

Д. Полякова

Як відібрати найбільш доцільні для відшкодування протипухлинні ліки? Досвід ESMO та BOOЗ

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30327

Постійна поява нових препаратів для лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями та необхідність ефективного розподілу коштів, що виділяють на їх придбання, зумовлює пошук системи пріоритетів і методології відбору ліків з метою максимізації позитивного ефекту. Міжнародні організації співпрацюють, допомагаючи країнам приймати обґрунтовані рішення на основі оцінки медичних технологій. Не залишаються осторонь і провідні експерти-клініцисти. Наприклад, у Польщі вже 3-й рік поспіль онкологічна лікарська спільнота обирає та пропонує до відшкодування 10 найбільш актуальних ліків (TOP 10 ONKO).

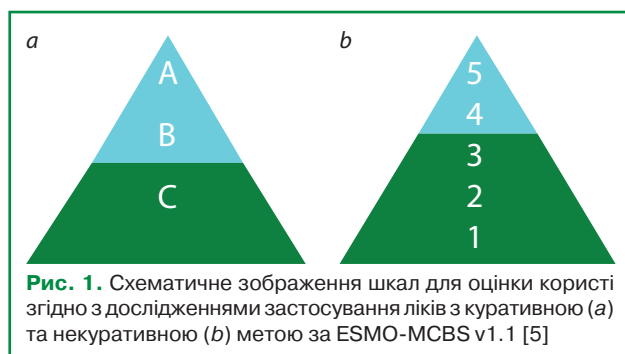
Ключові слова: оцінка клінічної користі; лікування при онкопатології; ESMO-MCBS; TOP 10 ONKO; формуляр; протоколи; оцінка медичних технологій; FDA; Breakthrough Therapy.

ВІДБІР ЛІКІВ З НАЙБІЛЬШОЮ КОРИСТЮ У США ТА ЄС

Європейське товариство медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) з 2015 р. пропонує свій валідований та відтворюваний інструмент для оцінки клінічної користі нових протипухлинних препаратів — Шкалу ступеня покращення клінічних показників (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale — ESMO-MCBS), зокрема для формування аргументів під час прийняття рішень про відшкодування та встановлення цін на нові методи лікування [1]. Досвід її використання у національній фармацевтичній політиці докладно описано на прикладі Казахстану [2]. Також звертає на себе увагу польська ініціатива, у рамках якої галузеві експерти проаналізували забезпечення пацієнтів реімбурсованими ліками за допомогою ESMO-MCBS та намітили пріоритети на майбутнє [3]. Зокрема, 3-й рік поспіль на основі вивчення експертної думки публікують TOP 10 ONKO — передік ліків, відшкодування вартості яких найважливіше забезпечити найближчим часом (www.mzdrowie.pl).

Під час реєстрації нових лікарських засобів Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) відзначає деякі ліки як проривні інновації (Breakthrough Therapy) або перші у своєму класі (first-in-class). Це може служити вказівкою для визначення пріоритетів під час прийняття в майбутньому рішення щодо відшкодування.

Так, у період з листопада 2013 до грудня 2020 р. Центр з оцінки та досліджень лікарських засобів (Center for Drug Evaluation and Research — CDER) FDA визнав проривним 251 препарат, що отримав дозвіл на маркетинг, серед яких близько 60%, за нашими підрахунками, передбачають застосування в онкології [4]. Водночас неонкологічними напрямками, які відзначалися найчастіше, є лікування пацієнтів з муковісцидозом та вірусним гепатитом. При цьому слід зазначити,



що лікарський засіб може вважатися проривом у лікуванні за одним показанням і не обов'язково за іншим.

Європейська асоціація медичної онкології **оцінює додану цінність онкологічних препаратів** за допомогою алгоритму MCBS — динамічного інструменту, критерії якого постійно оновлюються [1]. Методика наразі застосовується лише до препаратів, що призначають при солідних пухлинах, та передбачає присвоєння (згідно з результатами певних клінічних досліджень) оцінок А, В або С для потенційно куративних ліків, а також від 1 до 5 — для некуративних (рис. 1).

За допомогою ESMO-MCBS оцінюють клінічну користь схвалених Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) (з січня 2016 р.) та FDA (з січня 2020 р.) препаратів на основі позитивних результатів рандомізованих клінічних випробувань переваг (superiority trials), які продемонстрували статистично значущий результат щодо первинної або вторинної кінцевої точки — загальної виживаності, та без визначення переваг (non-inferiority trials), висновку про не нижчу ефективність.

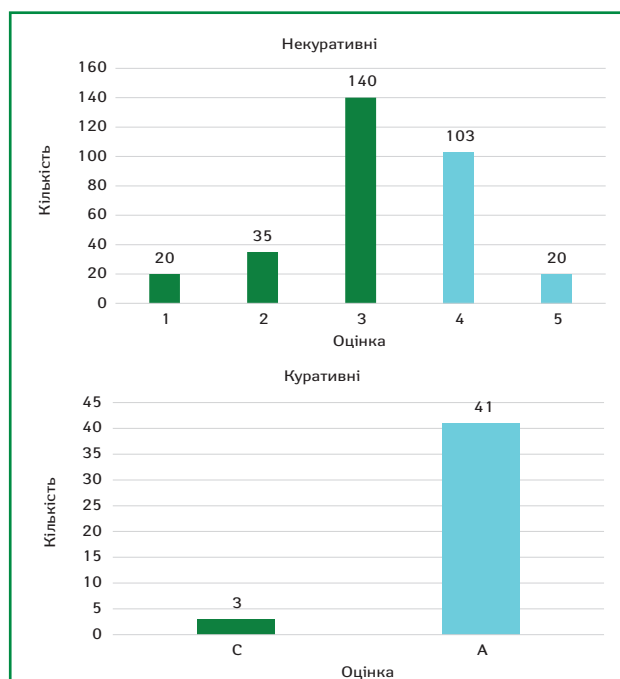


Рисунок 3. Розподіл досліджень застосувань ліків з куративною та некуративною метою при онкопатології різних типів та локалізацій

Некуративні		Куративні
2	Мозок	0
33	Молочна залоза	7
1	Центральна нервова система	1
20	Ендокринні залози	0
57	Травний тракт	15
55	Сечостатева система	3
31	Жіночі статеві органи	0
9	Голова та шия	0
20	Меланома	11
1	Солідні із RET-злиттям	0
2	Рефрактерні позитивні щодо NTRK-злиття	0
10	Саркома	2
5	Шкіра	1
1	Солідні TMB-H пухлини	0
70	Грудна клітка	4
1	Солідні пухлини dMMR/MSI-H	0

Оцінка враховує показники загальної виживаності (overall survival), виживаності без прогресування (progression-free survival), виживаності без захворювання (disease free survival), коефіцієнт ризику (hazard ratio), частоту відповіді, якість життя (response rate), прогноз стану (prognosis of the condition) та токсичність. **Найвищі оцінки ESMO-MCBS за шкалою для куративних ліків — це А і В, а некуративних — 5 і 4. Вони вказують на значну величину клінічної користі.**

Станом на 9 березня 2023 р. база даних ESMO містила 362 оцінки клінічної користі використання ліків згідно з результатами тих чи інших досліджень (рис. 2), при різних локалізаціях та типах пухлин (рис. 3). Частина лікарських засобів та схем лікування (загалом їх оцінено близько 130) має по декілька оцінок, згідно з результатами різних випробувань. Найвищих оцінок за шкалами для некуративного та куративного підходів, тобто «5» та «А» нараховувалося, відповідно, 20 та 41 (табл. 1).

МЕТОДИКА ESMO В ОЦІНЦІ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Цей структурований підхід до отримання оцінок клінічної значущої користі на основі опублікованих даних можна використовувати з різною метою, зокрема (www.esmo.org):

Таблиця 1. Кількість досліджень ліків (МНН), що отримали найвищі оцінки за шкалами для некуративного та куративного підходів («5» та «А» відповідно)

Некуративний підхід		Куративний підхід	
МНН	Кількість	МНН	Кількість
Пертузумаб	6	Пембролізумаб	6
Ніволумаб	4	Ніволумаб	6
Атезолізумаб	3	5-FU	2
Афатиніб	1	5-FU/LV або 5-FU/LEV	4
Бініметиніб	1	5-FU/LV	2
Дабрафеніб/траметиніб	1	Іматиніб	2
FOLFIRINOX	1	Іпілімумаб	2
Радій-223	1	5-FU, цисплатин	1
Рибоцикліб	1	5-FU/LEV	1
Тремелімуаб	1	Абемацикліб	1
		Атезолізумаб	1
		Бініметиніб	1
		Дабрафеніб/траметиніб	1
		Дінутуксимаб	1
		Епірубіцин, 5-FU, цисплатин	1
		FLOT	1
		Гемцитабін	1
		Ніволумаб+іпілімумаб	1
		Олапариб	1
		Осиметиніб	1
		FOLFIRINOX	1
		Трастузумаб	1
		Трастузумаб емтансин	1
		mFOLFIRINOX	1

Примітки: 5-FU – 5-фторурацил; FLOT – доцетаксел, оксаліплатин, 5-FU та LV; FOLFIRINOX – LV, 5-FU, іринотекан та оксаліплатин; LEV – левамизол; LV – лейковорин; mFOLFIRINOX – модифікована FOLFIRINOX (із різницями у дозах та способі введення). Напівжирним шрифтом виділено ті з ліків (та лікувальних схем, що їх включають), які не зареєстровано в Україні (станом на 9 березня 2023 р.)

- 1) у державній фармацевтичній політиці для визначення цінності протипухлинних ліків та кращого розподілу ресурсів;
- 2) для формулювання клінічних рекомендацій як на національному, так і на міжнародному рівні;
- 3) під час прийняття клінічних рішень, зважаючи відносні переваги терапевтичних варіантів та пояснюючи їх пацієнтам та їхнім родинам;
- 4) для допомоги редакторам, рецензентам і коментаторам в оцінці клінічної значущості результатів досліджень;
- 5) як потужний інструмент для навчання студентів та лікарів-онкологів.

Узагальнюючи отриманий досвід, ESMO розробило типову методологію, призначену для розширення можливостей систем охорони здоров'я в усьому світі щодо прийняття ефективних рішень про витрати на протипухлинні ліки. Це була спільна з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) ініціатива, щоб допомогти Казахстану оновити та раціоналізувати свій національний список основних препаратів та протоколів лікування у сфері онкології [2].

Так, потерпаючи від значного тягаря захворювань, що супроводжується швидким зростанням витрат на лікування, Казахстан співпрацював з ВООЗ, і в 2017 р. ESMO було залучено в якості експерта для перегляду національного лікарського формуляра та протоколів лікування в онкології.

У рамках чотирьохетапного підходу проаналізовано формуляри та клінічні протоколи, що застосовують в країні, з наступним складанням звіту і наданням пропозицій урядові Казахстану щодо подальших дій (табл. 2).

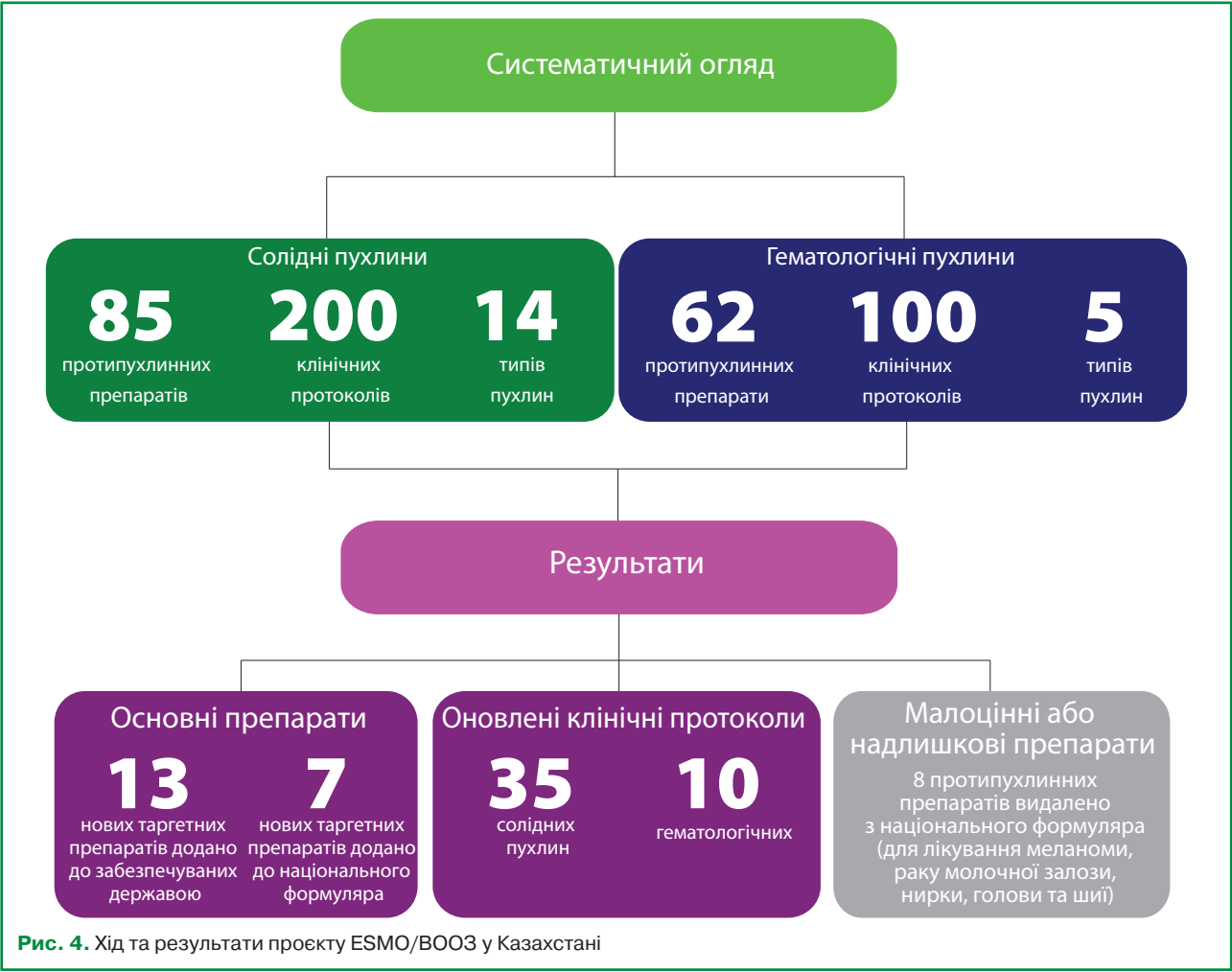
Аналіз завершився підсумковим звітом і рекомендаціями стосовно:

- 1) необхідності додати лікарські засоби до національного формуляра;
- 2) оновлення протоколів, які були зайвими або мали низьку цінність;
- 3) виключення малоцінних або надлишкових ліків з національного формуляра.

У результаті в Казахстані фактично було збільшено загальний бюджет, що виділяється на лікування пацієнтів з онкопатологією, із зосередженням уваги на варіантах терапії

Таблиця 2. Етапи перегляду національного лікарського формуляра та протоколів лікування в онкології [2]

Об'єкт оцінки	Об'єкт/інструмент для порівняння
Перелік ліків, що входять до національного формуляра та протоколів лікування	Типовий список основних лікарських засобів ВООЗ Показання до застосування згідно з даними EMA Оцінка ESMO-MCBS за можливості
Національні протоколи лікування онкопатології	Настанови та рекомендації ESMO
Ліки, що не входять до списку основних (ВООЗ), але наявні у національних формулярах та протоколах	Експертиза з урахуванням оцінок ESMO-MCBS, настанов та рекомендацій ESMO



зі сприятливим співвідношенням ціни та якості. Цей процес включав оновлення 45 протоколів лікування при солідних та гематологічних видах раку, рішення про відшкодування вартості 13 нових таргетних лікарських засобів за одночасного виключення з формуляру 8 малоцінних препаратів (рис. 4).

ПОЛЬСЬКИЙ TOP 10 ONKO

Польські клінічні онкологи вже втретє вказали, які нові методи лікування пацієнтів із солідними пухлинами мають бути пріоритетними в процесах реімбурсації. У голосуванні, яке відбулося в січні, взяли участь члени правління Польського товариства клінічної онкології (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej — PТОК). На основі заповнених анкет було обрано третій список пріоритетів відшкодування. Попередні вийшли у 2020 та 2022 р. (www.mZdrowie.pl).

Складання топ-10 передувала аналітична робота з оцінки запровадження інноваційних лікарських засобів у клінічну онкологію в Польщі. На її основі «Modern Healthcare Institute sp. z o.o.» у 2020 р. було опубліковано звіт, підготовлений відомими експертами, під назвою «Розвиток фармакотерапії онкологічних хворих» (Rozwój terapii lekowych w leczeniu chorych na nowotwory) [3].

Після цього 3 роки поспіль команда з 9–13 експертів — членів правління PТОК, у тому числі національного та провінційних консультантів у галузі клінічної онкології, президента Польського онкологічного товариства (Polskiego Towarzystwa Onkologicznego) та президента Польського фармакогосподарського товариства (Polskiego Towarzystwa Farmakoeconomicznego), шляхом голосування відбирала із запропонованого списку, створеного за встановленою методикою, найбільш актуальні для реімбурсації препарати. Цього року топ-10 виглядає наступним чином (табл. 3).

Таблиця 3. Перелік TOP 10 ONKO 2023 р. найбільш затребуваних клінічними онкологами для відшкодування вартості протипухлинних ліків з клінічними показаннями [6]

1	Трастузумаб дерукстекан	Рак молочної залози
2	Пембролізумаб	Рак товстої кишки
3	Пембролізумаб	Рак молочної залози
4	Ніволумаб	Рак товстої кишки
5	Пембролізумаб	Рак шлунка
6	Соторасиб	Недрібноклітинний рак легені
7	Енфортумаб ведотин	Уротеліальний рак
8	Ніволумаб	Рак стравоходу, шлунка
9	Кабозантиніб	Рак щитовидної залози
10	Цеміплімаб	Базальноклітинний рак шкіри
10	Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan	Рак передміхурової залози

Наскільки точними були побажання експертів, свідчить той факт, що голосування відбулося у січні, а два пріоритетні препарати з першої десятки потрапили до списку відшкодування з 1 березня (www.mZdrowie.pl).

ВИСНОВКИ

Шкала ESMO-MCBS та чотирьохетапний підхід, розроблений ESMO у співпраці з BOO3, є прикладами того, як, ділячись передовим досвідом, інструментами та ресурсами, можна просуватися у напрямку підвищення доступності ефективних ліків для пацієнтів з онкопатологією [7]. Зокрема, з 2019 р. Комітет експертів BOO3 з вибору та використання основних лікарських засобів визнав роль ESMO-MCBS як інструменту для виявлення методів лікування пацієнтів з онкопатологією, які мають потенційну терапевтичну цінність для включення до Приблизного переліку BOO3 основних лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cherny, N. I., Dafni, U., Bogaerts, J., Latino, N. J., Pentheroudakis, G., Douillard, J. Y., ... de Vries, E. G. E. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*, 28(10): 2340–2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310.
2. Latino, N. J., Galotti, M., Cherny, N. I., de Vries, E. G. E., Douillard, J. Y., Kaidarova, D., & Ilbawi, A. (2022) Prioritising systemic cancer therapies applying ESMO's tools and other resources to assist in improving cancer care globally: the Kazakh experience. *ESMO Open*, 7(1): 100362. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100362.
3. Czech, M., Gierczyński, J., Jakubiak, K., Krupa D., & Władysław, M. (2020) Rozwój terapii lekowych w leczeniu chorych na nowotwory. Nowości. Innowacje. Przełomy. Modern Healthcare Institute. <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2020/08/raport-onkologia-0826.pdf>.
4. CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals. Data as of December 31, 2022. Total of 251 Approvals. <https://www.fda.gov/media/95302/download>.
5. Cherny, N. I., Sullivan, R., Dafni, U., Kerst, J. M., Sobrero A., Zielinski, C., ... Piccart, M. J. (2017) A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*, 28(11): 2901–2905. doi: 10.1093/annonc/mdw258.
6. Jakubiak, K. TOP 10 ONKO, czyli które leki onkologiczne najbardziej zastępują na refundację. <https://www.mzdrowie.pl/leki/top-10-onko-czyli-ktore-leki-onkologiczne-najbardziej-zastepuja-na-refundacje>.
7. Mikkelsen, B., & Peters, S. (2022) WHO-ESMO collaboration in cancer control: policies into action to save lives. *ESMO Open*, 7(1): 100373. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100373.

How to select the most valuable anticancer drugs for reimbursement? Experience of ESMO and WHO

D. Poliakova

The constant appearance of new drugs for the treatment of oncological diseases and the need for the effective distribution of funds allocated for their purchase necessitates the search for a system of priorities and a methodology for the selection of drugs in order to maximize the positive effect.

Key words: clinical benefit assessment; oncology treatment; ESMO-MCBS; TOP 10 ONKO; formulary; protocols; medical technology assessment; FDA; Breakthrough Therapy.