лікування трифлуридином/типірацилом. 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, у разі повного переходу пацієнтів на терапію трифлуридином/типірацилом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) протягом кожного з п'яти років аналізу.

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, однак кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування трифлуридину/типірацилу, що представлена у досьє є орієнтовно мінімальною та може бути більшою. На невизначеність розрахунку впливає відсутність даних щодо кількості пацієнтів, яким не показано застосування терапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, анти-VEGF, анти-EGFR засобів; відсутність врахування показника поширеності колоректального раку; відсутність врахування кількості пацієнтів, яким був встановлений діагноз колоректального раку у попередні роки та у яких відбулось прогресування до метастатичної форми захворювання; використання при розрахунку кількості пацієнтів з метастатичним колоректальним раком в Україні відсотків пацієнтів з досьє компанії Серв'є, що

було подано для проведення оцінки медичних технологій лікарського засобу трифлуридин/типірацил Національним інститутом охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великобританії, які відрізняються від реальної клінічної практики України.

Порівняльна клінічна ефективність, безпека та економічна доцільність заявленого лікарського засобу трифлуридин/типірацил, який використовується в якості монотерапії для дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування у досьє представлена порівняно з найкращою підтримуючою терапією (плацебо). Вибір найкращої підтримуючої терапії (плацебо) в якості компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та коректним.

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу трифлуридин/типірацил порівняно з найкращою підтримуючою терапією (плацебо) для лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування, у клінічному розділі досьє надана коректно (публікація *Yoshino et al., 2012* та дослідження RECURSE). Проте, як вже було зазначено вище в пункті 3.2. висновку, створюють невизначеність щодо проведення узагальнення результатів клінічної ефективності трифлуридину/типірацилу при лікуванні пацієнтів з метастатичним колоректальним раком обох досліджень (публікація *Yoshino et al., 2012*, дослідження RECURSE) для пацієнтів України:

- переважаюча кількість пацієнтів, які до включення в дослідження, отримала 3 та більше попередніх ліній терапії, при цьому розрахунок потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі для пацієнтів з мКРР проведений саме для III лінії лікування;
- отримання більшою кількістю пацієнтів до включення у дослідження таргетних лікарських засобів (бевацизумаб, цетуксимаб), доступ до яких за бюджетні кошти є обмеженим для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком в Україні;
- участь пацієнтів у дослідженні з відмінною расовою приналежністю (пацієнти з Японії).

Додатково необхідно зауважити, що визначеною цільовою популяцією у досьє були дорослі пацієнти 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, проте, враховуючи, що пацієнти, яким не показане застосування наявних видів терапії, в дослідженні RECURSE та публікації *Yoshino et al., 2012* не приймали участь, доказові дані порівняльної клінічної ефективності та безпеки трифлуридин/типірацил порівняно з найкращою підтримуючою терапією (плацебо) при лікуванні таких пацієнтів відсутні.

За результатами аналізу безпеки публікації *Mayer et al., 2015* (дослідження RECURSE) побічні реакції 3 ступеня або вище виникали частіше в групі трифлуридину/типірацилу, ніж у групі плацебо (69% проти 52%). Побічними реакціями, які частіше виникали в групі досліджуваного лікарського засобу, були нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія. За результатами періодичного звіту про оцінку переваг і ризику застосування трифлуридину/типірацилу співвідношення користь/ризик залишається сприятливим при лікуванні дорослих пацієнтів з метастатичним колоректальним раком за рекомендованих умов використання.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу трифлуридин/типірацил для лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які раніше проходили лікування наявними видами терапії, має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосуванням НПТ. 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. Однак враховуючи те, що зовнішня валідність результатів клінічної ефективності та безпеки, що лягли в основу фармакоеконічного аналізу, може бути поставлена під сумнів, результати проведеного заявником фармакоеконічного аналізу слід інтерпретувати з обережністю.

На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом було встановлено, що застосування трифлуридину/типірацилу пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням НПТ, що є коректним – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію трифлуридином/типірацилом 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 20% переході пацієнтів на терапію трифлуридином/типірацилом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у першому році аналізу буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у другому та третьому році – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у четвертому та п'ятому – великим (більше 100 млн грн). Проте варто зауважити, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, тому фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету. Також варто враховувати, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою, то додатковий вплив на бюджет трифлуридину/типірацилу може бути більшим, а у разі повного переходу на терапію трифлуридином/типірацилом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб уже з першого року аналізу буде великим (більше 100 млн грн).

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 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу трифлуридин/типірацил в якості 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 щодо можливості включення заявленого лікарського засобу 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», а також для закупівлі структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм.

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

У пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування наявними видами хіміотерапії, за результатами об'єднаних даних показників клінічної ефективності щодо загальної виживаності та виживаності без прогресування відповідно до публікації *Yoshino et al., 2012* та фінального зрізу даних дослідження RECURSE призводить до зниження ризику смерті на 33% (HR 0,67; 95% CI 0,58–0,78; $p < 0,0001$) та прогресування захворювання на 54% (HR 0,46; 95% CI 0,4–0,53; $p < 0,0001$), різниця у результатах є статистично значущою. За даними проведеного аналізу фінального зрізу даних щодо показників загальної виживаності з дослідження RECURSE (*Cutsem et al., 2018*) застосування досліджуваного лікарського засобу порівняно з найкращою підтримуючою терапією знижує ризик смерті на 31% (HR 0,69, 95% CI 0,59–0,81; $p < 0,0001$) та

додає 2 місяці до показника загальної виживаності. На невизначеність щодо показників клінічної ефективності впливає переважаюча кількість пацієнтів, які отримали більше 3 ліній попередніх ліній хіміотерапії; отримання пацієнтами в дослідженнях анти-VEGF та анти-EGFR лікарських засобів, враховуючи обмеженість доступу пацієнтів в Україні до застосування таргетної терапії за бюджетні кошти; а також участь пацієнтів азіатської етнічної приналежності.

За результатами аналізу безпеки публікації *Mayer et al., 2015* (дослідження RECURSE) побічні реакції 3 ступеня або вище виникали частіше в групі трифлуридину/типірацилу, ніж у групі плацебо (69% проти 52%). Побічними реакціями, які частіше виникали в групі досліджуваного лікарського засобу, були нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія. За результатами періодичного звіту про оцінку переваг і ризику застосування трифлуридину/типірацилу співвідношення користь/ризик залишається сприятливим при лікуванні дорослих пацієнтів з метастатичним колоректальним раком за рекомендованих умов використання.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування трифлуридину/типірацилу забезпечує додаткові 0,39 LYG та 0,25 QALY порівняно із застосуванням найкращої підтримуючої терапії, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 10-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні трифлуридину/типірацилу для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування наявними видами терапії становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий 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). Однак враховуючи те, що зовнішня валідність результатів клінічної ефективності та безпеки, що лягли в основу фармакоеконімічного аналізу, може бути поставлена під сумнів, результати проведеного заявником фармакоеконімічного аналізу слід інтерпретувати з обережністю.

Застосування трифлуридину/типірацилу пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням найкращої підтримуючої терапії – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію трифлуридином/типірацилом коливається від ██████████ грн до ██████████ 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 20% переході пацієнтів на терапію трифлуридином/типірацилом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у першому році аналізу буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у другому та третьому році – середнім (у

діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у четвертому та п'ятому – великим (більше 100 млн грн). Проте варто зауважити, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, тому фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету. Також варто враховувати, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою, то додатковий вплив на бюджет трифлуридину/типірацилу може бути більшим, а у разі повного переходу на терапію трифлуридином/типірацилом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб уже з першого року аналізу буде великим (більше 100 млн грн).

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу трифлуридин/типірацил 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», а також для закупівлі структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм встановлено:

- наявність міжнародних клінічних рекомендацій щодо застосування трифлуридин/типірацилу (GGPO, 2019 для пацієнтів, які отримували всі доступні хіміотерапії/антитіла або яким вони не показані; NCCN 2024 для пацієнтів після застосування всіх доступних схем лікування; ESMO, 2022 для пацієнтів, які попередньо отримували хіміотерапію, біологічні препарати або після неефективного лікування оксаліплатином та іринотеканом. За шкалою величини клінічної користі Європейського товариства з медичної онкології (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale) лікарський засіб трифлуридин/типірацил для лікування дорослих пацієнтів з 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, за даними дослідження RECURSE отримав оцінку 3 бали (помірна користь)⁴⁶;

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності трифлуридин/типірацил підтверджено наявність клінічних переваг порівняно з найкращою підтримуючою терапією (плацебо) у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування наявними видами хіміотерапії, а саме при застосуванні досліджуваного лікарського засобу ризик смерті знижується на 33% ($p < 0,0001$) та ризик прогресування захворювання на 54% ($p < 0,0001$), що додає 1,9 місяці до показника загальної виживаності та 0,2 місяці до показника виживаності без прогресування (об'єднані результати з

⁴⁶ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-300-1>

публікації *Yoshino et al., 2012* та фінального зрізу даних дослідження RECURSE). Невизначеність щодо проведення узагальнення результатів клінічної ефективності трифлуридину/типірацилу при лікуванні пацієнтів з метастатичним колоректальним раком обох досліджень (*Yoshino et al., 2012*, дослідження RECURSE) для пацієнтів України обумовлена участю переважної кількості пацієнтів, які отримали 3 та більше попередніх ліній хіміотерапії, отриманням анти-VEGF та анти-EGFR лікарських засобів, а також участю пацієнтів азійської етнічної приналежності;

- за результатами аналізу профілю безпеки відповідно до досліджуваного показання побічні реакції частіше виникали в групі трифлуридину/типірацилу, серйозними побічними реакціями були нейтропенія, лейкопенія, анемія та тромбоцитопенія;

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- представлений розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є орієнтовно мінімальним та може бути більшим, оскільки відсутні дані щодо кількості пацієнтів, яким не показане застосування терапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину, іринотекану, анти-VEGF, анти-EGFR засобів; не враховано показник поширеності колоректального раку; не враховано кількість пацієнтів, яким був встановлений діагноз колоректального раку у попередні роки та у яких відбулось прогресування до метастатичної форми захворювання; використання при розрахунку кількості пацієнтів з метастатичним колоректальним раком в Україні відсотків пацієнтів з досьє компанії Серв'є, що було подано для проведення оцінки медичних технологій лікарського засобу трифлуридин/типірацил Національним інститутом охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великобританії, які відрізняються від реальної клінічної практики України;

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні трифлуридину/типірацилу порівняно з найкращою підтримуючою терапією свідчать, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER (██████████ грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Однак враховуючи те, що зовнішня валідність результатів клінічної ефективності та безпеки, що лягли в основу фармакоеконічного аналізу, може бути поставлена під сумнів, результати проведеного заявником фармакоеконічного аналізу слід інтерпретувати з обережністю;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів на терапію трифлуридином/типірацилом коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб коливається від помірного до великого. Проте варто зауважити, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, тому фактори, які мають вплив на

результат аналізу ефективності витрат також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету. Також варто враховувати, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі може бути більшою, то додатковий вплив на бюджет трифлуридину/типірацилу може бути більшим, а у разі повного переходу на терапію трифлуридином/типірацилом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб уже з першого року аналізу буде великим;

- 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 онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я);

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу трифлуридин/типірацилу відсутні;

- обмеженість доступу пацієнтів з метастатичним колоректальним раком до лікування анти-VEGF, анти-EGFR засобами в Україні за рахунок державного платника.

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 (англ. Evidence Review Group) та Комітету з оцінки (англ. Appraisal Committee) NICE^{47,48} 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. Додатково враховуючи, що наразі за кошти державного бюджету пацієнтам в Україні альтернативні опції лікування (лікарські засоби) недоступні та лікування трифлуридином/типірацилом є лікуванням наприкінці життя (end-of-life), рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу трифлуридин/типірацил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг та 20 мг в якості монотерапії для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним

⁴⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834593/>

⁴⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers>

колоректальним раком, які раніше проходили лікування наявними видами терапії, за умови:

- збору та моніторингу реальних даних щодо клінічної ефективності та безпеки трифлуридин/типірацил, враховуючи локальні стратегії лікування та обмеженість доступу пацієнтів до анти-VEGF, анти-EGFR засобів в Україні за кошти державного бюджету;
- проведення переоцінки результатів клінічної ефективності та безпеки через 1 рік після організації забезпечення пацієнтів з метастатичним колоректальним раком трифлуридином/типірацилом.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоеконічного аналізу застосування трифлуридину/типірацилу порівняно з найкращою підтримуючою терапією можливе, якщо ціна на лікарський засіб трифлуридин/типірацил буде знижена не менше ніж на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг/8,19 мг, №20 (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн) та на ██████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████ грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг/8,19 мг, №20 (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) (з урахуванням площі поверхні тіла 1,73 м² у моделі фармакоеконічного аналізу заявника використовувалось дозування трифлуридину/типірацилу 20 мг/8,19 мг, відповідно рівень зменшення цінової пропозиції можливо розрахувати для дозування 20 мг/8,19 мг, проте це не виключає можливість необхідності зменшення цінової пропозиції для дозування 15 мг/6,14 мг).

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.