



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 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 у висновку дані є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 01.11.2022.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 01.11.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ, розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення. Для глибокого підшкірного введення. 1 попередньо наповнений шприц містить ланреотид (у вигляді ланреотиду ацетату) 120 мг. Кожен готовий для використання попередньо наповнений шприц розміщений на пластиковому

¹<http://www.drlz.com.ua/>

лотку і упакований у багатошаровий пакетик та в картонну коробку. Коробка містить один попередньо наповнений шприц 0,5 мл та одну голку (1,2 мм×20 мм).

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

Виробник: ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК / IPSEN PHARMA BIOTECH.

Заявник: ІПСЕН ФАРМА, Франція.

2) торговельна назва лікарського засобу:

СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

ланреотид / lanreotide

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

діюча речовина: ланреотид; 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. Для глибокого підшкірного введення.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Початок лікування

Акромегалія

На початку лікування рекомендована доза становить 60–120 мг кожні 28 днів.

Наприклад:

- у пацієнтів, що раніше отримували лікування Соматуліном 30 мг (порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення (для внутрішньом'язових ін'єкцій)) кожні 14 днів, початкова доза Соматуліну Аутожелю повинна становити 60 мг кожні 28 днів;

- у пацієнтів, що раніше отримували лікування Соматуліном 30 мг (порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення (для внутрішньом'язових ін'єкцій)) кожні 10 днів, початкова доза Соматуліну Аутожелю повинна становити 90 мг кожні 28 днів;

- у пацієнтів, що раніше отримували лікування Соматуліном 30 мг (порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення (для внутрішньом'язових ін'єкцій)) кожні 7 днів, початкова доза Соматуліну Аутожелю повинна становити 120 мг кожні 28 днів.

Адаптація лікування

Необхідно окремо коригувати терапію для кожного пацієнта в спеціалізованому відділенні. Дозу підбирають індивідуально, залежно від реакції пацієнта, яку оцінюють шляхом контролю за рівнем гормону росту (далі-СТГ) та інсуліноподібного фактора росту (далі-ІФР-1) в плазмі, а також на підставі оцінки зміни клінічних симптомів.

Акромегалія

Рекомендується:

- зменшити дозу при нормалізації концентрацій (рівень СТГ < 1 нг/мл та нормалізація рівня ІФР-1 та/або зникнення клінічних симптомів);

- залишити дозу без змін, якщо рівень СТГ знаходиться у межах від 2,5 нг/мл до 1 нг/мл;

- підвищити дозу при рівні СТГ вище 2,5 нг/мл.

Пацієнтам, у яких на фоні лікування аналогами соматостатину був досягнутий ефективний контроль за захворюванням, можна призначити Соматулін Аутожель у дозі 120 мг кожні 42 або 56 днів.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні

СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ 120 мг

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

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

Механізм дії

Ланреотид є октапептидом, аналогом природного соматостатину. Подібно до природного соматостатину, ланреотид пригнічує ряд ендокринних, нейроендокринних, екзокринних та паракринних механізмів.

Фармакотерапевтична група: 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 акромегалії при підвищеному рівні циркулюючого гормону росту та інсуліноподібного фактора росту після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія.

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 та інсуліноподібного фактора росту 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

Акромегалія відноситься в Україні до переліку рідкісних захворювань згідно наказу МОЗ України від 27.10.2014 № 778². У концепції розвитку системи надання медичної допомоги громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затвердженій розпорядженням КМУ від 28 квітня 2021 року №377-р³, зазначено: на сьогодні джерелами для фінансування закупівлі лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є, як правило, державний та місцеві бюджети, міжнародні неурядові організації, неурядові організації інших держав, громадські об'єднання та благодійні організації, приватні спонсори.

Забезпечення хворих які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання лікарськими засобами здійснюється у відповідності до Постанови Кабінету Міністрів України від 31 березня 2015 р. №160⁴ «Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання».

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)

За даними зазначеними у досьє, акромегалія є нейроендокринним захворюванням, що викликане хронічною надмірною секрецією СТГ в осіб із закінченим фізіологічним ростом та характеризується патологічним диспропорційним періостальним ростом кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів, а також порушенням функціонального стану серцево-судинної та легеневої систем, периферичних ендокринних залоз, та обміну речовин. У 95% випадків акромегалія спричинюється первинною надлишковою секрецією СТГ аденомою гіпофіза. Розвиток аденом гіпофіза є багатоступеневим процесом, в якому первинні генетичні зміни викликають нерегульовану моноклональну експансію клітин, що генетично змінилися (мутували). Гіпоталамічні гормони і локальні ростові фактори відіграють роль промоторів подальшого росту, що не зупиняється. Кінцевий фенотип пухлини гіпофіза є результатом взаємодії активізуючих та гальмівних генетичних мутацій з локальними гіпоталамічними ендокринними і паракринними ростовими факторами. Найбільш яскравим клінічним проявом акромегалії є

² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/160-2015-%D0%BF#Text>

зміна зовнішності, і при наявності у хворого характерних скарг діагноз часто не викликає сумнівів. Однак обмежуватися результатами клінічного обстеження абсолютно недостатньо. Тільки повне лабораторне та інструментальне обстеження дозволяє правильно поставити діагноз, визначити ступінь активності захворювання і адекватну лікувальну тактику. В діагностичний алгоритм акромегалії включено проведення рентгенографічного обстеження (рентгенографія черепа в бічній проекції, хребта, кистей, стоп), що дозволяє виявити не тільки явні або непрямі ознаки аденоми гіпофіза, а й інші рентгенографічні ознаки, характерні для даного захворювання. Основним в лабораторній діагностиці є вивчення секреції СТГ. Діагностика акромегалії ґрунтується на виявленні хронічно підвищених рівнів даного гормону. Також діагностичним маркером, що підтверджує хронічну гіперпродукцію СТГ, є рівень ІФР-1 в плазмі крові (провідний ростовий фактор (соматомедин), що виробляється в печінці та у інших органах); саме ІФР-1 в кінцевому підсумку відповідає за більшість клінічних проявів акромегалії. Рівень ІФР-1 відображає середній рівень СТГ за попередній день, тому на відміну від СТГ, рівень ІФР-1 стійкий до коливань протягом короткого періоду часу завдяки тривалому періоду напіввиведення.

Головні цілі лікування акромегалії - усунення клінічних симптомів захворювання, нормалізація секреції СТГ і ІФР-1, ліквідація джерела надлишкової продукції СТГ. В даний час основними методами лікування акромегалії є:

- Хірургічний (транскраніальна і трансфеноїдальна аденомектомія);
- Медикаментозний (аналоги соматостатину, агоністи дофаміну; антагоністи рецепторів гормону росту).
- Променевий (дистанційна гамма-терапія, протонотерапія, гамма-ніж).

За даними досьє в Україні відсутній галузевий стандарт у сфері охорони здоров'я, тому використовуються загальноприйняті у світовій практиці лікування акромегалії підходи до терапії. Ці підходи описані у міжнародних настановах (Американський «Центр гіпофізу» (Pituitary center), європейські ендокринологічні товариства (European Society of Endocrinology, Endocrine Society), японське товариство дитячої неврології (Japanese Society of Child Neurology)). В них в якості першої лінії фармакотерапії акромегалії визначають аналоги соматостатину (далі-АСС). Використання запропонованої оцінюваної технології дозволить подовжити середню тривалість життя та значимо покращить якість життя хворих на акромегалію, які у даний час переважно та систематично не отримують належного догляду та лікування.

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ у досьє розрахунок проводився використовуючи дані ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України представлені на науково-практичній конференції, яка проходила в м. Одеса 31.10.2020, згідно яких загальна кількість пацієнтів з акромегалією становить близько 1000. З них

лікування ланреотидом потребує лише частина пацієнтів. Реальна кількість пацієнтів може відрізнитися від виявленої через те, що пацієнт не пройшов діагностування. Є частка пацієнтів з діагнозом акромегалія, які знаходяться на обліку, або навіть і не знаходяться на обліку та які не отримують спеціалізованого лікування і не спостерігаються в плановому порядку у спеціалістів. У досьє наведено алгоритм розрахунку згідно якого (за даними M. Gomes-Porrás et al., 2020) у 76% пацієнтів операція була першим терапевтичним варіантом, стійкість або рецидив захворювання були присутні у 73% пацієнтів після операції, і в 90% з них АСС використовувалися для лікування та контролю захворювання. Досягнення рівня ІФР-1 спостерігалось у 52%, у решти 24% пацієнтів, яким не проводилося оперативне втручання, АСС були використані в якості основного лікування, досягаючи критеріїв контролю захворювання у 22% пацієнтів. Дохірургічне лікування АСС застосовувалося у 36% пацієнтів і не вплинуло на рівень успішності хірургічного втручання. У досьє вказано, що за опублікованими даними ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України: захворюваність - 30 випадків на 1 млн жителів, кількість недіагностованих пацієнтів з акромегалією дуже велика, поширеність - біля 1000 пацієнтів (діагностовані), але розрахункова загальна кількість пацієнтів в Україні - 2500. Також в досьє наводяться дані з публікації Bolanowski M, et al., 2022, де вказано, що дані щодо поширеності та захворюваності на акромегалію в Україні не доступні, а в Польщі для прикладу поширеність становить біля 70 на 1 млн жителів, захворюваність складає 3-4 випадки на рік. За даними M. Gomes-Porrás, et al., 2020 потребують лікування аналогами соматостатину 24 % (пацієнти, яким не проводилось операційне втручання) та частка пацієнтів після оперативного втручання та/або радіотерапії. Таким чином в досьє для розрахунку потреби обрано показник - 24% пацієнтів, яким протипоказано хірургічне лікування, та звертається увага, що використання інших відсотків з публікації Gomes-Porrás, et al., 2020 неможливо, оскільки в заявленому показанні присутні пацієнти після оперативного втручання та або радіотерапії, а в публікації немає інформації про радіотерапію. Оскільки за даними досьє інша інформація відсутня, для розрахунку було використане припущення. За даними досьє компанія надала цифру 340 пацієнтів, яка, на думку заявника, буде верифікована в процесі збору потреби.

Уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій ОМТ (далі - уповноважений орган) було проведено верифікацію даних, наведених у досьє. За даними 11-ї консенсусної конференції з акромегалії (Melmed, et al., 2018) довготривалий біохімічний контроль досягається менше ніж у 65% пацієнтів після хірургічної резекції пухлини, не дивлячись на використання новітніх хірургічних методик. У 50% пацієнтів, які отримують медикаментозну терапію вдається контролювати рівень ІФР-1. З метою уточнення інформації щодо алгоритму ведення хворих з акромегалією, зокрема у закладах охорони здоров'я в Україні, були надіслані листи із запитом до ДУ

«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України та до ГС «Орфанні захворювання України». У листах відповідях зазначено, що хірургічне лікування (трансназальна трансфеноїдальна аденомектомія) серед пацієнтів з акромегалією є методом лікування першої лінії у $\approx 68\%$ пацієнтів. Кількість пацієнтів, які отримали променеву терапію, склала 12% , з яких у 80% випадків променева терапія поєднувалася з хірургічним лікуванням та в 20% проводилася як монотерапія. За даними, отриманими від ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка», медикаментозне лікування акромегалії серед пацієнтів інституту отримали 59% , з них прооперованих 48% . **При цьому потребували медикаментозне лікування 81% хворих.** Серед отримуючих медикаментозну терапію, кількість пацієнтів, які приймали АСС склала 21% , пегвісомант 7% , агоністи дофаміну 72% , хоча за даними літератури тільки $\approx 30\%$ пацієнтів досягають біохімічного контролю при лікуванні каберголіном. Низький відсоток основної медикаментозної терапії та переважання серед препаратів агоністів дофаміну пов'язані з відсутністю в Україні доступу пацієнтів до дороговартісного патогенетичного лікування. Тактика ведення пацієнтів з акромегалією в умовах реальної клінічної практики в Україні визначається наявністю доступу до медикаментозного лікування.

За даними ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» на сьогоднішній день пацієнти з акромегалією вносяться у всеукраїнський національний реєстр хворих на акромегалію та гіпофізарний гігантизм, який знаходиться у процесі наповнення (внесено 459 хворих), в Україні в 2018 році за офіційними даними загальна кількість пацієнтів з акромегалією становила 844 . Розрахункова поширеність акромегалії у світі складає $2,8-13,7$ випадків на $100\ 000$ населення, захворюваність $0,2-1,1$ нових випадків на $100\ 000$ населення в рік. Відповідно розрахункова кількість хворих на акромегалію в Україні, згідно з ймовірною популяційною поширеністю у світі, знаходиться в межах від $1\ 158$ до $5\ 661$ пацієнтів. Щодо кількості вперше виявлених хворих, то за 2021 рік до реєстру включено 10 пацієнтів з вперше встановленим діагнозом, що не відображає об'єктивну дійсність, оскільки пацієнти можуть спостерігатися як у нейрохірургів, так і за місцем проживання. За даними ГС «Орфанні захворювання України» в Україні не існує точних даних щодо кількості пацієнтів з акромегалією. Розрахункова кількість таких пацієнтів за даними епідеміології становить біля 2500 пацієнтів. За даними наданими обласними спеціалістами на 2021 рік в Україні 844 хворих на акромегалію, за даними національного Реєстру на 2022 рік кількість внесених пацієнтів складає до 500 .

Отже, відповідно до даних з листів від ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» та ГС «Орфанні захворювання України» розрахункова кількість (за відсутності об'єктивних статистичних даних) хворих на акромегалію в Україні в 2018 році за офіційними даними становила 844 , але згідно з ймовірною популяційною поширеністю повинна складати від 1

158 до 5 661 пацієнтів. Відповідно до цих даних уповноваженим органом були проведені альтернативні розрахунки, згідно з якими цільова когорта пацієнтів хворих на акромегалію повинна складати від 684 до 4585 пацієнтів, в досьє надана когорта 340 пацієнтів, яка значно занижена.

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) – пацієнти з акромегалією при підвищеному рівні циркулюючого СТГ та ІФР-1 після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія.

Втручання (I, intervention) – Ланреотид 120 мг.

На початку лікування рекомендована доза становить 60-120 мг кожні 28 днів. Дозу підбирають індивідуально, залежно від реакції пацієнта, яку оцінюють шляхом контролю за рівнем СТГ та ІФР-1 в плазмі, а також на підставі оцінки зміни клінічних симптомів.

Компаратор (C, comparator) – плацебо.

Кінцеві точки (O, outcomes) – відсоток пацієнтів, у яких було досягнуто контрольований рівень СТГ та ІФР-1.

При обґрунтуванні вибору плацебо в якості компаратора заявник у досьє звертає увагу на відсутність затвердженого МОЗ України уніфікованого клінічного протоколу, який регламентує надання медичної допомоги при лікуванні акромегалії та орієнтуються на клінічне практичне керівництво товариства ендокринології: акромегалія (Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, Laurence Katznelson, et al., 2014). Згідно цього керівництва в якості медикаментозної терапії у пацієнтів із значними проявами захворювання (помірні або тяжкі ознаки та симптоми надлишку СТГ без місцевих масових проявів) рекомендовано використовувати АСС або пегвісомант в якості початкової ад'ювантної терапії. У пацієнтів з незначним підвищенням сироваткового рівня ІФР-1 та легкими ознаками та симптомами надлишку СТГ рекомендовано використовувати агоністи дофаміну, зазвичай каберголін, в якості початкової ад'ювантної терапії. Також рекомендовано додавати пегвісомант або каберголін у пацієнтів з неадекватною відповіддю на АСС. В досьє зазначено, що для лікування акромегалії окрім Соматуліну Аутожелю 120 мг також використовується аналог соматостатину пролонгованої дії Сандостатин ЛАР (октреотид), використання октреотиду короткої дії не є діючою стандартною практикою при лікуванні акромегалії в Україні. В клінічних настановах також рекомендовано пасиреотид – однак його не обрано як технологію порівняння, оскільки на даний час він не є поточною практикою лікування чи найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовується в клінічній практиці.

Для обґрунтування вибору компаратора заявником було проаналізовано наступні джерела інформації про реальну поточну клінічну практику: перелік гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету – не входить жоден з препаратів для лікування акромегалії; стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови – в якості лікування першої лінії терапії включені ланреотид, октреотид лар та пасиреотид; за даними клінічних експертів – октреотид є одним з варіантів лікування, однак найбільш призначувальним препаратом є ланреотид; за даними проекту є-Ліки – відсутні пасиреотид та октреотид, присутній ланреотид; при маркетинговому аналізі ринку лікарських засобів (проведений з використанням інформаційно-аналітичної системи дослідження госпітального та аптечного сегменту фармацевтичного ринку "Pharmexplorer") – пасиреотид в закупівлях відсутній, октреотид присутній в мінімальних кількостях, ланреотид представлений в найбільшій мірі; оптові пропозиції – відсутній пасиреотид.

Отже, заявником проведено вивчення діючих методик лікування акромегалії в Україні. Для аналізу обрано технологію порівняння – плацебо (спостереження «Wait and see»).

Уповноваженим органом було проведено верифікацію даних стосовно коректності вибору плацебо компаратором в досьє. Станом на дату підготовки висновку уповноваженим органом в Україні відсутній уніфікований клінічний протокол, затверджений наказом МОЗ України, який регламентує надання медичної допомоги хворим на акромегалію. У листі відповіді ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України зазначено, що згідно наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 року, українським лікарям дозволено використовувати в своїй роботі міжнародні клінічні протоколи. Для лікарів є доступними та використовуються наступні міжнародні клінічні протоколи щодо лікування акромегалії: A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes, Melmed, Et al., 2018 та A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines, Maria Fleseriu et al, 2021. Згідно міжнародних протоколів рекомендована медикаментозна терапія першої лінії у пацієнтів з персистуючим захворюванням після операції та у випадку коли оперативне втручання неможливе: АСС першого покоління (октреотид LAR або ланреотид аутожель); каберголін, якщо рівень ІФР-1 < ніж в 2,5 рази перевищує верхню межу норми. В листі від ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України зазначено, що серед отримуючих медикаментозну терапію, кількість пацієнтів які приймали АСС склала 21%, пегвісомант 7%, агоністи дофаміну 72% низький відсоток основної медикаментозної терапії та переважання серед препаратів агоністів дофаміну пов'язані з відсутністю в Україні доступу пацієнтів до дорогоцінного патогенетичного лікування. Слід відмітити, що каберголін згідно інструкції для медичного застосування немає показань щодо лікування

акромегалії в Україні. Отже, тактика ведення пацієнтів з акромегалією в умовах реальної клінічної практики в Україні визначається наявністю доступу до медикаментозного лікування. При проведенні маркетингового аналізу ринку лікарських засобів (з використанням інформаційно-аналітичної системи дослідження госпітального та аптечного сегменту фармацевтичного ринку "Pharmexplorer" та електронної системи публічних закупівель Prozorro) виявлено, що октреотид присутній в незначних кількостях, ланреотид має найвищий рівень продажів.

Таким чином, враховуючи дані сучасних міжнародних рекомендацій, дані від профільних спеціалістів в Україні, потенційними компараторами для першої лінії медикаментозного лікування акромегалії можуть виступати октреотид ЛАР (октреотид короткої дії не є діючою стандартною практикою лікування) та агоністи дофаміну, серед яких найчастіше використовується каберголін. Агоністи дофаміну згідно сучасних міжнародних рекомендацій призначають при незначному підвищенні рівня сироваткового ІФР-1 та легких ознаках та симптомах надлишку СТГ, тобто обмеженій когорті пацієнтів хворих на акромегалію. Разом з тим ланреотид має найвищий рівень продажів в Україні. Отже, вибір компаратором плацебо у досьє в умовах локальної клінічної практики в Україні на дату проведення державної ОМТ є коректним та обґрунтованим.

Для визначення клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ланреотид у досьє представлена пошукова стратегія за результатами якої знайдено 10 публікацій, 7 з яких були проаналізовані в досьє (Leticia P. Leonart, et al., 2018⁵; Melmed et al., 2010⁶; Laurence Katznelson, et al., 2014⁷; Geraedts VJ, et al., 2017⁸; Liu, et al., 2018⁹; Webb SM, et al., 2016¹⁰; Orlewska, et al., 2013¹¹).

За даними досьє публікація **Laurence Katznelson, et al., 2014** є керівництвом з лікування акромегалії – де пропонується використовувати АСС як первинну терапію у пацієнтів, які не можуть бути вилікувані хірургічним шляхом, мають обширну інвазію кавернозного синусу, не мають хіазмальної компресії або є поганими кандидатами на хірургічне лікування.

В досьє був розглянутий систематичний огляд та мета-аналіз **Leticia P. Leonart, et al., 2018** та проведена заявником оцінка методологічної якості мета-аналізу за шкалою AMSTAR, за результатами якої публікація має високу методологічну якість. За даними досьє в результаті систематичного пошуку було отримано 2059 публікацій з яких після виключення дублікатів, вичитки назв, абстрактів та повнотекстової вичитки було відібрано для аналізу 10 РКД, які вивчають клінічну ефективність лікарських засобів для лікування

⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005760/>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19639415/>

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356808/>

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334635/>

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151042/>

¹⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661974/>

¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24596537/>

акромегалії. Усі 10 досліджень склали якісний аналіз, 7 з 10 підходили для кількісного аналізу. Але присутнє тільки одне РКД вивчення клінічної ефективності ланреотиду в якому в якості компаратора виступає плацебо (Melmed et al., 2010). Ця ж публікація була відібрана в результаті пошукової стратегії заявника.

Клінічне дослідження **NCT00234572**, яке описане в публікації **Melmed et al., 2010**, є багатоцентровим, рандомізованим, подвійно засліпленим дослідженням фази II, та фази III, що оцінювало ефективність та безпеку одного глибокого підшкірного введення ланреотиду аутожель (60, 90, та 120 мг). Ланреотид аутожель вводили кожні 28 днів шляхом глибокої підшкірної ін'єкції по 13 ін'єкцій на рік. Дослідження проводилося в чотири етапи: перша фаза вимивання для пацієнтів, які раніше отримували лікування, а потім подвійна сліпа фаза, під час якої пацієнти були рандомізовані в одну з груп (одна ін'єкція ланреотиду аутожель 60, 90 або 120 мг або плацебо). У наступній сліпій фазі пацієнти отримали ще три ін'єкції в тій же дозі, і пацієнтів групи плацебо перерозподілили до групи ланреотиду аутожель 60, 90 або 120 мг. Під час останньої, відкритої фази дози можна було титрувати відповідно до біохімічної відповіді, що оцінювалась через 28 днів після п'ятої та дев'ятої ін'єкції. На кожному етапі титрування доза могла збільшуватися або зменшуватися лише на один рівень дози, а після збільшення дозу не можна було зменшувати. Зразки сироватки були оцінені на наявність СТГ та рівня ІФР-1 на 4, 13, 14, 15, 16, 32 тижні та 52 тижні. Було зареєстровано 108 пацієнтів і 99 пройшли 52 тижні лікування. Дослідження тривало 52 тижні.

Критеріями включення у дослідження були підтвердження діагнозу активної акромегалії на основі одного з наступних визначень: пацієнт ніколи не отримував АСС або агоністи дофаміну, або раніше отримував ці ліки, але припинив лікування більш ніж за 3 місяці до першого відвідування і мав середній рівень СТГ > 5 нг/мл під час першого відвідування; або пацієнт отримував лікування АСС (крім ланреотиду аутожель) або агоністами дофаміну під час відвідування 1, мав середній рівень СТГ > 3 нг/мл під час відвідування 2 (або відвідування 2а) і мав принаймні 100% збільшення середнього рівня СТГ між відвідуванням 1 та відвідуванням 2 (або відвідуванням 2а).

Критеріями виключення були: прийом променевої терапії протягом останніх 3 років, операції на гіпофізі за 3 місяці до візиту 1, попередній прийом ланреотиду аутожель або антагоніста СТГ, очікувана необхідність операції на гіпофізі (аденомектомія) або променевої терапії протягом періоду дослідження, відома гіперчутливість до будь-якого з досліджуваних матеріалів або споріднених сполук, клінічно значущі порушення функції нирок або печінки.

Первинною кінцевою точкою був відсоток пацієнтів із загальним зниженням концентрації СТГ на > 50% від вихідного рівня до 4 тижня.

За наданими результатами у досьє через чотири тижні після першої ін'єкції рівень СТГ в сироватці знизився на > 50% від вихідного рівня у 63% пацієнтів

загальної групи ланреотиду, у 52% (з групи 60 мг), 44% (з групи 90 мг), у 90% (з групи 120 мг) порівняно з 0% у пацієнтів, які отримували плацебо. Після чотирьох ін'єкцій (16 тижнів) 72% пацієнтів (загальна група ланреотиду) мали >50% зниження рівня СТГ; 49% пацієнтів досягли рівень СТГ \leq 2,5 нг/мл; 54% мали нормалізований рівень ІФР-1; 38% пацієнтів досягли комбінованого показника, який включав: рівень СТГ \leq 2,5 нг/мл і нормалізований ІФР-1. Відповідні пропорції до 52 тижня становили 82, 54, 59 і 43%, відповідно. У пацієнтів, які не потребували підвищення дози до 120 мг, 85% досягли біохімічного контролю (комбінований критерій). Усі пацієнти добре переносили лікування. Таким чином, ланреотид аутожель був ефективним у контролі СТГ і гіперсекреції ІФР-1 у пацієнтів з акромегалією і показав швидкий початок дії.

До фармакоеконімічного аналізу за даними досьє були включені наступні результати: відсоток пацієнтів, у яких через 4 тижні після ін'єкції рівень СТГ в сироватці знизився на >50% від вихідного рівня (63% (всі), 52% (60 мг), 44% (90 мг), 90% (120 мг)) у порівнянні з плацебо - 0%. Показник ефективності, а саме відсоток пацієнтів, у яких було досягнуто контрольований рівень ІФР-1 було визначено за результатами сліпої контрольованої фази клінічного дослідження: 55% пацієнтів досягли контрольованого рівня ІФР-1 на 16-й тиждень дослідження. Цей показник за даними досьє буде прийнято відповідним ефективності ланреотиду в перший рік лікування за відсутності інших даних.

Інші публікації проаналізовані в досьє присвячені вивченню якості життя.

За даними досьє у систематичному огляді **Geraedts VJ, et al., 2017** вивчалися предиктори якості життя у пацієнтів з акромегалією. Джерелами інформації були основні бази даних з використанням попередньо визначених пошукових термінів для потенційно релевантних статей до січня 2017 р. Критеріями включення були: окрема когорта хворих на акромегалію, неспадкова акромегалія, якість життя як параметр дослідження з чітко описаним методом вимірювання та кількісними результатами, $n \geq 10$ пацієнтів, англійською мовою та лише для дорослих пацієнтів. Вилучення даних проводилося двома незалежними рецензентами; дослідження були включені за допомогою блок-схеми PRISMA.

За результатами пошуку авторами систематичного огляду було виявлено 1162 публікації; 51 дослідження відповідало критеріям включення: 31 перехресне обсерваційне дослідження (середній бал АсгоQoL 62,7 (від 46,6 до 87,0; $n=1597$)), 9 досліджень мали поздовжній компонент (середній базовий показник АсгоQoL 61,4 (від 54,3 до 69,0; $n=386$)), а 15 були інтервенційними дослідженнями (середній вихідний показник АсгоQoL 58,6 (від 52,2 до 75,3; $n=521$)). Біохімічні показники, які відображають активність захворювання, показали змішані, і тому непереконливі результати щодо їх впливу на якість життя. Три інтервенційні дослідження продемонстрували значний позитивний

вплив лікування ланреотидом аутожелъ на якість життя пацієнтів з акромегалією, які раніше не отримували лікування.

За даними досьє дослідження **Liu, et al., 2018** було спрямоване на оцінку економічного тягаря, якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (health-related quality of life-HRQoL) та задоволеності при лікуванні акромегалії в США. Веб-опитування було поширене серед членів спільноти хворих на акромегалію. Показник HRQoL оцінювався за допомогою анкет Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) та EQ-5D-3L.

Серед 106 пацієнтів, які завершили обстеження (середній вік: 46 років, жінки: 76,4%), 44,3% з супутніми захворюваннями ≥ 5 , і 90,6% повідомили про симптоми, пов'язані з акромегалією. За кількістю симптомів, про які повідомлялось, пацієнти були розділені на дві підгрупи: від 0 до 3 симптомів та 4 та більше симптомів. Пацієнти у підгрупі з кількістю симптомів 4 та більше (n=65) у порівнянні з пацієнтами у підгрупі з кількістю симптомів від 0 до 3 (n=41), частіше мали депресію (OR 2,3; 95% CI від 1,1 до 5,2) і серцево-судинні захворювання (OR 5,8; 95% CI від 2,0 до 16,7), і зазнавали більш високих фінансових витрат (втрата роботи: \$8 874 порівняно з \$1 717, p=0,02; безробіття з причини інвалідності: \$17 102 порівняно з \$429, p=0,003; витрати на домашню роботу: \$2 160 порівняно з \$932, p=0,0003; втрата доходу членів сім'ї: \$692 порівняно з \$122, p=0,03; відповідно).

Підгрупа з 4 та більше симптомами мала нижчі показники HRQoL, порівняно з підгрупою від 0 до 3 симптомів (EQ-5D-3L: 0,53 проти 0,75, p<0,0001; AcroQoL: 27 проти 56, p<0,0001). Лише 55,7% пацієнтів, які потребували ін'єкцій при акромегалії, були задоволені.

За даними досьє у дослідженні, описаному в публікації **Webb SM, et al., 2016** за допомогою опитувальника AcroQoL підтверджували, що якість життя погіршується при акромегалії, особливо якщо хвороба активна. Вимір фізичних показників за допомогою опитувальника AcroQoL був більш чутливим, ніж рівень циркулюючого ІФР-1 для виявлення поліпшення стану пацієнтів після додавання пегвісоманту до лікування аналогом соматостатину у пацієнтів, які на початковому етапі вважалися «контрольованими», оскільки їх рівень ІФР-1 був у межах норми; це вказує на те, що нормалізація рівнів СТГ та ІФР-1 не завжди означають «контроль» або «лікування», оскільки вони не завжди корелюють з показниками якості життя або суб'єктивним самопочуттям пацієнтів. За даними досьє виміром, що має більший вплив на якість життя пацієнтів, є зовнішній вигляд, що свідчить про те, що більш рання діагностика до того, як відбулися незворотні морфологічні зміни, була б корисною. Крім активності захворювання, погіршення якості життя пов'язане з наявністю відповідних симптомів та ускладнень після лікування акромегалії. Щоб покращити довгостроковий прогноз, а також запропонувати пацієнту реалістичні очікування щодо результатів лікування, слід враховувати

відсутність повної нормалізації результату когнітивних функцій та погіршення якості життя.

За даними досьє у багатоцентровому, неінтервенційному, обсерваційному дослідженні використання ресурсів при лікуванні польських пацієнтів з акромегалією, описаному в публікації **Orlewska, et al., 2013** проведено аналіз даних реальної клінічної практики, в якому показано, що більше 50 % пацієнтів можуть мати інтервал між ін'єкціями більше 28 днів. У дослідженні брали участь дорослі пацієнти з акромегалією, які отримували медикаментозне лікування протягом I року (соматулін аутожель 120 мг через 4 тижні або подовжений (> 4 тижні)), включаючи принаймні 3 ін'єкції соматуліну 120. Дані про інтервал дозування, аспекти введення та використання ресурсів збирали проспективно протягом 12 місяців. Витрати були розраховані в злотих з точки зору державного платника медичних послуг на 2013 рік. За результатами дослідження представленими в досьє до аналізу було включено 139 пацієнтів. У 9,4% пацієнтів повідомлялося про зміни режиму дозування. У 8% пацієнтів було використано комбіноване лікування. 50% пацієнтів отримували соматулін аутожель 120 мг із подовженим інтервалом дозування; середня кількість днів між ін'єкціями становила 35,56 (SD 8,4). Соматулін аутожель 120 мг переважно застосовувався в амбулаторних умовах (77%) медичними працівниками (94%). Середній час приготування та введення становив 4,33 та 1,58 хв відповідно, середня втрата продукту - 0,13 мг. Пацієнти переважно проходили лікування в амбулаторних умовах із 7,06 відвідувань лікаря/пацієнта/рік. Найпоширенішими контрольними обстеженнями були магнітно-резонансна томографія мозку та стовбура мозку (1,36/пацієнт/рік), УЗД шиї (1,35/пацієнт/рік), рівень СТГ (1,69/пацієнт/рік), глікемія (1,12/пацієнт/рік), рівень ІФР-1 (0,84/пацієнт/рік), оцінка рівня гормонів гіпофізу та щитоподібної залози (ТТГ-0,58/пацієнт/рік, Т4-0,78/пацієнт /рік). Було 0,43 госпіталізації/пацієнта/рік. За даними досьє ці результати представляють поточне використання соматуліну аутожель 120 мг у популяції польських пацієнтів з акромегалією в реальних клінічних умовах. Висновки про те, що 50% пацієнтів можна лікувати з інтервалом дозування більше 28 днів, підтверджують потенціал соматуліну аутожель 120 мг для зниження тягаря лікування.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом була проведена верифікація пошукової стратегії та отриманого результату, представленого в досьє. За результатами проведеного пошуку згідно пошуковій стратегії, представленої в досьє (клінічне питання, PICO, ключові слова пошуку), було знайдено 109 публікацій, після вчитки заголовків було відібрано 18 публікацій для подальшого вивчення. Після повнотекстової вчитки 17 публікацій було відхилено через невідповідність клінічному питанню та PICO. Уповноважений орган за результатами проведеного пошуку визначив, що лише дослідження NCT00234572 описане в публікації Melmed et al., 2010 відповідало PICO заявника та було описано в досьє.

Метою клінічного дослідження NCT00234572, описаного в публікації **Melmed et al., 2010**, було вивчення ефективності та безпеки однократної дози ланреотиду аутожель у порівнянні з плацебо у пацієнтів з акромегалією та підтвердження довгострокової ефективності та безпеки ланреотиду аутожель.

За результатами дослідження: у жодного пацієнта до початку подвійної сліпої фази не було вихідного рівня $СТГ \leq 2,5$ нг/мл, через 4 тижні після першої ін'єкції у 34% з загальної групи ланреотиду аутожель було досягнуто такий рівень СТГ у порівнянні з 0% в групі плацебо, $p < 0,001$. 10% пацієнтів загальної групи ланреотиду аутожель мали нормальні вихідні рівні ІФР-1, через 4 тижні кількість пацієнтів збільшилася до 25%, в групі плацебо 8% пацієнтів мали нормальні вихідні рівні ІФР-1, через 4 тижні ця кількість знизилася до 4%, $p < 0,05$. В цілому в загальній групі ланреотиду аутожель середні концентрації СТГ знизилися з 20,3 нг/мл до 8,1 нг/мл, а середні концентрації ІФР-1 з 744 нг/мл до 532 нг/мл на 4 тижні; в групі плацебо середні концентрації СТГ збільшилося з 18,2 нг/мл до 22,5 нг/мл, а середні концентрації ІФР-1 з 702 нг/мл до 733 нг/мл на 4 тижні, $p < 0,001$.

На 16 тижні індикація залежності від дози для показника $СТГ > 50\%$ показала кращу відповідь в групі 120 мг у порівнянні з групами 60 мг та 90 мг, але різниця не була статистично значима ($p = 0,056$ для 120 мг у порівнянні з 90 мг, та $p = 0,116$ для 120 мг у порівнянні з 60 мг). В цілому середній рівень СТГ знизився на 62,3% у порівнянні з вихідним рівнем до 16 тижня в загальній групі ланреотиду аутожель, $p < 0,001$, доза 120 мг призводила до більшого зниження (72,1%) рівня СТГ у порівнянні з 60 мг (53%). На 16 тижні рівні ІФР знизилися у порівнянні з вихідним рівнем, для групи 120 мг на 54%, для групи 60 мг на 32%, $p = 0,002$.

На 52 тижні у всіх пацієнтів рівень СТГ в середньому знизився на 67,1% ($p < 0,001$), а рівень ІФР-1 на 48,9% ($p < 0,001$) у порівнянні з вихідним рівнем.

Описані в досьє систематичний огляд з мета-аналізом Leticia P. Leonart et al., 2018, публікація Laurence Katznelson, et al., 2016 та публікації описані в розділі вивчення якості життя: Geraedts VJ, et al., 2017; Liu, et al., 2018.; Webb SM, et al., 2016; Orlewska, et al., 2013 не відповідають визначеному в досьє клінічному питанню та PICO, а також критеріям включення та виключення публікацій тому можуть розглядатися як джерела додаткової інформації. Також в досьє в розділі вивчення якості життя представлена публікація Volanowski, et al., 2021¹², яка не була знайдена в результаті пошукової стратегії.

Уповноваженим органом з державної ОМТ за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: randomised controlled trials) проведена оцінка методологічної якості даної публікації.

¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34647602/>

Загальна оцінка методологічної якості рандомізованого контрольованого дослідження згідно адаптованого листа оцінки настанови SIGN 50 – прийнятна. Слід зауважити, що у публікації не вказана інформація щодо використання адекватного методу приховування, засліплення пацієнтів та дослідників до розподілу лікування та порівнюваності отриманих результатів для всіх центрів, де проводилося дослідження.

Дослідження, яке описане в публікації **Liu, et al., 2018** проводилося у вигляді перехресного веб-опитування, серед членів спілки акромегалії, яка налічує 1300 пацієнтів. Опитувальник EQ-5D-3L включав 5 параметрів здоров'я (рухливість, самообслуговування, звичайна діяльність, біль/дискомфорт та тривога/депресія), опитувальник AcroQoL включав 22 пункти (8 пунктів по фізичним параметрам, 14 пунктів по психологічним параметрам). Серед всіх пацієнтів, які заповнили анкету (106) - 90,6% перенесли операцію до дослідження, фармакологічну терапію (АСС, антагоністи рецепторів гормону росту, агоністи дофаміну та комбінації) на момент опитування отримували 64,1%. Трьома найчастішими симптомами, які виникали кожен день були втома (84,4%), біль у суглобах (77,1%), головний біль (70,8%). Майже у половини пацієнтів щоденно відмічалися набряк м'яких тканин (44,8%) та підвищена пітливість (43,7%). В підгрупі пацієнтів кількістю симптомів 4+ середній показник якості життя EQ-5D-3L склав $0,62 \pm 0,23$ з 1, а візуальна аналогова шкала EQ-5D-3L – 51 з 100.

Отже, за результатами проведеної уповноваженим органом верифікації пошукової стратегії та отриманого результату представленого в досьє визначено, що лише дослідження описане в публікації **Melmed et al., 2010** відповідає PICO заявленому в досьє. За результатами дослідження NCT00234572 (**Melmed et al., 2010**) призначення ланреотиду 120 мг призвело до покращення показників рівня СТГ та ІФР-1 у пацієнтів з акромегалією, але порівняння ланреотиду 120 мг з плацебо відбувалося тільки на 4 тижні, у подальшому група плацебо переходила до різних груп дозування ланреотиду (120мг, 90мг, 60 мг), відбулося титрування доз та перехід пацієнтів між різними групами дозувань, на 16 та 52 тижні дослідження в групі ланреотиду 120 мг спостерігалися аналогічні позитивні тенденції, щодо показників СТГ та ІФР-1. В досьє представлені публікації щодо вивчення якості життя хворих на акромегалію, які не відповідають визначеному в досьє клінічному питанню та PICO.

Звертаємо увагу, що результати клінічної ефективності, описані в публікації **Melmed et al., 2010** не були використані при фармакоеконічному аналізі. До фармакоеконічного аналізу в досьє включений відсоток пацієнтів, у яких було досягнуто контрольований рівень ІФР-1 (35%) з публікації **Laurence Katznelson, et al., 2014** - настанови з клінічної практики ендокринологічного товариства. Звертаємо увагу, що дана публікація є третинним джерелом інформації, а наданий показник включає ефективність всіх АСС в різних

дозуваннях, що не відображає клінічну ефективність застосування ланреотиду 120 мг. Також в досьє до фармакоекономічного аналізу включені результати з публікації Liu, et al., 2018, де заявник зробив припущення щодо корисності станів активної та контрольованої форм акромегалії.

У досьє зазначено, що аналіз даних щодо **безпеки** заявленого ЛЗ ланреотиду проводили за результатами відібраного за допомогою пошукової стратегії клінічного дослідження **NCT00234572 (Melmed et al., 2010)**.

За даними досьє у 98 (92%) з 107 пацієнтів, які приймали ланреотид аутожель, спостерігалася принаймні 1 несприятлива подія. Найпоширенішими побічними явищами були шлунково-кишкові явища. Більшість побічних явищ були від легкої до середньої тяжкості. В групі ланреотиду аутожель 120 мг побічні явища виникли у 91% пацієнтів, серйозні побічні явища виникли у 23% пацієнтів. Найчастіше зареєстровані побічні явища, оцінені як тяжкі: абдомінальний біль (7%), діарея (6%) та загострення артеріальної гіпертензії (3%). Інші важкі небажані явища були зареєстровані не більше ніж у двох пацієнтів. Серйозні небажані явища мали місце у 17% пацієнтів, які отримували ланреотид аутожель та у 1 пацієнта (4%), який отримував плацебо.

Тільки одна серйозна подія - панкреатит, асоційований з міграцією літіазу жовчного міхура, вважалася пов'язаною з дослідженням. Смертей під час випробування не було. Один пацієнт відмовився від лікування через побічні явища, що тривали від скринінгу та 3 пацієнти з групи ланреотиду аутожель 90 мг та 1 з групи ланреотиду аутожель 120 мг відмінили прийом препаратів через небажані явища (перелом, карцинома щитовидної залози), діабетична нефропатія, зростання вже існуючих менінгіом), але жодна з цих подій не була оцінена, як пов'язана з досліджуванним лікарським засобом. Не було клінічно важливих змін рівня глюкози в крові та HbA1c в будь-якій групі лікування на 4, 16 та 52 тижнях. Камені в жовчному міхурі та/або осад вже був присутній у 30% пацієнтів на початковому етапі. В загальній кількості у 26% пацієнтів, у яких вихідне УЗД не виявило аномалій, до кінця дослідження були виявлені камені в жовчному міхурі або осад.

У більшості пацієнтів (72%) показники ЕКГ були нормальними та залишались такими під час дослідження; 22 пацієнта мали ЕКГ з відхиленнями від норми як на початку так і в кінці дослідження, а у 5 пацієнтів нормальні показники змінилися на відхилені від норми. У всіх пацієнтів ЧСС знизилася в середньому на 8,4 удари на хвилину. Хоча всі зміни у порівнянні з вихідним рівнем були статистично значимі, вони були в межах клінічно прийнятних нормальних значень. Виміри ехокардіографії показали, що під час дослідження не відбулося ніяких серйозних змін, окрім зменшення маси лівого шлуночка, яке відбувалося паралельно із змінами розмірів тіла. Відповідно до цього, середній кінцевий діастолічний та систолічний об'єми лівого шлуночка зменшилися на 9,9 та 5,4 мл відповідно. Наявність імовірних антитіл до ланреотиду аутожель спостерігалась у одного пацієнта в двох пробах (на

вихідному рівні та після першої ін'єкції). Однак в більш пізніх зразках не вдалося виявити антитіла; у цього пацієнта рівень ІФР-1 нормалізувався до 16 тижня, у нього не було реакції алергічного типу. Єдиний побічний ефект, пов'язаний з прийомом препарату про який повідомляв пацієнт, була діарея на 15 тижні.

Таблиця 1. Кількість пацієнтів, у яких розвинулись несприятливі події, на фоні лікування, протягом 0-54 тижнів, в залежності від дози

Несприятливі події	Дозування ланреотиду аутожель			Всього (n=107)
	60 мг (n=46)	90 мг (n=66)	120 мг (n=74)	
Будь-яке побічне явище	33 (72%)	47 (71%)	67 (91%)	98 (92%)
Будь-які шлунково-кишкові несприятливі явища	16 (35%)	28 (42%)	46 (62%)	72 (67%)
Побічні явища, які повідомлялися найчастіше				
Діарея	10 (22%)	19 (29%)	35 (47%)	51 (48%)
Жовчнокам'яна хвороба	8 (17%)	9 (14%)	18 (24%)	32 (30%)
Біль в животі	5 (11%)	9 (14%)	11 (15%)	23 (21%)
Брадикардія	7 (15%)	5 (8%)	4 (5%)	15 (14%)
Артралгія	3 (7%)	8 (12%)	4 (5%)	14 (13%)
Анемія	3 (7%)	6 (9%)	4 (5%)	13 (12%)
Алопеція	5 (11%)	3 (5%)	7 (9%)	13 (12%)
Набряк в місці ін'єкції	2 (4%)	2 (3%)	8 (11%)	11 (10%)
Метеоризм	2 (4%)	3 (5%)	7 (9%)	11 (10%)
Тошнота	3 (7%)	2 (3%)	6 (8%)	11 (10%)

В досьє зазначено, що лікування ланреотидом утожель загалом переносилося добре і частота побічних явищ була низькою. Це підтверджується

тим, що велика частка пацієнтів залишалися у дослідженні: 99 з 111 рандомізованих пацієнтів завершили дослідження і не було жодних відкликаних пов'язаних з побічними явищами, що виникли під час лікування. Найбільш поширеними побічними явищами як і очікувалося, були шлунково-кишкові прояви. Як і з усіма аналогами соматостатину, спостерігалось збільшення захворюваності на жовчнокам'яну хворобу протягом дослідження. Ланреотид аутожель вводився шляхом глибокої підшкірної ін'єкції і було показано, що він має незначний імуногенний вплив, імовірно антитіла проти ланреотиду виявлені лише у одного пацієнта.

За результатами проведення фахової експертизи уповноваженим органом встановлено, що у досьє аналіз даних безпеки проводили за результатами відібраного за допомогою пошукової стратегії клінічного дослідження NCT00234572 (Melmed et al., 2010). Необхідно зазначити, що у зв'язку з дизайном дослідження (після 4 тижня група плацебо переходила на прийом ланреотиду аутожель) дані щодо безпеки не є порівняльними, але враховуючи, що інших досліджень, де ланреотид порівнюють з плацебо немає, уповноважений орган приймає представлені дані щодо безпеки заявленого ЛЗ.

За даними публікації Melmed et al., 2010 загалом ланреотид аутожель має сприятливий профіль безпеки. Найбільш частими побічними реакціями були шлунково-кишкові прояви. В групі ланреотиду аутожель 120 мг побічні реакції виникли у 91% пацієнтів, серйозні побічні реакції виникли у 23% пацієнтів. Найбільш розповсюдженими побічними реакціями в групі ланреотиду аутожель 120 мг були: діарея (47%), жовчнокам'яна хвороба (24%), біль у животі (15%), інфільтрат у місці ін'єкції (11%), алопеція (9%), метеоризм (9%), нудота (8%), брадикардія (5%), артралгія (5%), анемія (5%).

Ланреотид не включений до 22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року¹³.

Ланреотид включений до 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ від 13.06.2022 № 1011¹⁴.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні клінічні протоколи щодо лікування акромегалії¹⁵.

У досьє представлені чинні міжнародні клінічні настанови щодо лікування акромегалії:

1) Акромегалія: Керівництво з клінічної практики ендокринного товариства (Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, Laurence Katznelson, et al., 2014)¹⁶.

Медикаментозна терапія акромегалії:

¹³ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹⁴ <https://moz.gov.ua/article/public-discussions-archive/proekt-nakazu-moz-ukraini-pro-zatverdzhennja-chotirnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

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

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356808/>

- пацієнтам з персистуючим захворюванням після операції рекомендовано медикаментозну терапію (сильна рекомендація, висока якість);

- у пацієнтів із значним захворюванням (середні та тяжкі ознаки та симптоми надлишку СТГ без місцевих мас-ефектів (ефекти від тиску пухлини на оточуючі тканини) пропонується використовувати або АСС, або пегвісомант в якості початкової ад'ювантної медикаментозної терапії (слабка рекомендація, низька якість);

- у пацієнтів з незначним підвищенням рівня сироваткового ІФР-1 та легкими ознаками та симптомами надлишку СТГ пропонується використовувати агоніст дофаміну, зазвичай каберголін, в якості початкової ад'ювантної медикаментозної терапії (слабка рекомендація, низька якість);

- пропонується відмовитися від рутинного УЗД черевної порожнини для моніторингу жовчнокам'яної хвороби у пацієнтів, які отримують АСС (слабка рекомендація, низька якість), УЗД слід виконувати, якщо у пацієнта є ознаки та симптоми жовчнокам'яної хвороби (слабка рекомендація, низька якість);

- пропонується виконувати серійну візуалізацію з МРТ для оцінки розміру пухлини у пацієнта, який отримує пегвісомант (слабка рекомендація, низька якість);

- пропонується контролювати показники функції печінки щомісячно протягом перших 6 місяців, а потім кожні 6 місяців у пацієнтів, які отримують пегвісомант, з розглядом можливості щодо припинення прийому пегвісоманту, якщо рівень трансаміназ підвищений більше ніж в 3 рази (слабка рекомендація, низька якість);

- пропонується додавати пегвісомант або каберголін у пацієнтів з неадекватною відповіддю на АСС (слабка рекомендація, низька якість);

- пропонується використовувати АСС в якості первинної терапії у пацієнтів, які не можуть бути вилікувані хірургічним методом, мають велику інвазію в кавернозний синус, не мають компресії хіазми або не підлягають хірургічному втручанню (слабка рекомендація, низька якість).

За даними керівництва нормалізація рівня ІФР-1, яка відбувається за допомогою АСС, у пацієнтів які раніше не лікувалися та у пацієнтів після операції складає орієнтовно від 17% до 35%, нещодавній аналіз бази даних пацієнтів хворих на акромегалію у Великій Британії показав аналогічні показники. Попередні дослідження, які показували більш високі показники біохімічного контролю, відображали неоднорідність пацієнтів, різницю в тривалості лікування та включення пацієнтів, попередньо відібраних за чутливістю до СТГ.

2) Оновлений консенсус щодо діагностики та лікування супутніх захворювань при акромегалії, 2019 (A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update)¹⁷

¹⁷ <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e937/5586717?login=false>

Консенсусна група оновила визначені в 2003 році та оновлені 2013 році рекомендації щодо діагностики та лікування ускладнень акромегалії (серцево-судинні, ендокринні, метаболічні та онкологічні супутні захворювання, апное уві сні, захворювання кісток та суглобів) та їх вплив на якість життя та смертність.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом було додатково проведено пошук чинних міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств іноземних країн щодо лікування акромегалії та представлено наступні результати.

1. Узгодження (консенсус) щодо результатів лікування акромегалії (за результатами 11-ї погоджувальної конференції з акромегалії), 2018 (A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes, expert consensus document)¹⁸.

Ключові рекомендації консенсусу 2018 року:

- проводити лікування пацієнтам з акромегалією рекомендовано в спеціалізованих центрах з лікування пухлин гіпофізу, де це можливо, для отримання найкращого та найбільш економічно ефективного лікування;
- хірургічну резекцію аденоми гіпофізу рекомендовано проводити досвідченим нейрохірургом там, де є найкращі можливості для лікування;
- медикаментозну терапію рекомендовано пацієнтам з персистуючим захворюванням, не дивлячись на хірургічне видалення аденоми, а також пацієнтам, яким провести хірургічне втручання неможливо або протипоказано;
- для пацієнтів з персистуючим захворюванням після хірургічного втручання в якості терапії першої лінії рекомендовано використовувати АСС тривалої дії першого покоління;
- якщо присутня клінічно значима залишкова пухлина, яка не підлягає резекції, у пацієнтів, які не отримують необхідний контроль за допомогою АСС першого покоління, можна розглянути питання щодо переходу на пасиреотид пролонгованої дії;
- при наявності раніше присутніх клінічно значимих порушень метаболізму глюкози у пацієнтів, які не отримали необхідний контроль за допомогою АСС першого покоління, слід призначити пегвісомант.

Таблиця 2. Ключові зміни в консенсусі 2018 року у порівнянні з рекомендаціями консенсусу за 2014 рік

	Рекомендації 2014 року	Оновлені рекомендації 2018 року
Підхід до керування	- немає рекомендацій.	- наявність багатопрофільного командного підходу в спеціалізованих центрах з лікування пухлин гіпофізу, де це можливо;

¹⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050156/>

<p>Визначення та моніторинг біохімічного контролю</p>	<p>- рівень СТГ <0,4 мкг/л після перорального тесту на толерантність до глюкози з використанням надчутливих аналізів.</p>	<p>- рівень СТГ <0,4 мкг/л після перорального тесту на толерантність до глюкози з використанням надчутливих аналізів; - необхідно зачекати не менше 12 тижнів після операції, щоб оцінити рівні ІФР-1 (відстрочене зниження у порівнянні з постійним післяопераційним рівнем СТГ); - не потрібно вимірювати рівень СТГ у пацієнтів, які отримують пегвісомант (рівень залишається підвищеним).</p>
<p>Медикаментозна терапія першої лінії у пацієнтів з персистуючим захворюванням після операції</p>	<p>- АСС (октреотид ЛАР або ланреотид аутожель); - каберголін, якщо рівень ІФР-1 менше ніж в 2 рази перевищує верхню межу норми.</p>	<p>- АСС першого покоління (октреотид ЛАР або ланреотид аутожель); - каберголін, якщо рівень ІФР-1 менше ніж в 2,5 рази перевищує верхню межу норми.</p>
<p>Медикаментозна терапія другої лінії, якщо призначення АСС першого покоління не призвело до нормалізації рівня ІФР-1</p>	<p>- часткова відповідь: • збільшити дозу АСС або зменшити інтервал між дозами; • додати пегвісомант до АСС; • додати каберголін до АСС; - мінімальна відповідь або її відсутність: • переключитися на пегвісомант.</p>	<p>- часткова відповідь: • збільшити дозу АСС першого покоління та/або збільшити частоту введення ланреотиду аутожель; • додати каберголін до АСС, якщо рівень ІФР-1 помірно збільшений; - Мінімальна відповідь або її відсутність та занепокоєння пухлиною: • перехід на пасиреотид ЛАР; - Мінімальна відповідь або її відсутність та порушення метаболізму глюкози: • перейти на пегвісомант; - Мінімальна відповідь або її відсутність, підозра на пухлину та порушення метаболізму глюкози: • додати пегвісомант до АСС першого покоління.</p>
<p>Терапія, якщо біохімічний контроль не досягнутий після терапії другої лінії</p>	<p>- оптимізувати дозу пегвісоманту; - перейти на пегвісомант + агоніст дофаміну; - додати агоніст дофаміну до АСС.</p>	<p>- стереотаксична радіохірургія або хірургічне втручання (або повторне втручання); - темозоломід у випадку надагресивних або підтверджених злоякісних пухлинах (у співпраці з онкологом).</p>

Використання інструментів клінічних результатів	немає рекомендацій	<ul style="list-style-type: none"> - об'єктивні інструменти SAGIT (ознаки та симптоми, супутні захворювання, рівні СТГ, рівні ІФР-1 та профіль пухлини) та ACRODAT (інструмент оцінки активності захворювання на акромегалію) можна використовувати для оцінки та моніторингу показників активності захворюваності; - опитувальники щодо якості життя пацієнтів (AcroQoL), вірогідно мають обмежену цінність.
---	--------------------	---

2. Оновлені рекомендації щодо лікування акромегалії гіпофізарного товариства, 2020 (A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines)¹⁹.

Рекомендації щодо медикаментозної терапії

Ін'єкційні АСС:

- Похилий вік, жіноча стать, нижчі рівні ІФР-1 незначна інтенсивність розвитку пухлини на E2 МРТ на початку дослідження дають можливість передбачити кращу біохімічну відповідь на первинну терапію ланреотидом в дозі 120 мг кожні 4 тижні (середня якість, сильна рекомендація);

- Останні дослідження підтверджують, що збільшення інтервалів дозування (> 4 тижнів) ланреотиду в дозі 120 мг можуть бути ефективними у окремих пацієнтів, раніше контрольованих за допомогою АСС тривалої дії (низька якість, слабка рекомендація);

- Декілька досліджень підтверджують ефективність пасиреотиду ЛАР у деяких пацієнтів, які не досягають контролю на ланреотиді або октреотиді ЛАР. Однак частота гіперглікемії та цукрового діабету, викликаних лікуванням висока, що потребує ретельного моніторингу глікемічних побічних явищ (висока якість, сильна рекомендація).

Пегвісомант:

- Десятирічне спостереження за даними дослідження ACROSTUDY показує рівень біохімічного контролю – 73% з дуже низьким рівнем підвищення рівня трансаміназ та 6,8% росту пухлини, що виявляється на МРТ (висока якість, сильна рекомендація);

- Використання пегвісоманту у пацієнтів з цукровим діабетом покращує метаболізм глюкози незалежно від контролю ІФР-1, але не впливає на глікемічні кінцеві точки у пацієнтів без цукрового діабету (середня якість, сильна рекомендація);

- Пацієнтам з цукровим діабетом та пацієнтам з більш високим ІМТ (індекс маси тіла) необхідні більші дози пегвісоманту та швидше збільшення дози для досягнення нормалізації рівня ІФР-1 (середня якість, сильна рекомендація).

Комбінована терапія АСС+пегвісомант:

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079318/>

- Низькі дози октреотиду ЛАР або ланреотиду + щотижневий прийом пегвісоманту є економічним та ефективним варіантом для пацієнтів, які потребують комбінованої терапії (висока якість, сильна рекомендація);

- Комбінація пасиреотиду та пегвісоманту може забезпечити рівень біохімічного контролю, який перевищує 70%, навіть при низьких дозах пегвісоманту. Однак додавання пегвісоманту не знижує частоту гіперглікемії, викликану пасиреотидом (середня якість, сильна рекомендація);

- Вибір пацієнта для комбінації пасиреотид+пегвісомант повинен бути ретельно обґрунтований (низька якість, слабка рекомендація).

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Для оцінки ефективності витрат використання лікарського засобу було використано метод “витрати-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування ланреотиду порівняно з плацебо. Заявником вказано, що заявлена медична технологія є більш ефективною та витратною порівняно з медичною технологією порівняння, чим і обґрунтовується вибір методу фармакоекономічного аналізу (“витрати-користь”).

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі Маркова з 28-денними циклами та часовим горизонтом у 30 років. Заявником були враховані лише прямі медичні витрати. Непрямі витрати не були враховані через обмеженість статистичних даних щодо середнього терміну госпіталізації пацієнтів та їх виживаності, а також через те, що акромегалія є орфанним захворюванням, тобто матиме незначний макроекономічний вплив.

Структура фармакоекономічної моделі передбачає три основних стани: “стан активної акромегалії”, “стан контрольованої акромегалії”, “смерть”. Заявник вказує, що “стан активної акромегалії” відповідає тим пацієнтам, що мають 4 або більше симптомів, а “стан контрольованої акромегалії” – від 0 до 3 симптомів. Дані щодо якості життя, що пов’язана зі здоров’ям, представлені відповідно до дослідження Liu, et al. 2018²⁰.

В досьє представлено декілька сценаріїв, які відрізняються інтервалами застосування (введення) ланреотиду, а саме від 4 до 8 тижнів залежно від біохімічної відповіді для кожного окремого пацієнта. Заявником обрано два сценарії (інтервал у 4 тижні та у 8 тижнів) для представлення результатів та зазначено, що індивідуальні результати застосування ланреотиду для окремого пацієнта будуть знаходитись в межах результатів цих сценаріїв.

Фармакоекономічна модель передбачає наявність нульового циклу, протягом якого усі пацієнти перебувають у стані активного захворювання.

²⁰Liu S, Adelman DT, Xu Y, Sisco J, Begelman SM, Webb SM, Badia X, Thethi TK, Fonseca V, Shi L. Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. J Investig Med. 2018 Mar;66(3):653-660. doi: 10.1136/jim-2017-000570. Epub 2017 Nov 18. PMID: 29151042.

Частка тих пацієнтів, що не матимуть клінічної відповіді на лікування протягом першого року, не будуть отримувати ланреотид в наступних циклах моделювання.

Результати фармакоеконічного аналізу представлені нижче у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати фармакоеконічного аналізу ланреотиду за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: ланреотид Компаратор: спостереження (плацебо) Модель Маркова було побудовано в MS Excel з підтримкою пакету Visual Basic for Applications.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: наївні дорослі пацієнти з активною (прогресуючою) формою акромегалії.
		Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.
		Часовий горизонт моделювання становить 30 років, а початковий вік модельної когорти становить 45 років.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%. Корекцію напівциклу здійснено методом трапецій (trapezoidal half-cycle correction).
		Дані щодо ефективності: Значення ефективності відповідає показнику досягнення нормалізації ІФР-1 у пацієнтів, що отримували лікування аналогами соматостатину згідно з рекомендаціями клінічної настанови Katznelson, et al. 2014 ²¹ та становить 35%. Вищевказане значення прийнято показником ефективності ланреотиду в перший рік лікування за відсутності інших даних. <i>В настанові з клінічної практики ендокринологічного товариства Katznelson, et al. 2014 вказано, що приблизне значення показника досягнення нормалізації ІФР-1 у пацієнтів, що отримували лікування аналогами соматостатину, становить від 17 до 35% з посиланням на чотири РКД, а саме:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Caron, et al. 2014²² (щодо зменшення пухлин від застосування ланреотиду 120 мг в якості первинної терапії);

²¹Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, John A. H. Wass, Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 99, Issue 11, 1 November 2014, Pages 3933–3951, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>

²²Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, Maisonneuve P, Clermont A; PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1282-90. doi: 10.1210/jc.2013-3318. Epub 2013 Jan 1. PMID: 24423301; PMCID: PMC4009579.

		<ul style="list-style-type: none">● <i>Colao, et al. 2014²³ (пасиреотид у порівнянні з октреотидом);</i>● <i>Melmed, et al. 2010²⁴ (щодо зниження СТГ та ІФР-1 від застосування ланреотиду);</i>● <i>Mercado, et al. 2007²⁵ (октреотид ЛАР в якості первинної терапії).</i> <p>Дані щодо безпеки: Значення частот виникнення побічних реакцій отримані з дослідження Melmed, et al. 2010.</p> <p>Дані щодо корисності: Дослідження Liu, et al. 2018²⁶ містить результати опитування пацієнтів з акромегалією в США щодо якості життя, пов'язаної із здоров'ям, а також щодо економічного тягаря захворювання та задоволеності лікуванням. Результати дослідження щодо якості життя, пов'язаної із здоров'ям, були отримані за опитувальником EQ-5D-3L та поділені за наявністю симптомів, пов'язаних з акромегалією.</p> <p>Значення корисності:</p> <ul style="list-style-type: none">● для стану активної форми акромегалії – 0,53;● для стану контрольованої форми акромегалії – 0,75. <p><i>За результатами економічної оцінки у межах 30-річного горизонту моделювання було отримано результат: 13,40 доданих років життя (LYG) для ланреотиду; 9,71 LYG для плацебо.</i></p> <p><i>Застосування ланреотиду забезпечує додаткові 3,69 LYG для пацієнтів з акромегалією порівняно з плацебо, враховуючи дисконтування.</i></p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 30-річного горизонту моделювання було отримано результат: 9,94 QALY для ланреотиду; 5,72 QALY для плацебо.</p> <p>Застосування ланреотиду забезпечує додаткові 4,22 QALY для пацієнтів з акромегалією порівняно з плацебо, враховуючи дисконтування.</p>
--	--	--

²³Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Flaseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M; Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):791-9. doi: 10.1210/jc.2013-2480. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24423324; PMCID: PMC3965714.

²⁴Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary.* 2010;13(1):18-28. doi: 10.1007/s11102-009-0191-1. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19639415; PMCID: PMC2807598.

²⁵Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J; SMS995B2401 Study Group. A prospective, multicenter study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Jun;66(6):859-68. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x. Epub 2007 Apr 25. PMID: 17465997; PMCID: PMC1974838.

²⁶Liu S, Adelman DT, Xu Y, Sisco J, Begelman SM, Webb SM, Badia X, Thethi TK, Fonseca V, Shi L. Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. *J Investig Med.* 2018 Mar;66(3):653-660. doi: 10.1136/jim-2017-000570. Epub 2017 Nov 18. PMID: 29151042.

3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на лікарські засоби (ланреотид); ● витрати на моніторинг стану пацієнтів; ● витрати на лікування побічних явищ ланреотиду. <p>Вартість ланреотиду розрахована на основі оптово-відпускної ціни, що становить 32 951,94 грн (розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, для глибокого підшкірного введення) та затверджена наказом МОЗ України від 18.03.2019 № 601. Витрати на одне застосування лікарського засобу на одного пацієнта становить 33 172,66 грн. Витрати на ланреотид на один цикл співпадають з річними витратами на ланреотид та становлять 435 593,08 грн.</p> <p>Річні витрати на спостереження (плацебо) становлять 6435,78 грн та співпадають з витратами на моніторинг стану пацієнта в стані активної форми акромегалії.</p> <p>Витрати за результатами моделювання (інтервал – 4 тижні): Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: 6 255 816,65 грн Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: 57 070,54 грн Різниця витрат: 6 198 746,11 грн</p> <p>Витрати за результатами моделювання (інтервал – 8 тижнів): Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: 3 482 792,48 грн Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: 57 070,54 грн Різниця витрат: 3 425 721,94 грн</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1 468 980,52 грн/QALY (інтервал – 4 тижні); ● 811 828,51 грн/QALY (інтервал – 8 тижнів); ● 1 680 429,86 грн/LYG (інтервал – 4 тижні); ● 928 685,47 грн/LYG (інтервал – 8 тижнів). <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником було проведено однофакторний (детерміністичний) та багатофакторний (ймовірнісний) аналізи чутливості для двох сценаріїв (інтервал у 4 та 8 тижнів). Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною значень вхідних параметрів на +/-20%, а результати представлені у вигляді діаграм “торнадо”. Найбільш чутливим фактором було визначено вартість одиниці лікарської форми ланреотиду. Багатофакторний аналіз чутливості було проведено за умови зменшення вартості одиниці лікарської форми ланреотиду на 20% до рівня 26 361,55 грн та з варіацією значень вхідних параметрів на +/-20% за нормальним розподілом, а кількість ітерацій становить 250. Відповідно до вищезазначених умов імовірнісного аналізу чутливості було представлено наступні результати:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ● 99,6% ітерацій перевищують значення 5 ВВП для сценарію з інтервалом у 4 тижні; ● 87,2% ітерацій перевищують значення 5 ВВП для сценарію з інтервалом у 8 тижнів.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заявником було зроблено припущення, що після нульового циклу моделі, пацієнти, які не мали клінічної відповіді на лікування ланреотидом, будуть виключені з моделювання, тобто застосування ланреотиду для цих пацієнтів буде призупинено, а ті, що мали клінічну відповідь, і будуть досліджуваною когортою. 2. Заявником було застосовано консервативне припущення щодо наявності ймовірності спонтанної стабілізації захворювання під час застосування плацебо на рівні 3% щорічно. 3. Ефективність лікування ланреотидом становить 35%. 4. Витрати на моніторинг стану пацієнта з активною формою акромегалії було розраховано відповідно до усередненого співвідношення прямих витрат на пацієнтів з активною та контрольованою формами акромегалії з досліджень Didoni, et al. 2004²⁷ та Luque-Ramírez, et al. 2007²⁸. За розрахунком заявника, витрати на моніторинг стану пацієнта з активною формою акромегалії в середньому в 1,48 рази більші за витрати на моніторинг стану пацієнта з контрольованою формою акромегалії. 5. Додатковий ризик смертності у пацієнтів з акромегалією порівняно із загальною популяцією було враховано заявником та застосовано стандартизований коефіцієнт смертності (SMR), що становить 1 для пацієнтів з контрольованою формою акромегалії та 2,4 для пацієнтів з активною формою акромегалії відповідно до дослідження Wolfi, et al. 2019²⁹. 6. Заявник вказує, що “стан активної акромегалії” відповідає тим пацієнтам, що мають 4 або більше симптомів з дослідження Liu, et al., 2018, а “стан контрольованої акромегалії” – від 0 до 3 симптомів.

За розрахунками заявника застосування ланреотиду забезпечує додаткові 4,22 QALY для пацієнтів з акромегалією порівняно з плацебо, враховуючи дисконтування, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (6 255 816,65 грн та 3 482 792,48 грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (57 070,54 грн для двох сценаріїв) у 109,6 та у 61 рази для сценарію з інтервалом у 4 тижні та у 8 тижнів відповідно.

²⁷Didoni, G., Grottoli, S., Gasco, V. et al. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. J Endocrinol Invest 27, 1034–1039 (2004). <https://doi.org/10.1007/BF03345306>

²⁸Luque-Ramírez M, Paramo C, Varela da Costa C, García-Mayor RV. Cost of management of invasive growth hormone-secreting macroadenoma. J Endocrinol Invest. 2007 Jul-Aug;30(7):541-5. doi: 10.1007/BF03346346. PMID: 17848835.

²⁹Wolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2018 Jul;179(1):59-71. doi: 10.1530/EJE-18-0255. Epub 2018 May 15. PMID: 29764907.

При застосуванні ланреотиду значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) порівняно з плацебо становлять:

для сценарію з інтервалом у 4 тижні

- 1 680 429,86 грн/LYG;
- 1 468 980,52 грн/QALY;

для сценарію з інтервалом у 8 тижнів

- 928 685,47 грн/LYG;
- 811 828,51 грн/QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія є неефективною, оскільки значення ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2022 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁰.

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

Заявником було обрано горизонт моделювання, що становить 30 років. При цьому, станом на останній цикл моделювання, частка пацієнтів групи ланреотиду, що перебуває в стані контрольованого захворювання, перевищує 35%. Це свідчить про те, що використаного горизонту моделювання недостатньо для оцінки відмінностей між результатами та витратами на заявлену медичну технологію та медичну технологію порівняння. Підхід заявника з використанням заявленого горизонту моделювання незначно занижує значення ICER.

Під час розрахунку смертності заявником була допущена технічна помилка щодо значення смертності залежно від віку, а саме від 50 до 54 років включно (0,09318 замість 0,00932).

Заявником було зроблено припущення, що існує можливість спонтанної стабілізації акромегалії, але за відсутності статистичних даних ймовірність спонтанної стабілізації захворювання встановлено на рівні 3% щороку. Обґрунтування значення ймовірності спонтанної стабілізації не було надано заявником, а частка пацієнтів у стані контрольованого захворювання під час застосування плацебо сягає 15%, що не є реалістичним чи обумовленим. Уповноваженим органом не вважається за доцільне застосування такого припущення. Застосування ймовірності спонтанної стабілізації захворювання в частині аналізу ефективності витрат на медичну технологію порівняння завищує значення ICER.

Застосування ланреотиду передбачає 13 застосувань лікарського засобу щороку. Заявником не було уніфіковано підхід до розрахунку кількості

³⁰<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

застосувань ланреотиду, через що розрахунок загальних витрат на цикл при використанні ланреотиду в активному стані захворювання відрізняється від розрахунку аналогічного показника для контрольованого стану захворювання. Такий підхід заявника до розрахунку витрат на один цикл моделі незначно завищує значення ICER.

Ключовим фактором, що впливає на результат аналізу ефективності витрат є підхід заявника до імплементації значення ефективності заявленого лікарського засобу. Заявником вказується, що відповідь на лікування ланреотидом визначається протягом першого року, або в нульовому циклі моделі. При цьому, пацієнти, які почали лікування ланреотидом та захворювання яких не стабілізувалося, вибувають з моделі і далі не розглядаються. Тобто, починаючи з першого циклу моделі розглядаються лише ті пацієнти, захворювання яких стабілізувалося під час нульового циклу моделі, а саме 35% пацієнтів відповідно до припущення про ефективність заявленого лікарського засобу. В той же час, витрати на нульовий цикл групи ланреотиду розраховуються як відношення суми витрат за відповідними категоріями до значення ефективності медичної технології. Такий підхід не відповідає структурі фармакоеконімічної моделі, що була надана, а також методологічним рекомендаціям щодо імплементації вхідних даних про клінічну ефективність лікарського засобу. З метою оцінки вагомості вказаного фактору уповноваженим органом було здійснено додаткові розрахунки з імплементацією ефективності лікарського засобу в матриці ймовірностей переходу, а також врахуванням інших факторів.

За результатами додаткових розрахунків уповноваженим органом було визначено, що значення ICER як для 4-тижневого, так і для 8-тижневого сценарію також буде перевищувати 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), тобто витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

З метою досягнення економічної доцільності в частині аналізу ефективності витрат використання лікарського засобу рекомендовано знизити ціну на заявлений лікарський засіб не менш ніж на 73,54% та 55,45% від оптово-відпускної ціни до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування ланреотиду порівняно з плацебо на основі змодельованих прямих медичних витрат.

Розмір орієнтовної цільової популяції на 2022-2026 рр. було визначено заявником на рівні 340 осіб з активною формою акромегалії. Заявник вказує, що статистична інформація щодо поширеності та захворюваності на акромегалію в Україні відсутня, що унеможливорює проведення достовірного регресійного аналізу з метою прогнозування розміру цільової когорти. В той же час, заявник

наголошує на тому, що розмір цільової популяції може бути уточнений в процесі збору інформації щодо потреби у лікарському засобі.

В досьє представлено базовий (плацебо) та новий (ланреотид) сценарії впливу на показники бюджету за умови різних інтервалів введення ланреотиду (4 тижні та 8 тижнів). Заявником було застосовано поступовий перехід на заявлену медичну технологію протягом п'яти років зі збільшенням частки пацієнтів, що застосовуватимуть ланреотид, на 20% щороку.

Заявником було додатково проведено однофакторний (детерміністичний) та багатофакторний (ймовірнісний) аналізи чутливості для аналізу впливу на показники бюджету для двох сценаріїв (інтервал у 4 та 8 тижнів) з варіацією значень вхідних параметрів на +/-20%. Результати однофакторного аналізу чутливості представлені у вигляді діаграм “торнадо” вказують на те, що результати аналізу впливу на показники бюджету є найбільш чутливими до значення вартості упаковки ланреотиду. Багатофакторний аналіз чутливості був здійснений за умови зниження вартості одиниці лікарської форми ланреотиду на 20% до рівня 26 361,55 грн. За результатами багатофакторного аналізу чутливості заявника очікуваний вплив на бюджет буде “середнім” відповідно до значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні.

Ймовірнісний аналіз чутливості заявника розраховував варіацію значень середнього впливу на бюджет за 5 років відповідно до зміни значень вхідних параметрів на +/-20% та за умови зниження вартості одиниці лікарської форми ланреотиду на 20%. Результати ймовірнісного аналізу чутливості заявника свідчать про те, що зважене середнє значення щорічного впливу на бюджет становитиме 128 267 403,42 грн та 95 970 766,53 грн для інтервалу у 4 та 8 тижнів відповідно. При цьому, 92,4% (інтервал – 4 тижні) та 49,6% (інтервал – 8 тижнів) ітерацій перевищують 100 млн грн. Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, середній щорічний вплив на бюджет буде великим для інтервалу введення у 4 тижні та середнім для інтервалу введення у 8 тижнів.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, представлено в таблиці 4. У таблиці 4 наведено кількість пацієнтів без урахування показників смертності. Показники смертності були розраховані заявником під час моделювання Маркова та враховані у даних щодо витрат на всю популяцію пацієнтів.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій за даними заявника

	Рік				
	2022	2023	2024	2025	2026
Кількість пацієнтів, які	340	340	340	340	340

Ланреотид для лікування акромегалії при підвищеному рівні циркулюючого гормону росту та інсуліноподібного фактора росту після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія, 01.11.2022

потребують лікування заявленим лікарським засобом					
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	340	340	340	340	340
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	272	204	136	68	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	68	136	204	272	340
Сценарій: інтервал застосування – 4 тижні					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	2 131 074,81	2 076 547,63	2 024 252,50	1 974 087,96	1 925 957,25
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн	30 924 257,24	114 105 465,20	142 681 463,48	171 077 995,30	151 293 750,31
Додатковий вплив на бюджет, грн	28 793 182,42	112 028 917,57	140 657 210,97	169 103 907,33	149 367 793,06
Сценарій: інтервал застосування – 8 тижнів					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	2 131 074,81	2 076 547,63	2 024 252,50	1 974 087,96	1 925 957,25
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн	16 548 602,47	99 827 809,27	114 112 608,42	128 332 420,93	94 455 292,36
Додатковий вплив на бюджет, грн	14 417 527,66	97 751 261,64	112 098 355,92	126 358 332,97	92 529 335,12

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, результати аналізу впливу на показники бюджету в Україні вказують на те, що вплив на бюджет для інтервалу введення у 4 тижні в перший рік буде помірним (від 22 млн до 38 млн грн), а у наступні роки – великим (перевищує 100 млн грн), але не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн. Аналогічно вплив на бюджет для інтервалу введення у 8 тижнів в перший рік буде незначним (до 22 млн грн), у другому та п'ятому роках – середнім (від 38 млн до 100 млн грн), у третьому та четвертому роках – великим (перевищує 100 млн грн), але не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн. Зазначаємо, що значення впливу на бюджет, що порівнювався з шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні відповідає витратам лише на заявлену медичну технологію.

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть 10 131 920,15 грн (для двох інтервалів), а при застосуванні ланреотиду (“новий сценарій”) – 599 951 011,37 грн та 443 154 813,30 грн (відповідно для інтервалу у 4 та 8 тижнів).

Заявником було встановлено, що вплив на бюджет для орієнтовної цільової популяції буде варіюватись від 28 793 182,42 грн у першому році до 149 367 793,06 грн у п'ятому році моделювання для інтервалу у 4 тижні (середнє значення – 119 990 202,27 грн) та від 14 417 527,66 грн у першому році до 126 358 332,97 грн у четвертому році моделювання для інтервалу у 8 тижнів (середнє значення – 88 630 962,66 грн).

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

Враховуючи те, що заявником були використані змодельовані прямі медичні витрати, фактори, що мали вплив на результат ефективності витрат, також мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету, а саме імплементація даних щодо клінічної ефективності, застосування ймовірності спонтанної стабілізації захворювання та обраний заявником горизонт моделювання.

Аналіз впливу на показники бюджету заявника розглядає лише тих пацієнтів, що матимуть клінічну відповідь на лікування ланреотидом та складає 35% від загальної кількості пацієнтів, що потребуватимуть застосування лікарського засобу. Витрати на застосування лікарського засобу в першому році до виключення тих, хто не має клінічної відповіді, розраховуються як відношення витрат на ланреотид до значення його ефективності.

Наприклад, використовуючи підхід заявника, кількість пацієнтів, які потенційно будуть отримувати заявлений лікарський засіб у першому році до виключення тих, хто не має клінічної відповіді, розраховується як відношення розміру орієнтовної цільової популяції (340 осіб) до значення ефективності ланреотиду (35%) та становитиме близько 971 осіб.

Ключовим фактором, що впливає на результати аналізу впливу на показники бюджету, є підхід заявника до розрахунку витрат із застосуванням значення ефективності ланреотиду з метою врахування тих пацієнтів, що будуть застосовувати ланреотид, але не матимуть клінічної відповіді та є виключеними з аналізу. Таким чином, підхід заявника не відображає загальної кількості пацієнтів, що саме потребуватимуть лікування, динаміку їх переходу між станами в частині аналізу ефективності витрат та спотворює розрахунок витрат на всю досліджувану когорту.

З метою визначення впливу заявленого лікарського засобу на показники бюджету з урахуванням факторів, що мають вплив на результати аналізу, уповноваженим органом були здійснені додаткові розрахунки. Розрахунки були здійснені відповідно до кількості пацієнтів у всеукраїнському національному реєстрі хворих на акромегалію та гіпофізарний гігантизм, що становить 844 пацієнтів. В той же час, враховуючи ймовірну популяційну поширеність, когорта пацієнтів, що потребуватиме застосування заявленої медичної технології, може бути значно більшою. За результатами додаткових розрахунків було визначено, що вплив заявленого лікарського засобу на показники бюджету буде середнім (від 38 млн до 100 млн грн) у перші два роки та великим (більше 100 млн грн) у наступні роки для 4-тижневого сценарію та помірним (від 22 млн до 38 млн грн) у першому та середнім (від 38 млн до 100 млн грн) у наступних роках для 8-тижневого сценарію.

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

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу ланреотид 120 мг порівняно з плацебо для лікування акромегалії при підвищеному рівні циркулюючого СТГ та ІФР-1 після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія, заявником надана коректно. В досьє вибір в якості компаратора відсутність терапії (плацебо) в умовах локальної клінічної практики в Україні на даний час є коректним та обґрунтованим.

Слід зазначити, що в досьє додатково представлений опис критеріїв включення та виключення публікацій в процесі пошуку, які не відповідають визначеному клінічному питанню та PICO. Описані в досьє систематичний огляд з мета-аналізом Leticia P. Leonart et al., 2018, публікація Laurence Katznelson, et al., 2016 та публікації описані в розділі вивчення якості життя: Geraedts VJ, et al., 2017; Liu, et al., 2018.; Webb SM, et al., 2016; Orlewska, et al., 2013 не відповідають визначеному в досьє клінічному питанню та PICO, тому розглядалися уповноваженим органом як джерела додаткової інформації.

Клінічна ефективність та безпека заявленого ЛЗ ланреотиду представлена у досьє за результатами клінічного дослідження NCT00234572 описаного в публікації **Melmed, et al., 2010** (прийнятної методологічної якості), метою якого було вивчення ефективності та безпеки однократної дози ланреотиду аутожель у порівнянні з плацебо у пацієнтів з акромегалією та підтвердження довгострокової ефективності та безпеки ланреотиду. За результатами дослідження ланреотид демонструє перевагу над плацебо через 4 тижні щодо зниження рівня СТГ >50%, що є коректним (відбулося у 90% пацієнтів з групи 120 мг у порівнянні з 0% в групі плацебо; $p < 0,001$). Через 4 тижні у 34% пацієнтів з групи ланреотиду аутожель (60 мг, 90 мг, 120 мг) було досягнуто рівень СТГ $\leq 2,5$ нг/мл у порівнянні з 0% в групі плацебо ($p < 0,001$). Кількість пацієнтів з нормальним рівнем ІФР-1 через 4 тижні збільшилася з 10% до 25% в групі ланреотиду аутожель (60 мг, 90 мг, 120 мг) та зменшилася з 8% до 4% в групі плацебо ($p < 0,05$).

На 16 та 52 тижні спостерігалася аналогічна тенденція, через 16 тижнів у 49% пацієнтів з групи ланреотиду аутожель (60 мг, 90 мг, 120 мг) було досягнуто рівень СТГ $\leq 2,5$ нг/мл, середній рівень СТГ знизився на 62,3% у порівнянні з вихідним рівнем, в групі 120 мг у 54% пацієнтів знизився рівень ІФР-1; на 52 тижні у 54% пацієнтів з групи ланреотиду аутожель (60 мг, 90 мг, 120 мг) було досягнуто рівень СТГ $\leq 2,5$ нг/мл, рівень СТГ в середньому знизився на 67,1% ($p < 0,001$), а рівень ІФР-1 на 48,9% ($p < 0,001$) у порівнянні з вихідним рівнем. Слід зауважити, що саме дослідження ефективності ланреотиду аутожель у дозуванні 120 мг у порівнянні з плацебо тривало всього 4 тижні (подвійна сліпа фаза).

За даними досліджень щодо вивчення якості життя у хворих на акромегалію показано, що в більшості досліджень спостерігали покращення якості життя після лікування акромегалії, відмічалася пряма кореляція між активністю акромегалії та зниженням показника якості життя пацієнтів. Також було виявлено, що гіпопітуїтаризм, який розвивається на фоні лікування акромегалії не має суттєвого впливу на оцінку якості життя.

Зазначаємо, що до фармакоеконічного аналізу було включено частку пацієнтів, у яких було досягнуто контрольований рівень ІФР-1 (35%), що було визначено заявником як показник порівняльної клінічної ефективності ланреотиду порівняно з плацебо. Вищезгаданий показник було отримано з

третинного джерела інформації, а саме настанови з клінічної практики ендокринологічного товариства Katznelson, et al., 2014, при цьому показник описує ефективність не лише ланреотиду, а загалом аналогів соматостатину (пасиреотид, ланреотид, октреотид). Отже, порівняльна клінічна ефективність ланреотиду представлена у досьє за результатами клінічного дослідження Melmed et al., 2010, а показник ефективності ланреотиду представлено у фармакоеконічному аналізі з іншого третинного джерела. Таким чином, дані щодо порівняльної клінічної ефективності (з клінічного розділу досьє) були перенесені до фармакоеконічного аналізу непослідовно.

Профіль безпеки оцінювали за результатами дослідження NCT00234572 (Melmed et al., 2010). Загалом ланреотид аутожель має сприятливий профіль безпеки. Найбільш частими побічними реакціями були шлунково-кишкові прояви. В групі ланреотиду аутожель 120 мг побічні реакції виникли у 91% пацієнтів, серйозні побічні реакції виникли у 23% пацієнтів. Найбільш розповсюдженими побічними реакціями в групі ланреотиду аутожель 120 мг були: діарея, жовчнокам'яна хвороба, біль у животі, інфільтрат у місці ін'єкції, алопеція, метеоризм, нудота, брадикардія, артралгія, анемія.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат використання лікарського засобу свідчить про те, що ланреотид має додану корисність, проте є більш витратним порівняно з плацебо, що є коректним. Проте, описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори, зокрема підхід заявника до імплементації ефективності ланреотиду, що формує загальний дизайн моделі, можуть мати значний вплив на значення ICER, а ключовим обмеженням аналізу є припущення щодо значення ефективності заявленої медичної технології. Аналіз ефективності витрат містить значну кількість методологічних розбіжностей, що утворює високий ступінь невизначеності. Тим не менше, і за результатами моделі заявника, і за результатами додаткових розрахунків уповноваженого органу, інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення та відповідає неефективним витратам відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним.

Заявником були надані результати аналізу впливу на показники бюджету. Проте, описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати значний вплив на результати аналізу. Ключовим фактором, що впливає як на результати аналізу впливу на показники бюджету, так і на результати аналізу ефективності витрат, є підхід заявника до імплементації ефективності ланреотиду, адже він не відображає загальної кількості пацієнтів, що саме потребуватимуть лікування, динаміку їх переходу між станами в частині аналізу ефективності витрат та спотворює розрахунок витрат на всю досліджувану когорту. Отже, результати аналізу впливу на показники бюджету заявника не можна визнати коректними.

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 120 мг для лікування акромегалії при підвищеному рівні циркулюючого гормону росту та інсуліноподібного фактора росту після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія, щодо можливості включення заявленого ЛЗ до програм центральних закупівель лікарських засобів або Національного переліку основних лікарських засобів або Позитивного переліку.

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

За результатами проведеної експертизи встановлено, що за даними клінічного дослідження NCT00234572 (Melmed et al., 2010): через 4 тижні, після першої ін'єкції зниження рівня СТГ >50% відбулося у 90% пацієнтів з групи ланреотиду 120 мг у порівнянні з 0% в групі плацебо ($p < 0,001$); через 16 тижнів у 49% пацієнтів з групи ланреотиду аутожель (60 мг, 90 мг, 120 мг) було досягнуто рівень $СТГ \leq 2,5$ нг/мл, в групі 120 мг у 54% пацієнтів знизився рівень ІФР-1; на 52 тижні у 54% пацієнтів з групи ланреотиду аутожель (60 мг, 90 мг, 120 мг) було досягнуто рівень $СТГ \leq 2,5$ нг/мл, рівень СТГ в середньому знизився на 67,1% ($p < 0,001$), а рівень ІФР-1 на 48,9% ($p < 0,001$) у порівнянні з вихідним рівнем.

За даними публікації Melmed et al., 2010 загалом ланреотид аутожель має сприятливий профіль безпеки. Найбільш розповсюдженими побічними реакціями в групі ланреотиду аутожель 120 мг були: діарея, жовчнокам'яна хвороба, біль у животі, інфільтрат у місці ін'єкції, алопеція, метеоризм, нудота, брадикардія, артралгія, анемія.

За даними досліджень щодо вивчення якості життя у хворих на акромегалію спостерігалось покращення якості життя після лікування акромегалії, відмічалася пряма кореляція між активністю акромегалії та зниженням показника якості життя пацієнтів.

Відповідно до міжнародних рекомендацій ендокринного товариства 2014 року, 11-ї погоджувальної конференції з акромегалії 2018 року та оновлених рекомендацій щодо лікування акромегалії гіпофізарного товариства 2020 року - для пацієнтів з персистуючим захворюванням після хірургічного втручання, або які не можуть бутивилікувані хірургічним методом, в якості терапії першої лінії рекомендовано використовувати аналоги соматостатину тривалої дії першого покоління.

За розрахунками заявника застосування ланреотиду забезпечує додаткові 4,22 QALY для пацієнтів з акромегалією порівняно з плацебо, враховуючи дисконтування, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (6 255 816,65 грн та 3 482 792,48 грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (57 070,54 грн для двох сценаріїв) у 109,6 та у 61 рази для сценарію з інтервалом у 4 тижні та у 8 тижнів відповідно.

При застосуванні ланреотиду додаткові витрати порівняно з плацебо становлять 1 680 429,86 грн/LYG та 1 468 980,52 грн/QALY для сценарію з інтервалом у 4 тижні, 928 685,47 грн/LYG та 811 828,51 грн/QALY для сценарію з інтервалом у 8 тижнів. Проте, аналіз ефективності витрат містить значну кількість методологічних розбіжностей, що утворює високий ступінь невизначеності. Тим не менше, і за результатами моделі заявника, і за результатами додаткових розрахунків уповноваженого органу, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія є неефективною, оскільки значення ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Враховуючи наявність факторів, що можуть мати значний вплив на результати аналізу впливу на показники бюджету, уповноваженим органом були здійснені додаткові розрахунки із застосуванням поступового переходу на заявлену медичну технологію протягом п'яти років зі збільшенням частки пацієнтів, що застосовуватимуть ланреотид, на 20% щороку. Розрахунки були здійснені відповідно до кількості пацієнтів у всеукраїнському національному реєстрі хворих на акромегалію та гіпофізарний гігантизм, що становить 844 пацієнтів. За результатами додаткових розрахунків вплив заявленого лікарського засобу на показники бюджету буде середнім (від 38 млн до 100 млн грн) у перші два роки та великим (більше 100 млн грн) у наступні роки для сценарію з 4-тижневим інтервалом застосування та помірним (від 22 млн до 38 млн грн) у першому та середнім (від 38 млн до 100 млн грн) у наступних роках для сценарію з 8-тижневим інтервалом застосування ланреотиду, але не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Таким чином, за результатами державної ОМТ відповідно до заяви і досьє щодо включення лікарського засобу ланреотид 120 мг до Національного переліку основних лікарських засобів або Позитивного переліку для лікування хворих на акромегалію при підвищеному рівні циркулюючого гормону росту та інсуліноподібного фактора росту після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування ланреотиду для лікування хворих у першій лінії медикаментозної терапії акромегалії (Акромегалія: Керівництво з клінічної практики ендокринного товариства 2014 року; Узгодження (консенсус) щодо результатів лікування акромегалії (за результатами 11-ї погоджувальної конференції з акромегалії) 2018 року; Оновлені рекомендації щодо лікування акромегалії гіпофізарного товариства 2020 року);

- за результатами порівняльної клінічної ефективності встановлено, що призначення ланреотиду 120 мг призвело до покращення показників рівня СТГ: на 4 тижні рівень СТГ в сироватці знизився на >50% від вихідного рівня у 90% з групи ланреотиду 120 мг порівняно з 0% у пацієнтів, які отримували плацебо, $p < 0,001$, через 16 тижнів у 49% пацієнтів з групи ланреотиду аутожель (60 мг, 90 мг, 120 мг) було досягнуто рівень $СТГ \leq 2,5$ нг/мл, в групі 120 мг у 54% пацієнтів знизився рівень ІФР-1; на 52 тижні у 54% пацієнтів з групи ланреотиду аутожель (60 мг, 90 мг, 120 мг) було досягнуто рівень $СТГ \leq 2,5$ нг/мл, рівень СТГ в середньому знизився на 67,1% ($p < 0,001$), а рівень ІФР-1 на 48,9% ($p < 0,001$) у порівнянні з вихідним рівнем;

- за даними публікації Melmed et al., 2010 дані щодо безпеки не є порівняльними. Найбільш частими побічними реакціями були шлунково-кишкові прояви. В групі ланреотиду аутожель 120 мг побічні реакції виникли у 91% пацієнтів, серйозні побічні реакції виникли у 23% пацієнтів. Найбільш розповсюдженими побічними реакціями в групі ланреотиду аутожель 120 мг були: діарея (47%), жовчнокам'яна хвороба (24%), біль у животі (15%), інфільтрат у місці ін'єкції (11%), алопеція (9%), метеоризм (9%), нудота (8%), брадикардія (5%), артралгія (5%), анемія (5%);

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні ланреотиду: додаткові витрати порівняно з плацебо становлять 1 680 429,86 грн/LYG та 1 468 980,52 грн/QALY для сценарію з інтервалом у 4 тижні, 928 685,47 грн/LYG та 811 828,51 грн/QALY для сценарію з інтервалом у 8 тижнів; відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія є неефективною, оскільки значення ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (за результатами додаткових розрахунків вплив на показники бюджету буде середнім (від 38 млн до 100 млн грн) у перші два роки та великим (більше 100 млн грн) у наступні роки для сценарію з 4-тижневим інтервалом застосування та помірним (від 22 млн до 38 млн грн) у першому та середнім (від 38 млн до 100 млн грн) у наступних роках для сценарію з 8-тижневим інтервалом застосування ланреотиду; не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними з листів від ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка” та ГС “Орфанні захворювання України” розрахункова кількість (за відсутності об’єктивних статистичних даних) хворих на акромегалію в Україні в 2018 році за офіційними даними становила 844, але згідно з ймовірною популяційною поширеністю повинна складати від 1 158 до 5 661 пацієнтів;

- орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування ланреотидом становить 340 пацієнтів, за даними альтернативних розрахунків проведених уповноваженим органом, враховуючи ймовірну популяційну поширеність цільова когорта пацієнтів хворих на акромегалію складає від 684 до 4 585 пацієнтів, отже надана в досє когорта (340 пацієнтів) є значно заниженою. Слід прийняти до уваги наявність незадоволеної потреби в зв’язку з відсутністю ЛЗ для лікування акромегалії, що забезпечуються за державний кошт;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (постановою Кабінету Міністрів України від 31 березня 2015 р. №160 «Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання»);

- генеричні лікарські засоби для ланреотиду на ринку України не зареєстровані.

Враховуючи додану корисність ланреотиду та незадоволену потребу, з метою забезпечення доступу до лікування акромегалії при підвищеному рівні циркулюючого гормону росту та інсуліноподібного фактора росту після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія рекомендовано розглянути можливість застосування процедури договору керованого доступу. З метою досягнення економічної доцільності на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України рекомендованим є зниження ціни на заявлений лікарський засіб не менш ніж на 73,54% та 55,45% від оптово-відпускної ціни до рівня 8 720,05 грн та 14 678,75 грн відповідно для порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні (3 ВВП на душу населення - 395 832,00 грн та 5 ВВП на душу населення - 659 720,00 грн).

Ланреотид для лікування акромегалії при підвищеному рівні циркулюючого гормону росту та інсуліноподібного фактора росту після оперативного втручання та/або радіотерапії або у разі, якщо протипоказані оперативне втручання та/або радіотерапія, 01.11.2022

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.