



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:
ланреотид

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ 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. Дані надані у висновку актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу. 13.10.2021

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 13.10.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ 120 мг - 1 попередньо наповнений шприц містить ланреотид (у вигляді ланреотиду ацетату) 120 мг;

РП UA/13432/01/01 термін дії необмежений з 02.01.2019;

Виробник - ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК, Франція

Заявник - ІПСЕН ФАРМА, Франція

2) торговельна назва лікарського засобу:

СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ 120 мг

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ланреотид/Lanreotide

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

¹<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=H01CB03>

Діюча речовина: lanreotide; 1 попередньо наповнений шприц містить ланреотид (у вигляді ланреотиду ацетату) 120 мг; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

Розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, 120 мг/шприц по 1 попередньо наповненому шприці для одноразового використання місткістю 0,5 мл з автоматичною захисною системою, 1 голкою (1,2x20 мм) в захисному ковпачку, у багатошаровому пакетику в картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована доза становить одну ін'єкцію лікарського засобу Соматулін Аутожель 120 мг кожні 28 днів. Лікування лікарським засобом Соматулін Аутожель слід продовжити стільки, скільки необхідно для контролю над пухлиною.

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

СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ 120 МГ розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, 120 мг/шприц по 1 попередньо наповненому шприці для одноразового використання місткістю 0,5 мл з автоматичною захисною системою, 1 голкою (1,2x20 мм) в захисному ковпачку, у багатошаровому пакетику в картонній коробці.

РП UA/13432/01/01 термін дії необмежений з 02.01.2019.

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

Ланреотид є октапептидом, аналогом природного соматостатину. Подібно до природного соматостатину, ланреотид пригнічує ряд ендокринних, нейроендокринних, екзокринних та паракринних механізмів. Виявлено виражену тропність ланреотиду до соматостатинових рецепторів людини SSTR 2 та 5, низька тропність до SSTR 1, 3 та 4. Вважається, що активація соматостатинових рецепторів людини SSTR 2 та 5 є основним механізмом, що лежить в основі пригнічення секреції гормону росту (GH). Ланреотид більш активний, ніж природний соматостатин, та має більш тривалу дію. При цьому виражена селективність відносно гормону росту порівняно з інсуліном дає змогу застосовувати лікарський засіб у лікуванні акромегалії.

Ланреотид, подібно до соматостатину, чинить загальну екзокринну антисекреторну дію. Він пригнічує базальну секрецію мотиліну, шлункових інгібуючих пептидів та поліпептидів підшлункової залози, але не чинить значної дії на секрецію травних ферментів або шлункову секрецію. Окрім того, він знижує рівень плазмового хромограніну А та 5-НІАА (5-гідроксііндолацтової кислоти) сечової кислоти у пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози і підвищеним рівнем цих пухлинних маркерів. Ланреотид значно пригнічує пов'язане з прийомом їжі посилення кровообігу у верхній брижовій артерії та ворітній вені. Ланреотид значно зменшує гідроелектролітичну секрецію в порожній кишці (секрецію води, натрію, калію та хлоридів), яка стимулюється простагландином E1. Ланреотид знижує рівень пролактину у пацієнтів із акромегалією, які отримують лікування протягом тривалого часу. Ланреотид чинить пригнічувальну дію на екзокринну кишкову секрецію, травні гормони та механізм утворення кліткових протофібрил при його застосуванні в терапії симптомів ендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту, особливо карциноїдних пухлин.

Гормони гіпофіза та гіпоталамуса та їх аналоги, соматостатин та його аналоги.

Код АТХ N01C B03.

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

Лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози

або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах.

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

Лікування акромегалії при підвищеному рівні циркулюючого гормону росту (GH) та інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія.

Лікування клінічних симптомів, спричинених акромегалією.

Лікування клінічних симптомів карциноїдних пухлин.

Лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах.

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.

До Пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться онкологічні захворювання. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози.

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)

В досьє зазначено, що в Україні відсутня статистика захворюваності на НЕП, така інформація відсутня у канцер-реєстрі України. За неопублікованими даними Національного інституту раку станом на 2021 рік кількість пацієнтів з нейроендокринними пухлинами, які потребують лікування ланреотидом, становить 300 пацієнтів. Заявником проведено аналіз публікацій, які містять статистичні дані про кількість пацієнтів в Україні з НЕП. У публікації «Нейроендокринні пухлини: як зробити медичну допомогу доступнішою», Устінов О.В., 2016 зазначено, що за походженням НЕП виділяють:

НЕП, що розвиваються з верхньої ділянки кишкової трубки (40–45%). Це легені, тимус, шлунок, підшлункова залоза, перша ділянка дванадцятипалої кишки;

НЕП, що розвиваються із середньої ділянки кишкової трубки (30–40%). Це друга частина дванадцятипалої кишки, тонка кишка, клубова кишка, висхідна ободова кишка;

НЕП, що розвиваються з кінцевої ділянки кишкової трубки (20–25%). Це поперекова та низхідна ободова кишка, сигмовидна кишка, пряма кишка.

Щороку у світі діагноз НЕП встановлюють 5 із 100 тис. людей. Ці пухлини виникають частіше, ніж рак шлунка і підшлункової залози взяті разом. НЕП складно діагностувати. Наприклад, встановлення діагнозу пухлин шлунка, кишечника та підшлункової залози може затримуватися протягом 10 років. В Україні станом на 2013 р. було зареєстровано 164 458 первинних пацієнтів із солідними злоякісними пухлинами. У світі НЕП ШКТ становить 2% усіх злоякісних пухлин. Згідно з прогнозами, в Україні на рік має з'являтися приблизно 3200 нових пацієнтів. За даними канцер-реєстру у 2013 р. зареєстровано лише 156 випадків (у 2012 р. -167).

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 13.10.2021

Онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022, затверджені наказом МОЗ України від 26.07.2019 № 1708.

Під час фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ додатково проведено пошук інформації щодо захворюваності та поширеності НЕП в Україні. Не знайдено даних Центру медичної статистики МОЗ України за 2016-2020 рр. та офіційних даних Національного інституту раку щодо даної нозології у відкритому доступі.

Уповноваженим органом з державної ОМТ були надіслані листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо фактичної кількості пацієнтів, що потребують лікування за заявленим показанням та отримані наступні відповіді.

За повідомленням КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» за 5 років виявлено 11 випадків НЕП 1-го та 2-го ступеню диференціювання, походженням з середньої кишки та підшлункової залози та 5 випадків метастазів нейроендокринної карциноми.

За повідомленням КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» по м. Києву за 2016-2020 рр. було зареєстровано 84 пацієнта з НЕП, з них 26 - з місцевопоширеними або метастатичними НЕП.

За повідомленням Національного інституту раку ресурсна база Національного канцер-реєстру не дозволяє узагальнити ці дані, про що свідчить бюлетень національного канцер-реєстру №22, в якому, як і у всіх попередніх, відсутні дані щодо патоморфологічного спектру зареєстрованих пухлин вказаної локалізації.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах.

Втручання (I, intervention) – ланреотид, 120 мг кожні 28 днів підшкірно.

Компаратор (C, comparator) – октреотид, 30 мг один раз на 4 тижні підшкірно.

Кінцеві точки (O, outcomes) – виживаність без прогресування (PFS), загальна виживаність (OS).

В досьє зазначено, що технологію порівняння обрано на основі діючої практики лікування НЕП, а саме – опитування лікарів державних та приватних ЛПЗ (проте без зазначення деталізації та результатів щодо опитування), а також затверджених вітчизняних та міжнародних стандартів лікування НЕП. На основі даних опитування лікарів, лікарський засіб (ЛЗ) октреотид - це єдина технологія порівняння, яка використовується при лікуванні НЕП. Крім Соматуліну Аутожель 120 мг (ланреотид 120 мг), Сандостатин ЛАР (октреотид) – єдиний ЛЗ на ринку України, синтетичний аналог соматостатину пролонгованої дії. Використання октреотиду короткої дії не є діючою та стандартною практикою при лікуванні НЕП в Україні. Також у досьє наявний лист Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика, в якому зазначається, що для лікування нейроендокринних пухлин широко застосовується у світі та в Україні саме ланреотид (тобто не компаратор, а заявлений ЛЗ).

На запит уповноваженого органу з державної ОМТ були отримані офіційні листи від закладів охорони здоров'я щодо реальної практики ведення пацієнтів із заявленим в досьє показанням в Україні:

КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної Ради» серед медикаментозного лікування нейроендокринних пухлин:

1) Соматулін аутожель 120 мг кожні 4 тижні; Октреотид-лонг 20 мг 1 раз/місяць; Сандостатин ЛАР 20-30 мг кожні 28 днів (для пацієнтів, що отримували

октреотид); Сандостатин 100 мкг 3 рази/добу протягом 2 тижнів (для пацієнтів, що не отримували октреотид).

2) Інтерферон –альфа 2в по 3-5 млн ОД 3 рази на тиждень.

3) У хворих із високодиференційованим НЕП (G1-G2) може бути застосована монотерапія аналогами соматостатину в дозі 30 мг і вище (ланреотид 120 мг), а також в комбінації з таргетними препаратами (еверолімус, сунітініб).

Хіміотерапія: для лікування дисемінованих високодиференційованих НЕП рекомендовано використовувати режими, що не містять цисплатин і карбоплатин. Для лікування низькодиференційованих пухлин в якості 1-ої лінії використовують режими на основі цисплатину або карбоплатину.

При наявній метастатичній НЕП ШКТ або підшлункової залози 1-го ступеня та 2-го ступеня диференціювання походження з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні ділянок задньої кишки можливо проведення паліативної променевої терапії метастазів в кістки. В разі неефективності медикаментозної терапії доцільно розглядати можливість застосування пептид-рецепторної радіонуклідної терапії за умови активного накопичення пухлиною радіонуклідного препарату.

КНП ЛОР Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр: суттєвий ефект медикаментозного ведення таких пацієнтів спостерігається у разі вираженого «карциноїдного синдрому». У реальній практиці застосовуються методи паліативного впливу на первинне вогнище (резекція кишки, абляція метастазів у печінці, цитостатична хіміотерапія та інше). Медикаментозна терапія не входить в перелік медикаментів, котрі закуповуються за централізованим бюджетом, тому її призначення також узгоджується із фінансовою спроможністю пацієнтів. За можливості пацієнти включаються в клінічні дослідження з сучасними схемами терапії.

Додатково уповноважений орган з державної ОМТ провів аналіз ринку за даними інформаційно-аналітичної системи дослідження госпітального та аптечного сегменту фармацевтичного ринку «Farmexplorer» та встановлено, що в Україні за 2018-2020 рр. обсяг продажів в абсолютній кількості упаковок ЛЗ ланреотид є більшим, ніж октреотиду.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ланреотид, що надана в досьє

В досьє зазначено, що відсутні опубліковані прямі порівняльні дослідження клінічної ефективності та безпеки ланреотиду порівняно з октреотидом за заявленим показанням. Для подальшого аналізу порівняльної ефективності, безпеки ланреотиду порівняно з октреотидом було обрано клінічні випробування CLARINET та PROMID.

Метою рандомізованого, подвійно-засліпленого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового фази III дослідження CLARINET (публікація *Caplin M. et al., 2014*)² було вивчення антипроліферативних ефектів ланреотиду, аналогу соматостатину тривалої дії, який вводили 120 мг кожні 28 днів, у більш ніж 200 пацієнтів з нефункціонуючими, позитивно реагуючими на рецептори соматостатину, ентеропанкреатичними нейроендокринними пухлинами з індексом Ki-67 менше 10%.

Метою рандомізованого, подвійно-засліпленого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового фази III дослідження PROMID (публікація *Rinke A. et al., 2009*)³ було продемонструвати, що октреотид LAR збільшує час до прогресування пухлини та

²Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

³Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24. PMID: 19704057.

довгострокову виживаність у пацієнтів з метастатичними НЕП, походженням з середньої кишки.

За результатами досліджень CLARINET та PROMID ланреотид та октреотид були схвалені для лікування НЕП відповідно. Оскільки по кожному лікарському засобу проведено плацебо контрольовані порівняння, заявником було проведено порівняльний аналіз з використанням методу середньозваженого плацебо на основі опублікованих результатів досліджень CLARINET (публікація *Caplin M. et al., 2014⁴*) та PROMID (публікація *Rinke A. et al., 2009⁵*).

В досьє зазначено, що сприятливий вплив ланреотиду на зниження ризику прогресування або смерті був постійним, незалежно від локалізації первинної пухлини, печінкового пухлинного навантаження, попередньої хіміотерапії, вихідного значення індексу Ki67, ступеня диференціювання пухлини або ж інших попередньо визначених характеристик. Клінічно значущий позитивний ефект від лікування лікарським засобом ланреотид спостерігався у пацієнтів із пухлинами підшлункової залози, середньої кишки або іншого/невідомого походження, як у загальній популяції дослідження. Із плацебо на не замаскований ланреотид у розширеному дослідженні перейшли 45,6% (47 з 103) пацієнтів.

За даними заявника неоднорідність у когортах у дослідженнях PROMID та CLARINET враховані в аналізі чутливості. Оскільки в дослідженнях PROMID були включені пацієнти з проліферативним індексом Ki-67 < 2% (97,6% в групі лікування та 93% в групі плацебо), а в дослідженнях CLARINET - пацієнти з проліферативним індексом Ki-67 < 10% (з більш інтенсивним прогресуванням захворювання), в досьє проведено об'єднання групи плацебо з отриманням штучної когорти в 146 пацієнтів, в якій % пацієнтів з Ki-67 < 10% становив $(29+3)/(103+43) = 21,9\%$. За відсутності інших доступних даних в дослідженні у досьє було зроблено припущення, що октреотид буде не менш ефективним при лікуванні пацієнтів з Ki-67 < 10%, ніж його спостережна ефективність при лікуванні пацієнтів з Ki-67 < 2% в дослідженні PROMID (песимістичний неупереджений сценарій для ланреотиду). Показники виживаності (PFS, OS) представлені у вигляді відповідних графіків із зазначенням того, що медіану не було визначено при реальному спостереженні. Теоретичні медіанні значення показників виживаності (PFS, OS) визначались на основі проведеного моделювання.

В досьє зазначені побічні реакції з інструкції для медичного застосування: під час проведення клінічних досліджень було зафіксовано побічні реакції у пацієнтів, що хворіють на акромегалію та НЕП. Профіль побічних реакцій аналогічний для всіх показань. Найбільш частими побічними реакціями після лікування ланреотидом є порушення з боку шлунково-кишкового тракту (найчастіше діарея, біль у животі, зазвичай легкі або помірні та тимчасового характеру), жовчнокам'яна хвороба (найчастіше безсимптомна) та реакції в місці введення (біль, вузлики, затвердіння). Профіль побічних реакцій аналогічний для всіх показань. Також в досьє включена таблиця з описом побічних реакцій соматуліну (CLARINET).

PROMID - рандомізоване, подвійно-засліплене, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження фази III. 85 пацієнтів були рандомізовані до груп лікування октреотидом ЛАР 30 мг кожні 4 тижні (n = 42) або плацебо (n = 43) протягом 18 місяців або до прогресування пухлини, або до смерті. Основними критеріями включення були: відсутність попереднього курсу лікування, гістологічно підтверджений діагноз, локальні неоперабельні або метастатичні добре диференційовані пухлини; функціонально активні або неактивні нейроендокринні пухлини/карциноми; локалізація первинної пухлини у середній кишці (тонка

⁴Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

⁵Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24. PMID: 19704057.

кишка, апендикс, сліпа кишка та висхідний відділ ободової кишки) або із невідомою локалізацією первинної пухлини, що була віднесена до середньої кишки, якщо первинна локалізація у підшлунковій залозі, грудній клітці або іншому місці була виключена.

Первинна кінцева точка - час до прогресування пухлини або смерті через пухлину (TTP).

Результати. Аналіз в групі *intent-to-treat* показав 26 випадків прогресування або летальних випадків, пов'язаних з пухлинами, що спостерігалися в групі октреотиду проти 41 випадку в групі плацебо (HR=0,32; 95 % CI: 0,19 – 0,55; p=0,000015).

Медіана часу до прогресування пухлини становила 14,3 місяця (95 % CI: 11,0 – 28,8) у групі октреотиду та 6 місяців (95 % CI: 3,7 – 9,4) у групі плацебо.

При аналізі *per-protocol*, в групах октреотид і плацебо спостерігалось відповідно 19 та 38 випадків прогресування пухлини або смерті внаслідок пухлини (HR=0,24; 95% CI: 0,13 – 0,45; p-значення = 0,0000036). Ефект лікування був подібним у пацієнтів з функціонально активними (HR = 0,23; 95% CI, 0,09-0,57) та неактивними пухлинами (HR= 0,25; 95% CI, 0,10-0,59). Через 6 місяців лікування стабілізація захворювання спостерігалось у 66,7% пацієнтів у групі октреотиду і 37,2% пацієнтів у групі плацебо. Сім і дев'ять смертей були в групах октреотиду і плацебо відповідно. HR для OS становить 0,81 (95% CI, 0,30 до 2,18, p = 0.77).

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка клінічного розділу досьє, за результатами якої встановлено наступне.

1. В досьє не представлені результати клінічної ефективності заявленого ЛЗ в дослідженні CLARINET.
2. Результати аналізу безпеки октреотиду в клінічному розділі досьє відсутні.
3. Клінічні дослідження CLARINET та PROMID мають клінічну, методологічну гетерогенність щодо проведення непрямого порівняння ланреотиду та октреотиду (включені пацієнти мають відмінності щодо первинної локалізації пухлини, щодо ступеню диференціювання Ki67, статусу перебігу захворювання включених пацієнтів, щодо критеріїв оцінки прогресування захворювання, первинних кінцевих точок). У відповідь на звернення уповноваженого органа з державної ОМТ щодо неоднорідності когорт у дослідженнях CLARINET та PROMID, заявник зазначає про проведений аналіз чутливості. Проте аналіз чутливості, про який зазначено заявником, не відповідає методологічним підходам. Відповідно до "Посібника Кокрейна для систематичних оглядів втручань" (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021)⁶ аналіз чутливості відсутній серед стратегій вирішення проблеми неоднорідності між дослідженнями⁷.
4. Відповідно до настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 №593 (далі - Настанова), при проведенні непрямого порівняння необхідно зазначати відмінності у популяціях пацієнтів, фармакотерапії, методології порівняння, методології випробувань, результатах порівняння результатів, обмеженнях клінічного дослідження шляхом порівняння обмежень у методології та застосування результатів на практиці, інформації про будь-які інші переваги та недоліки, крім клінічних результатів та побічних реакцій, заявленого ЛЗ та ЛЗ порівняння. В досьє відсутні оцінка порівнюваних параметрів груп плацебо та груп досліджуваних ЛЗ, результатів і їх статистична оцінка, висновок про співставність основних груп досліджень PROMID і CLARINET.
5. Критерії включення пацієнтів у дослідження CLARINET мають відмінності від критеріїв включення пацієнтів у дослідження PROMID щодо первинної локалізації

⁶Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

⁷<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10>

пухлини. У досьє заявлена популяція - це пацієнти з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, але в дослідженні PROMID, де вивчалась ефективність та безпека октреотиду, який є компаратором у досьє, розглядається популяція з НЕП 1-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 2%) походженням з середньої кишки.

6. Крім того, одним з критеріїв включення у дослідженні PROMID була наявність у пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту ступеню диференціювання $Ki67 \leq 2\%$ (1-й ступінь), а у дослідженні CLARINET - $Ki67 < 10\%$ (1,2-ий ступені). Також, у дослідженні PROMID не зазначено статус перебігу захворювання включених пацієнтів, тоді як у дослідженні CLARINET – 96% пацієнтів перебували у стабільному стані.

7. Оцінка прогресування захворювання оцінювалась за різними критеріями (у дослідженні PROMID - критерії BOO3 (“World Health Organization”), у дослідженні CLARINET - критерії RECIST (“Response Evaluation Criteria in Solid Tumors”).

8. Первинні кінцеві точки досліджень CLARINET та PROMID були різними (у дослідженні CLARINET - це Progression-free survival, PFS, яка визначалась як час до прогресування або смерті після першого введення досліджуваного ЛЗ; у дослідженні PROMID - це Time to tumor progression, TTP, яка визначалась як час від рандомізації пацієнта до першого епізоду прогресування захворювання або смерті через пухлину).

9. У дослідженні CLARINET загальна виживаність (Overall survival, OS) визначалась як час від моменту рандомізації до смерті від будь-якої причини, тоді як у дослідженні PROMID виживаність розраховувалась як час від моменту рандомізації до смерті через пухлину (tumor-related death).

10. Необхідно звернути увагу при оцінці OS, що у дослідженні PROMID після закінчення лікування пацієнти (33 з 43) групи плацебо починали отримувати досліджуваній лікарський засіб (октреотид), більшість пацієнтів (25 з 42) групи октреотиду продовжували прийом октреотиду, деякі пацієнти обох груп отримували хіміоемболізацію печінки, радіолігандову терапію та хіміотерапію. У даному дослідженні параметр загальна виживаність (OS) представлений оцінкою відносного ризику HR.

11. У дослідженні CLARINET після прогресування пацієнти групи плацебо починали терапію ланреотидом, терапія після прогресування досліджуваної групи не вказана у публікації. У даному дослідженні параметр загальна виживаність (OS) представлений оцінкою відношення шансів OR.

Під час фахової експертизи досьє ЛЗ ланреотид уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості публікацій за допомогою листа оцінки SIGN, за результатами якої встановлено, що клінічні дослідження CLARINET (публікація Carlin ME., 2014) та PROMID (публікація Rinke A., 2009) мають високу методологічну якість.

CLARINET (NCT00353496)⁸ - 96-тижневе рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження III фази фіксованої тривалості із застосуванням ЛЗ ланреотид пацієнтам із НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози для оцінювання антипроліферативної дії ланреотиду. Пацієнти були рандомізовані 1:1 для отримання ланреотиду 120 мг кожні 28 днів (n=101) або ж плацебо (n=103). Рандомізація була стратифікована за попередньою терапією та наявністю/відсутністю прогресування на вихідному рівні за оцінкою RECIST 1.0 (критерії оцінювання відповіді при солідних пухлинах) протягом скринінгової фази тривалістю 3–6 місяців. Пацієнти страждали на неоперабельні метастатичні та/або місцевопоширені захворювання з гістологічно підтвердженими добре

⁸<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00353496>

або помірно диференційованими пухлинами з первинною локалізацією у підшлунковій залозі (44,6% пацієнтів), середній кишці (35,8% пацієнтів), задній кишці (6,9%) або ж із іншою/невідомою первинною локалізацією (12,7%). 68% пацієнтів із НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози мали пухлини 1-го ступеня диференціювання (G1), що визначалися за індексом проліферації Ki67 $\leq 2\%$ (50,5% від загальної популяції пацієнтів) або ж мітотичним індексом < 2 мітози/10 у полі зору (18,5% від загальної популяції пацієнтів), а 30% пацієнтів із НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози мали пухлини в нижньому діапазоні 2-го ступеня (G2), що визначалися за індексом Ki67 $> 2\% - \leq 10\%$. У 1% пацієнтів відомості про ступінь були недоступні. З дослідження були виключені пацієнти з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози ступеня G2 із вищим індексом проліферації клітин (Ki 67 $> 10\% - \leq 20\%$) і нейроендокринними карциномами шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози ступеня G3 (індекс Ki 67 $> 20\%$). Загалом, 52,5% пацієнтів мали печінкове пухлинне навантаження $\leq 10\%$, 14,5% мали печінкову пухлинну масу > 10 , а $\leq 25\%$ і 33% мали печінкову пухлинну масу $> 25\%$.

Ланреотид порівняно з плацебо показав значне подовження PFS (медіана PFS не досягнута в групі ланреотид vs 18,0 місяців в групі плацебо, $p < 0,001$; HR = 0,47; 95% CI, (0,30; 0,73), $p < 0,001$).

Статистично значущу перевагу ланреотиду виявлено тільки при локалізації в області середньої кишки HR = 0,35 (0,16-0,80). При інших локалізаціях статистично значущої переваги не виявлено (оцінка тільки по довірчій інтервалом без вказаної статистичної значущості p).

Кількість пацієнтів без прогресування до 48 тижнів при порівнянні ланреотиду і плацебо показує істотну перевагу ланреотиду, відношення шансів OR = 2,11 (1,19 - 3,76) $p < 0,05$; кількість пацієнтів без прогресування до 96 тижнів OR = 3,27 (1,81- 5,93).

Медіана часу до прогресування пухлини (ланреотид проти плацебо) - OR = 18,0 (12,1 - 24,0), для ланреотид медіана не досягнута за період спостереження ($p < 0,001$).

Серед пацієнтів групи ланреотид зафіксовано 19 смертей (з 101 пацієнта), з групи плацебо - 17 смертей (з 103 пацієнтів). При порівнянні кривих виживаності за допомогою log-rank test статистично достовірної різниці між групами лікування щодо параметру загальна виживаність (Overall survival, OS) не спостерігалась ($p = 0,88$).

Відсутні відмінності між результатами опитувальника щодо оцінки якості життя EORTC QLQ-C30 Глобальний статус здоров'я у пацієнтів групи ланреотид порівняно з групою плацебо.

Під час фахової експертизи досьє ЛЗ ланреотид уповноваженим органом з державної ОМТ знайдені результати розширеного дослідження CLARINET-OLE (Carlin ME., 2021)⁹, в якому всі пацієнти отримували ланреотид у дозі 120 мг кожні 28 днів. В цілому 89 пацієнтів брали участь у CLARINET-OLE (із групи ланреотид $n = 42$; із групи плацебо, $n = 47$). В цілому, 26 пацієнтів завершили CLARINET-OLE (були живі і не мали прогресування хвороби після завершення CLARINET-OLE). Максимальна тривалість дослідження становила 8,6 років. Медіана застосування ланреотиду у пацієнтів, які отримували ланреотид у дослідженні CLARINET та CLARINET-OLE (група LAN-LAN), становила 59,0 (26,0–102,3) місяців. Медіана (95% CI) PFS у пацієнтів становила 38,5 (30,9; 59,40) місяців.

Щодо результатів аналізу безпеки за даними публікації Carlin ME., 2014 в дослідженні CLARINET подібна частка осіб у двох групах мала побічні реакції (ПР) (88% у групі ланреотиду та 90% у групі плацебо). Більшість із цих осіб мали ПР легкого ступеню (17% у кожній групі) або помірного (44% у групі ланреотиду та 43% у групі плацебо). Половина учасників у групі ланреотиду мали ПР, пов'язані з досліджуванним ЛЗ (проти 28% у групі плацебо), найчастіше це була діарея (26% проти 9%). Вивчені ПР, пов'язані з досліджуванним

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881960/>

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Кі67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 13.10.2021

лікуванням, включали гіперглікемію (у 5 учасників, які отримували ланреотид, порівняно з жодним із групи плацебо).

За даними публікації Carlin ME., 2021 в дослідженні CLARINET-OLE загальна частота виникнення ПР та пов'язаних з лікуванням ПР була нижчою у розширеному дослідженні CLARINET-OLE, ніж у основному дослідженні CLARINET. На основі об'єднаних даних основного дослідження CLARINET та CLARINET-OLE, найпоширенішими ПР були діарея та біль у животі, частота цих ПР була нижчою в CLARINET-OLE.

За результатами аналізу безпеки клінічного дослідження **PROMID (NCT00171873)**¹⁰ під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ, знайдено такі дані: смертей, пов'язаних з лікуванням, не було; серйозні ПР спостерігалися у 11 осіб в групі октреотиду та у 10 осіб групи плацебо. Найчастіші ПР - симптоми зі сторони шлунково-кишкової системи (6 в групі октреотиду та 8 у групі плацебо), системи кровотворення (група октреотиду - 5; група плацебо - 1) та загальний стан здоров'я (втома) та гарячка (в групі октреотиду - 8; в групі плацебо 2). Припинення лікування внаслідок ПР було в 5 випадках групи октреотиду та жодного в групі плацебо. ПР за класифікацією BOO3 2-4 ступеня, незалежно від причинного зв'язку з лікуванням, частіше спостерігалися в групі октреотиду і включали діарею та метеоризм.

Під час фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ знайдені також результати довготривалого дослідження октреотиду **PROMID (Rinke A. et al., 2017)**¹¹. Середня тривалість лікування октреотидом LAR від рандомізації до останньої оцінки становила 70,5 місяців (1,2-140,2) у групі октреотиду та 53,1 місяць (0,1-127) від початку застосування октреотиду LAR через прогресування у групі плацебо до останньої оцінки. Середній час між рандомізацією та першою ін'єкцією октреотиду у 38 пацієнтів групи плацебо становив 9,2 місяці (діапазон 2-82). Медіана OS після рандомізації для всіх 85 пацієнтів становила 84,7 місяця у групі октреотиду та 83,7 місяці у плацебо (HR = 0,83 (95% CI: 0,47-1,46); p = 0,51). Розраховані 5- та 10-річні показники виживаності від дати рандомізації становили 66,5 та 45,3% відповідно.

Відповідно до інформації у досьє та результатів додаткового пошуку уповноваженим органом з державної ОМТ знайдено наявні третинні джерела доказових даних щодо ведення пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Кі67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах:

- **Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN). Нейроендокринні та пухлини надниркових залоз (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine and adrenal tumor version 3.2021)**¹²

В разі локально-регіонарного прогресуючого захворювання та/або віддалених метастазів НЕП шлунково-кишкового тракту (1-го, 2-го ступеня диференціювання) та підшлункової залози рекомендований як ланреотид, так і октреотид.

Достовірність доказів щодо лікування локально-регіональної прогресуючої нейроендокринної пухлини підшлункової залози (добре диференційована ступінь -1,2) та/або віддалених метастазів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Рівні доказів локально-регіональної прогресуючої нейроендокринної пухлини підшлункової залози (добре диференційована ступінь -1,2) та/або віддалених метастазів

¹⁰<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00171873?term=octreotide+neuroendocrine+tumor&draw=2&rank=4&view=results>

¹¹Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival (Rinke A., 2016) // Neuroendocrinology 2017; 104:26-32 <https://doi.org/10.1159/000443612>

¹²https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

Параметри	Ланреотид	Октреотид
Ефективність	рівень 3 з 5 (moderately effective)	рівень 3 з 5 (moderately effective)
Безпека	рівень 4 з 5 (mildly toxic)	рівень 4 з 5 (mildly toxic)
Якість доказів	рівень 4 з 5 (good quality)	рівень 3 з 5 (average quality)
Послідовність доказів (Consistency of evidence)	рівень 4 з 5 (mainly consistent)	рівень 3 з 5 (may be consistent)
Доступність (Affordability of regimen/agent)	рівень 2 з 5 (expensive)	рівень 2 з 5 (expensive)

- **Консенсусні рекомендації Північноамериканського нейроендокринного пухлинного товариства з нагляду та медичного лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози (The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus, Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, 2020)¹³**

Аналоги соматостатину як антипроліферативні засоби у пацієнтів з добре диференційованими НЕП вивчалися у дослідженнях фази III PROMID (октреотиду тривалої дії (LAR) 30 мг покращує показник часу до прогресії порівняно з плацебо), у дослідженні III фази CLARINET (ланреотид продемонстрував клінічно та статистично значуще покращення PFS порівняно з плацебо у більш гетерогенній популяції пацієнтів з гастроентеропанкреатичними нейроендокринними пухлинами).

Щодо вибору між октреотидом LAR або ланреотидом, в керівництві зазначено наступне: в даний час у продажі є 2 аналоги соматостатину тривалої дії: октреотид LAR та ланреотид. Октреотид LAR вводять кожні 4 тижні у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції, тоді як ланреотид вводять за тією ж схемою, але у вигляді підшкірної ін'єкції. Обидва лікарські засоби мають подібні профілі зв'язування підтипу рецептора соматостатину, з особливою спорідненістю до рецептора соматостатину підтипу 2. Обидва показали докази антисекреторних та антипроліферативних ефектів у клінічних випробуваннях. Дійсно, коефіцієнт небезпеки для часу до прогресування у дослідженні PROMID (0,35) був подібний до коефіцієнта небезпеки для PFS у підгрупі НЕП середньої кишки у дослідженні CLARINET. Октреотид рекомендований FDA для пом'якшення карциноїдного синдрому, тоді як ланреотид схвалений для контролю росту пухлин. На запитання, чи можна застосовувати ці два препарати як взаємозамінні, чи їх слід призначати відповідно до затверджених показань (октреотид для контролю синдрому та ланреотид для контролю росту пухлини), приблизно половина експертів вибрала перший, а половина - другий. Тому автори керівництва зробили висновок, що не можна дати остаточних тверджень щодо вибору між октреотидом LAR та ланреотидом для пацієнтів із НЕП походженням з середньої кишки, незалежно від наявності карциноїдного синдрому.

- **Консенсусні настанови щодо стандартів догляду за нейроендокринними новоутвореннями: системна терапія - біотерапія та нові таргетні агенти Європейського товариства з вивчення нейроендокринних пухлин (ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors. ENETS 2017 Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents, 2017)¹⁴**

Системна терапія, призначена для ведення пацієнтів з НЕП, включає аналоги соматостатину (SSA), інтерферон (ІФН) - α , так звана біотерапія, та нові таргетні агенти, такі

¹³<https://nanets.net/net-guidelines-library>

¹⁴<https://www.enets.org/guidelines.html>

як еверолімус та сунітиніб. Інші таргетні агенти (наприклад, бевацизумаб, акситиніб або пазопаніб) залишаються наразі у процесі вивчення (очікують подальшої валідації у дослідженнях фази III та подальшої реєстрації на ринку) і не підпадають під дію цих рекомендацій. Аналоги соматостатину (SSAs) показані для лікування симптомів, пов'язаних з гіперсекрецією пептидів у функціонально активних НЕП, це включає окремі клінічні синдроми, такі як карциноїдний синдром. Крім того, показано, що SSA інгібують ріст пухлини. У цьому відношенні октреотид LAR зареєстрований для лікування НЕП середньої кишки та НЕП невідомого походження, а ланреотид зареєстрований для лікування НЕП походженням з кишківника, підшлункової залози (рНЕП) та НЕП невідомого походження. Оптимальні антипроліферативні дози не досліджувалися; однак, виходячи з плацебо-контрольованих досліджень фази III, рекомендується застосування октреотиду LAR 30 мг/місяць та ланреотиду 120 мг/місяць відповідно. Хоча для контролю гормональних симптомів можуть використовуватися менші дози, антипроліферативний ефект при застосуванні саме цих доз робить ці дози кращими, також вони зазвичай добре переносяться; у дослідженнях III фази про припинення лікування у зв'язку з виникненням побічних реакцій повідомлялося лише у 1% пацієнтів з ентеропанкреатичними НЕП, що отримували ланреотид та у 12% пацієнтів із НЕП середньої кишки, що отримували октреотид LAR. Найпоширеніші побічні реакції - шлунково-кишкові розлади, включаючи дискомфорт у животі або біль, нудоту, метеоризм та діарею. Загалом, ці побічні реакції зникають протягом 2-3 тижнів після лікування.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁵:

- відсутні клінічні протоколи та настанови щодо ведення пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози;
- ланреотид включений до 13 випуску Державного формуляра лікарських засобів (затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792), в тому числі, за заявленням в досє показанням.
- локальний протокол Національного інституту раку “Клінічні рекомендації діагностики та лікування метастатичних нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту”¹⁶ розглядає варіанти лікування на основі рекомендацій консенсусу Європейського товариства з вивчення нейроендокринних пухлин (ENETS) за 2016 р.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Згідно моделі заявника значення інкрементального коефіцієнта ефективності витрат (ICER) при застосуванні ланреотиду для лікування НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах становить 1 214 516,62 грн/QALY при порівнянні з лікарським засобом октреотид.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є неефективними, оскільки значення коефіцієнта ефективності витрат ICER перевищує показник 3 ВВП на душу населення, що становить 301 405,92 грн для України та є порогом готовності платити для України. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2020 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 22.03.2021¹⁷.

Показник ICER розраховувався заявником на основі оптово-відпускної ціни на ланреотид, задекларованої наказом МОЗ України від 18.03.2019 № 601, що становить 32

¹⁵https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹⁶<https://unci.org.ua/standarty-diagnostyky-ta-likuvannya/>

¹⁷<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 13.10.2021

951,94 грн за шприц, що містить 120 мг ланреотиду. Заявник зазначив, що готовий надати знижку на ланреотид та укласти договір керованого доступу.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Дані заявника щодо ефективності витрат

Ефективність витрат була оцінена із застосуванням методу витрати-корисність (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування ланреотиду.

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з місячними циклами та часовим горизонтом у 5 років. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 3 стани здоров'я: без прогресування, прогресування захворювання та смерть. В модель включено лише прямі медичні витрати. За даними заявника непрямі витрати (витрати, пов'язані з неможливістю особи в період захворювання бути корисним суспільству, брати участь у виробничому процесі) не враховувалися, оскільки досліджуваною популяцією є особи пенсійного віку.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати фармакоекономічного аналізу ланреотиду за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> ланреотид <i>Компаратор:</i> октреотид</p> <p>За даними заявника оскільки порівнювані медичні технології мають різну терапевтичну ефективність, а одиницею виміру ефективності є якість життя пов'язана із здоров'ям (корисність), для оцінки ефективності витрат був використаний метод "витрати-корисність" (cost-utility analysis).</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози, які раніше не отримували лікування.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання 5 років з огляду на характер захворювання та оціночну виживаність пацієнтів та враховуючи що початковий середній вік пацієнтів становив 62 роки в дослідженнях CLARINET та PROMID.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Caplin et al. 2014 (дослідження CLARINET)¹⁸ 2. Rinke et al. 2009 (дослідження PROMID)¹⁹

¹⁸Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

¹⁹Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect

		<p>Дані щодо корисності:</p> <p>1. Meng et al. 2017²⁰ корисність стану без прогресування – 0,776; корисність стану з прогресуванням захворювання – 0,726.</p> <p>1. Swinburn P et al. 2012²¹ <ul style="list-style-type: none"> • корисність стану без прогресування – 0,77; • корисність стану з прогресуванням захворювання – 0,61. </p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 5-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,78 QALY для ланреотиду; • 2,10 QALY для октреотиду. <p>Застосування інтервенції забезпечує додаткові 0,68 QALY для дорослих пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Витрати на застосування лікарського засобу ланреотид; • Витрати на застосування лікарського засобу октреотид; • Витрати на лікування побічних реакцій ланреотиду. <p>Витрати на ланреотид та октреотид розраховано заявником на підставі оптово-відпускних цін:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ланреотид (розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, 120 мг/шприц по 1 попередньо наповненому шприці) - 32 951,94 грн відповідно до наказу МОЗ України від 18.03.2019 №601; • октреотид (порошок для суспензії для ін'єкцій по 30 мг; 1 флакон з порошком у вигляді мікросфер у комплекті з розчинником) - 21 196,99 грн відповідно до наказу МОЗ України від 12.07.2019 №1605. <p>Витрати за результатами моделювання: Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%: 1 604 453,98 грн. Сумарні витрати на компаратор октреотид на горизонт моделювання із дисконтуванням: 777 737,11 грн. Різниця витрат: 826 716,87 грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний коефіцієнт ефективності витрат ICER: 1 214 516,62 грн/QALY при порівнянні з лікарським засобом октреотид.</p>

of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24. PMID: 19704057.

²⁰Meng, Y., McCarthy, G., Berthon, A. et al. Patient-reported health state utilities in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours – an analysis based on the CLARINET study. Health Qual Life Outcomes 15, 131 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0711-z>

²¹Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. J Med Econ. 2012;15(4):681-7. doi: 10.3111/13696998.2012.670175. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22364284.

		<p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості ключових параметрів зі зміною значень вхідних параметрів на +/-30%. Результат ICER був найбільш чутливими до вартості курсу лікування ланреотидом та октреотидом.</p> <p>При проведенні однофакторного аналізу чутливості варіація показника ICER відбувається в межах від 510 674,75 грн/QALY до 1 918 358,49 грн/QALY.</p> <p>Заявник дійшов висновку, що показовим є те, що при зменшенні вартості одиниці лікарської форми ланреотиду на 30% показник ICER зменшиться до 510 674,75 грн на QALY, що може бути предметом переговорів щодо укладення договору керованого доступу.</p>
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заявником зазначено, що дані щодо побічних реакцій під час лікування октреотидом відсутні. Відповідно було зроблено припущення, що витрати на лікування побічних реакцій на октреотид відсутні (песимістичний неупереджений сценарій для ланреотиду). 2. У модель фармакоекономічного аналізу не було включено витрати на моніторинг стану хворих, що отримують лікування октреотидом і ланреотидом, як передбачено відповідними інструкціями для медичного застосування. Заявником це обґрунтовано тим, що включати витрати на моніторинг стану хворого під час лікування не є доцільним, оскільки вони є однаковими для порівнюваних інтервенцій²².

Отже, за розрахунками заявника ланреотид забезпечує додаткові 0,68 QALY порівняно з октреотидом. При лікуванні ланреотидом додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають 1 214 516,62 грн порівняно з октреотидом.

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

1. Оскільки прямі порівняльні клінічні дослідження ланреотиду та октреотиду відсутні, в основу моделі аналізу ефективності витрат заявником було покладено непряме порівняння зазначених інтервенцій через плацебо із використанням клінічних досліджень CLARINET та PROMID. Варто підкреслити, що суттєвим обмеженням даного підходу є клінічна та статистична неоднорідності вищезазначених досліджень.
2. Заявником в якості компаратора було обрано октреотид. Октреотид не включено в переліки лікарських засобів, які закуповуються за державний коштів, для лікування НЕП. За даними бази даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України "Pharmxplore" за 2016-2020 роки обсяг продажів в абсолютній кількості упаковок ланреотиду є більшим за обсяг продажів октреотиду. Отже, заявлений лікарський засіб є більш призначуваною медикаментозною терапією, ніж октреотид.
3. Показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були розраховані заявником як середнє значення з досліджень Meng et al. 2017 та Swinburn et al. 2012. Варто зауважити, що в публікації Swinburn et al. 2012 показники корисності для клінічних станів без прогресування та прогресування поширених НЕП були розраховані за

²²Ayyagari R, Neary M, Li S, Rokito A, Yang H, Xie J, Benson AB 3rd. Comparing the Cost of Treatment with Octreotide Long-Acting Release versus Lanreotide in Patients with Metastatic Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. Am Health Drug Benefits. 2017 Nov;10(8):408-415. PMID: 29263774; PMCID: PMC5726060.

допомогою опитування 100 учасників з Великобританії з використанням методу “рівноцінного обміну” (time trade-off). Клінічний статус учасників опитування не був зазначений. В той час як в публікації Meng et al. 2017 було зібрано дані 204 пацієнтів дослідження CLARINET, яким призначався ланреотид, за методологією EQ-5D. Враховуючи методологічну гетерогенність підходів до отримання зазначених показників корисності, для розрахунку QALY методологічно не коректно використовувати їх усереднене значення. Заявником було зроблено припущення, що якість життя пацієнтів, що пов'язана із здоров'ям (показник корисності) при застосуванні ланреотиду є такою самою, як і для октреотиду, що було використано для розрахунку QALY. Зазначаємо, що у якості вхідних даних доцільно використовувати показники корисності окремо для кожної інтервенції.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори мають вплив на достовірність вибору методу фармакоеконімічного аналізу та відповідно розрахованого заявником інкрементального коефіцієнту ефективності витрат (ICER).

Дані заявника щодо аналізу впливу на бюджет

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету ланреотиду порівняно з октреотидом на підставі недисконтованих прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова, із врахуванням витрат на лікування побічних витрат ланреотиду та припущенням заявника про відсутність таких витрат при застосуванні октреотиду (песимістичний неупереджений сценарій для ланреотиду). Когорта пацієнтів є сталою без врахування нових випадків захворювання та смертності пацієнтів протягом 5 років.

Базовий сценарій передбачає, що вся цільова популяція пацієнтів отримує стандартну терапію (октреотид). Новий сценарій включає витрати на перехід пацієнтів із октреотиду на ланреотид. Заявником було зроблено припущення про поступовий перехід з октреотиду на ланреотид протягом наступних 5 років, збільшуючи частку пацієнтів групи ланреотиду на 20% кожен рік.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, надано в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Цільова популяція (базовий сценарій)	300	300	300	300	300
Цільова популяція (новий сценарій)	300	300	300	300	300
Кількість пацієнтів - базовий сценарій (октреотид)	300	300	300	300	300
Кількість пацієнтів - базовий сценарій (ланреотид)	0	0	0	0	0
Кількість пацієнтів - новий сценарій (октреотид)	240	180	120	60	0
Кількість пацієнтів - новий сценарій (ланреотид)	60	120	180	240	300
Частка пацієнтів (ланреотид)	20%	40%	60%	80%	100%

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 13.10.2021

Загальні витрати (базовий сценарій), грн	78 223 494	78 223 494	78 223 494	78 223 494	78 223 494
Загальні витрати (новий сценарій), грн	87 728 582	97 233 669	106 738 756	116 243 844	125 748 931
Додатковий вплив на бюджет, грн	9 505 087	19 010 174	28 515 262	38 020 349	47 525 437

Отже, відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що впровадження ланреотиду матиме додатковий вплив на бюджет порівняно з потенційним впливом на бюджет октреотиду. Додатковий вплив на бюджет при впровадженні нової інтервенції у перший та другий рік (перехід із октреотиду на ланреотид на 40%) буде незначним, оскільки не перевищитиме 22 млн. грн, у наступні три роки протягом подальшого повного переходу на нову інтервенцію - середнім та буде знаходитись в діапазоні від 37 до 80 млн. грн.

Сукупні витрати на лікування 300 пацієнтів за п'ять років октреотидом («базовий сценарій») складають 391 117 473,2, при додаванні заявленого лікарського засобу ланреотид («новий сценарій») - 533 693 784,8 грн. Можливий перехід на застосування лікарського засобу ланреотид потребує додаткових витрат у розмірі 142 576 311,6 грн протягом п'яти років для лікування заявленої когорти пацієнтів.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають найбільший вплив на результат аналізу впливу на бюджет:

Основним обмеженням заявника є невизначеність щодо розміру цільової популяції. У зв'язку з відсутністю офіційних даних медичної статистики щодо поширеності та захворюваності на НЕП, заявником було розраховано вплив на бюджет на підставі неопублікованих даних Національного інституту раку станом на 2021 рік щодо кількості пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, що складає 300 пацієнтів. В аналізі чутливості була врахована можлива зміна популяції за наступні 5 років в межах приросту/спаду $\pm 30\%$ на рік.

Також потрібно врахувати, що клінічною особливістю НЕП є його латентний перебіг та повільне прогресування. Враховуючи це, при розрахунку кількості пацієнтів, що потребують призначення ланреотиду, було зроблено припущення, що всім пацієнтам було своєчасно поставлено діагноз НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах.

В аналізі впливу на бюджет заявником було зроблено припущення про поступовий перехід з октреотиду на ланреотид протягом наступних 5 років, збільшуючи частку пацієнтів групи ланреотиду на 20% кожен рік. Проте варто зауважити, що за даними бази даних експертно-аналітичного дослідження фармацевтичного ринку України "Pharmxplore" за 2016-2020 роки обсяг продажів в абсолютній кількості упаковок октреотиду є меншим за обсяг продажів ланреотиду, що не підтверджує застосування такого припущення заявником щодо переходу із октреотиду на ланреотид. Також потрібно взяти до уваги, що лікарські засоби для лікування НЕП не входять в перелік лікарських засобів, які закуповуються за державний кошт. Описані вище обмеження суттєво впливають на валідність отриманих результатів.

Враховуючи те, що октреотид не є найбільш поширеною практикою лікування нейроендокринних пухлин, а також те, що наразі відсутні закупівлі лікарських засобів для

лікування пацієнтів з НЕП за державний кошт, в аналізі впливу на бюджет рекомендовано застосувати сценарій експансії, тобто, за відсутності поточної практики лікування, повний перехід до нової медичної технології, яка передбачає лікування цільової популяції пацієнтів з НЕП.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Дані щодо переваг з клінічної ефективності та безпеки лікарського засобу ланреотид в досє надано некоректно.

Медикаментозне лікування пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту залежить від ступеня градації (G), індексу проліферації (Ki-67) та мітотичної активності. Так, при високодиференційованих НЕП із низьким Ki-67 застосовуються пролонговані октреотиди. Проте, за даними лікувально-профілактичних закладів призначення медикаментозної терапії узгоджується із фінансовою спроможністю пацієнтів, оскільки не закуповується оскільки не закуповується за державний кошт. Заявником в якості компаратора було обрано октреотид. За даними бази даних експертно-аналітичного дослідження госпітального та аптечного сегменту фармацевтичного ринку України “Pharmxplorer” за 2016-2020 роки обсяг продажів в абсолютній кількості упаковок ланреотиду є більшим за обсяг продажів октреотиду. Отже, заявлений лікарський засіб є більш призначуваною медикаментозною терапією.

Оскільки відсутні опубліковані прямі порівняльні клінічні дослідження ланреотиду та октреотиду, заявником було проведено непряме порівняння на основі опублікованих даних досліджень CLARINET та PROMID.

У відповідь на звернення уповноваженого органу з державної ОМТ щодо неоднорідності когорт у дослідженнях CLARINET та PROMID, заявник зазначає про проведений аналіз чутливості. Проте, в клінічному розділі досє не врахована клінічна гетерогенність, відсутня оцінка порівнюваних параметрів груп плацебо та груп ланреотиду та октреотиду досліджень CLARINET та PROMID, отриманих результатів і їх статистична оцінка.

Критерії включення пацієнтів у дослідження CLARINET мають відмінності від критеріїв включення пацієнтів у дослідження PROMID щодо первинної локалізації пухлини та ступеню диференціювання. У досє заявлена популяція – це пацієнти з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки. У дослідженні PROMID вивчалась ефективність та безпека октреотиду (компаратор у досє) при лікуванні пацієнтів з НЕП 1-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 2%) походженням із середньої кишки. У дослідженні CLARINET вивчалась ефективність та безпека ланреотиду при лікуванні пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, з Ki67<10% (1, 2-ий ступені).

Оцінка прогресування захворювання оцінювалась за різними критеріями (у дослідженні PROMID - критерії BOOЗ (“World Health Organization”), у дослідженні CLARINET - критерії RECIST (“Response Evaluation Criteria in Solid Tumors”).

Первинні кінцеві точки досліджень CLARINET та PROMID визначались різними методами (у дослідженні CLARINET - Progression-free survival, PFS; у дослідженні PROMID - Time to tumor progression, TTP).

У дослідженні CLARINET загальна виживаність (overall survival, OS) визначалась як час від моменту рандомізації до смерті від будь-якої причини, тоді як у дослідженні PROMID виживаність розраховувалась як час від моменту рандомізації до смерті через пухлину (tumor-related death). Необхідно звернути увагу при оцінці OS, що у дослідженні PROMID після його завершення пацієнти (33 з 43) групи плацебо починали отримувати досліджуваний лікарський

засіб (октреотид), більшість пацієнтів (25 з 42) групи октреотиду продовжували прийом октреотиду; деякі пацієнти обох груп отримували хіміоемболізацію печінки, радіолігандову терапію та хіміотерапію. У даному дослідженні параметр загальна виживаність (OS) представлений оцінкою відносного ризику (hazard ratio, HR). У дослідженні CLARINET після прогресування пацієнти групи плацебо починали терапію ланреотидом, терапія після прогресування досліджуваної групи не вказана у публікації. У даному дослідженні параметр загальна виживаність (OS) представлений оцінкою відношення шансів (odds ratio, OR).

Таким чином, клінічна та статистична неоднорідності клінічних досліджень, що були покладені заявником в основу непрямого порівняння, робить неможливим таке порівняння.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет не є достатньо коректним для підтвердження економічної доцільності порівнюваних інтервенцій. Описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори мають вплив на достовірність результатів фармакоеконічного аналізу, розрахованого заявником інкрементального коефіцієнту ефективності витрат (ICER) та результату аналізу впливу на бюджет.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), 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 ланреотид щодо можливості включення заявленого ЛЗ до номенклатур, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

Заявлені у досьє результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки лікарського засобу ланреотид, отримані заявником при непрямому порівнянні з октреотидом, надано некоректно. Непряме порівняння ланреотиду та октреотиду неможливо зробити у зв'язку з клінічною та статистичною неоднорідністю, дані щодо відмінностей в клінічній ефективності порівнюваних втручань обмежені для оцінки.

Клінічна ефективність ланреотиду у порівнянні з плацебо доведена у рандомізованому, подвійно сліпому, багатоцентровому дослідженні III фази CLARINET. Дане дослідження має високу методологічну якість, з урахуванням клінічних міркувань, оцінки застосованої методики і статистичної сили дослідження можна стверджувати, що загальний ефект є результатом досліджуваного втручання та результати цього дослідження можуть бути застосовані до цільової групи. Ланреотид порівняно з плацебо показав значне подовження PFS (медіана PFS не досягнута в групі ланреотид vs 18,0 місяців в групі плацебо, $p < 0,001$; HR=0,47; 95% CI, (0,30; 0,73), $p < 0,001$). Статистично значущу перевагу ланреотиду виявлено тільки при локалізації в області середньої кишки HR=0,35 (0,16-0,80). При інших локалізаціях статистично значущої переваги не виявлено (оцінка тільки по довірчим інтервалом без

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс К167 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 13.10.2021

вказаної статистичної значущості р). При порівнянні кривих виживаності за допомогою log-rank test статистично достовірної різниці між групами ланреотиду та плацебо щодо параметру загальна виживаність (overall survival, OS) не спостерігалась (**p=0,88**). Серед пацієнтів групи ланреотид зафіксовано 19 смертей (з 101 пацієнта), з групи плацебо - 17 смертей (з 103 пацієнтів). За результатами розширеного дослідження **CLARINET-OLE** (Caplin M E., 2021)²³, в якому всі пацієнти отримували ланреотид у дозі 120 мг кожні 28 днів, **медіана (95% CI) PFS у пацієнтів становила 38,5 (30,9; 59,40) місяців**.

За результатами експертизи лікарського засобу ланреотид встановлено обмеженість епідеміологічних даних щодо НЕП в Україні, що ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров'я; некоректне представлення результатів порівняльної клінічної ефективності і безпеки ланреотиду та октреотиду на основі непрямого порівняння, що не дозволяє зробити висновки про відмінності та/або переваги в клінічній ефективності, безпеці заявленого лікарського засобу ланреотид порівняно із лікарським засобом порівняння - октреотидом. Оскільки лікарські засоби аналоги соматостатину можуть давати потенційно подібний клінічний ефект, у міжнародних клінічних настановах є препаратами вибору однієї лінії, тому у разі прийняття рішення щодо забезпечення незадоволеної медичної потреби таких пацієнтів у лікуванні НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози доцільно актуалізувати дані щодо клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності у порівнянні з компаратором, обраним з перспективи державного платника.

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.

²³<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881960/>