



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 дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу станом на 21.04.2022

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 21.04.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів¹ **СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ 120 мг** - 1 попередньо наповнений шприц містить ланреотид (у вигляді ланреотиду ацетату) 120 мг;

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

також зареєстровані дозування по 1 попередньо наповненому шприцю що містять ланреотид (у вигляді ланреотиду ацетату) 90мг та 60мг.

Виробник - ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК, Франція

Заявник - ІПСЕН ФАРМА, Франція

2) торговельна назва лікарського засобу:

СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ 120 мг

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ланреотид/Lanreotide

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

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

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, 21.04.2022

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

5) форма випуску:

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

6) спосіб застосування лікарського засобу:

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

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

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

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

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

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

Ланреотид, подібно до соматостатину, чинить загальну екзокринну антисекреторну дію. Він пригнічує базальну секрецію мотиліну, шлункових інгібуючих пептидів та поліпептидів підшлункової залози, але не чинить значної дії на секрецію травних ферментів або шлункову секрецію. Окрім того, він знижує рівень плазматичного хромограніну А та 5-НІАА (5-гідроксиіндолацетової кислоти) сечової кислоти у пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози і підвищеним рівнем цих пухлинних маркерів. Ланреотид значно пригнічує пов'язане з прийомом їжі посилення кровообігу у верхній брижовій артерії та ворітній вені. Ланреотид значно зменшує гідроелектролітичну секрецію в порожній кишці (секрецію води, натрію, калію та хлоридів), яка стимулюється простагландином Е1. Ланреотид знижує рівень пролактину у пацієнтів із акромегалією, які отримують лікування протягом тривалого часу. Ланреотид чинить пригнічувальну дію на екзокринну кишкову секрецію, травні гормони та механізм утворення кліткових протофібрил при його застосуванні в терапії симптомів ендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту, особливо карциноїдних пухлин.

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

Код АТХ N01CB03.

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

Лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, 21.04.2022

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

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

Лікування клінічних симптомів, спричинених акромегалією.

Лікування клінічних симптомів карциноїдних пухлин.

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

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

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

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

В досьє зазначено, що Міністерством охорони здоров'я України оприлюднено проект постанови Кабінету Міністрів України (далі - КМУ) «Про затвердження Національної стратегії контролю онкологічних захворювань до 2030 року», який розроблено з метою вдосконалення діяльності держави щодо поступового зниження захворюваності та смертності, спричиненої онкологічними захворюваннями, покращення якості життя пацієнтів, забезпечення створення системи надання доступних високоякісних медичних послуг в Україні, розв'язання системних проблем у зазначеній сфері.

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зазначає, що зазначений проект постанови КМУ «Про затвердження Національної стратегії контролю онкологічних захворювань до 2030 року» був оприлюднений 28.01.2021 року, але після внесення пропозицій під час його громадського обговорення на офіційному сайті МОЗ України 16.09.2021 року був оприлюднений для громадського обговорення проект розпорядження КМУ «Деякі питання Національної стратегії здійснення контролю за онкологічними захворюваннями на період до 2030 року» та операційний план щодо реалізації Національної стратегії здійснення контролю за онкологічними захворюваннями на 2022-2024 роки. На час проведення державної ОМТ зазначені нормативно-правові документи не введені в дію.

В досьє зазначено, що клінічною особливістю НЕР є латентний перебіг та їх повільне прогресування. Хоча за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), захворюваність на НЕР становить усього 2-3 випадки на 100 тис. населення на рік, останніми роками спостерігається підвищення частоти їх виявлення до 3,65. Слід зазначити, що оскільки термін НЕР є загальноновизнаним протягом багатьох років, він часто

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

використовується в літературі для опису новоутворень низького, середнього та високого ступеня. У визначенні класифікації ВООЗ 2010, 2017² „карциноідні пухлини” вважаються еквівалентними G1 GEP-NETs. Добре диференційовані пухлини класифікуються як G1 або G2 НЕП; слабо диференційовані пухлини класифікуються як G3 (дрібноклітинний або великоклітинний тип), змішана аденокарцинома та нейроендокринна карцинома або пухлиноподібні ураження. Ступінь пухлини заснована на проліферації, вимірний за відсотком імуномаркування неопластичних клітин для маркера проліферації Ki-67 та/або за кількістю мітозів на одиницю площі пухлини (зазвичай виражається у мітозах на 10 потужних мікроскопічних полів або на 2 мм²).

Пацієнти з НЕП (близько 50% пацієнтів з метастатичними НЕП ШКТ)³ можуть мати симптоми, асоційовані з гормональною гіперсекрецією, а саме припливи, почервоніння шкіри обличчя, діарею при карциноїдному синдромі, гіпертензію при феохромоцитомі, а також прояви, спричинені гіперсекрецією інсуліну, глюкагону, гастрину та інших гормонів у випадку НЕП підшлункової залози. Пацієнти з гормональними симптомами мають так звані функціонуючі НЕП або, відповідно, без симптомів — нефункціонуючі.

Безумовно, стадія та диференціювання НЕП є основними факторами прогнозу у пацієнтів із НЕП ШКТ. Існують ще декілька показників, які тією чи іншою мірою впливають на прогноз, а саме: стан краю резекції (R), васкулярна та периневральна інвазія. Функціональний статус НЕП також розцінюється як фактор прогнозу НЕП. Інші потенціальні чинники прогнозу: хромогранін А, підвищений його рівень або динаміка до підвищення в процесі лікування асоціюється з поганим прогнозом НЕП.

В досє зазначено, що в Україні відсутня статистика захворюваності на НЕП і така інформація відсутня у Національному канцер-реєстрі України. За неопублікованими даними Національного інституту раку кількість пацієнтів з нейроендокринними пухлинами, які потребують лікування ланреотидом, становить 300 пацієнтів. У публікації “Нейроендокринні пухлини: як зробити медичну допомогу доступнішою”, Устінов О.В., 2016⁴ зазначено, що НЕП - це родина онкологічних патологій, які викликають утворення пухлин у ней-роендокринній системі. Нейроендокринна система, у свою чергу, в нормі виробляє гормони і виділяє їх у кров. Отже, НЕП утворюються гормонопродукуючими клітинами. Найчастіше ці пухлини локалізуються у шлунку і тонкому кишечнику. За походженням виділяють:

- НЕП, що розвиваються з верхньої ділянки кишкової трубки (40–45%). Це легені, тимус, шлунок, підшлункова залоза, перша ділянка дванадцятипалої кишки;
- НЕП, що розвиваються із середньої ділянки кишкової трубки (30–40%). Це друга частина дванадцятипалої кишки, тонка кишка, клубова кишка, висхідна ободова кишка;
- НЕП, що розвиваються з кінцевої ділянки кишкової трубки (20–25%). Це поперекова та низхідна ободова кишка, сигмовидна кишка, пряма кишка.

Деякі НЕП є спадковими хворобами, спричиненими генами, що відповідають за виникнення захворювань у родинах. Також деякі НЕП викликають гіперсекрецію певних гормонів у кров, що спричинює тяжкий перебіг захворювання та високу смертність. Ці пухлини виникають частіше, ніж рак шлунка і підшлункової залози взяті разом. НЕП складно діагностувати. Наприклад, встановлення діагнозу пухлин шлунка, кишечника та підшлункової залози може затримуватися протягом 10 років. В Україні станом на 2013 р. було зареєстровано 164 458 первинних пацієнтів із солідними злоякісними пухлинами. У світі НЕП ШКТ становить 2% усіх злоякісних пухлин. Згідно з прогнозами, в Україні на рік має з’являтися приблизно 3200 нових пацієнтів. У вищезазначеній публікації Устінов О.В.,

²<https://research.rug.nl/en/publications/competitive-testing-of-the-who-2010-versus-the-who-2017-grading-o>

³<https://www.clinicaloncology.com.ua/article/21048/klinichni-rekomendacii-diaagnostiki-ta-likuvannya-metastatichnix-nejroendokrinnix-puxlin-shlunkovo-kishkovogo-traktuc>

⁴<https://www.umj.com.ua/article/103572/nejroendokrinni-puhlini-yak-zrobiti-medichnu-dopomogu-dostupnishoyu>

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

2016 за даними Національного канцер-реєстру у 2013 р. зареєстровано лише 156 випадків (у 2012 р. - 167 випадки)⁵.

В досьє при аналізі було обрано орієнтовну фокусну популяцію в 300 осіб з НЕП, оскільки статистична інформація щодо поширеності та захворюваності на НЕП в Україні відсутня. Як зазначено у досьє, з цієї причини неможливо провести регресійний аналіз та спрогнозувати популяцію на 5 років на основі даних медичної статистики. За таких обставин можлива зміна популяції за 5 років була врахована як додаткова модель зростання/зменшення популяції в межах приросту $\pm 20\%$ на рік при проведенні аналізу чутливості впливу на бюджет.

За даними публікації “Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences?” Satya Das et al., 2021⁶ захворюваність і поширеність НЕП продовжує зростати в усьому світі, з найбільшими темпами зростання в таких країнах, як США, Канада та Норвегія. Тільки в США за останні чотири десятиліття захворюваність НЕП зростає більше ніж у 6 разів, з переважним зростанням локалізованих пухлин, а не метастатичних пухлин; нинішня поширеність НЕП у США становить приблизно 170 000 пацієнтів. GEP-NETs є найпоширенішим підтипом НЕП, який становить 55–70% усіх НЕП. За даними бази даних нагляду, епідеміології та кінцевих результатів Національного інституту раку (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database from the National Cancer Institute), в США у період з 1973 по 2012 рік було виявлено 6291 випадок GEP-NETs. З цих випадків 38% НЕП виникли в товстій, прямій кишці або задній кишці, тоді як 23% виникли в підшлунковій залозі. Показники захворюваності GEP-NETs постійно зростають з 1,5 випадків на 1 000 000 у 1973 році до 4,6 випадків на 1 000 000 у 2012 році. За гістологією, 34% випадків були дрібноклітинними карциномами. Наявність метастатичного захворювання на момент діагностики коливалась від 40 до 76%, при цьому НЕП підшлункової залози, швидше за все, були з метастазами⁷.

Відкрите джерело інформації про рідкісні захворювання OrphaNet⁸ надає показник поширеності лише для нейроендокринної пухлини шлунка (1-9/100 000) та підшлункової залози (1-5/10 000) та сімейної нейроендокринної пухлини шлунка 1 типу (<1/1 000 000). Відсутні показники поширеності нейроендокринної пухлини дванадцятипалої кишки, клубової кишки, порожньої кишки, тонкої кишки, нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози, нейроендокринних пухлин іншої локалізації.

Уповноваженим органом з державної ОМТ додатково проведено пошук інформації щодо захворюваності та поширеності НЕП в Україні. Станом на 14.04.2022 підтверджено відсутність даних Центру медичної статистики МОЗ України за 2016-2022 рр. та офіційних даних Національного інституту раку щодо даної нозології у відкритому доступі.

За офіційними даними Національного інституту раку відсутні Бюлетені Національного канцер-реєстру України за 2012 - 2013 роки, на які йде посилання у досьє, але наявні Бюлетені Національного канцер-реєстру України №21 “Рак в Україні 2018-2019 Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби”⁹ та №22 “Рак в Україні 2019-2020 Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби”¹⁰, в яких надані дані лише для злоякісних новоутворень шлунку (С 16), злоякісних новоутворень ободової кишки (С 18) та злоякісних новоутворень підшлункової залози (С 25). Окремі дані щодо НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози не представлені.

⁵ <https://www.umj.com.ua/article/103572/nejroendokrinni-puhlini-yak-zrobiti-medichnu-dopomogu-dostupnishoyu>

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8118193/>

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5801102/>

⁸ <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>

⁹ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm

¹⁰ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, 21.04.2022

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

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

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

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

Отримавши та проаналізувавши дані від закладів охорони здоров'я, не можна зробити достовірний висновок щодо коректності припущення заявника щодо кількості пацієнтів. Зауважуємо, що обмеженість статистичних даних щодо захворюваності та поширеності НЕР є значною, тому кількість пацієнтів цільової когорти є обережним припущенням, але може бути співставною з реальною кількістю пацієнтів.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

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

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

Компаратор (C, comparator) – плацебо (спостереження «Wait and see»).

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

В досьє зазначено, що технологію порівняння обрано на основі вивчення діючих технологій лікування нейроендокринних пухлин в Україні. Для аналізу обрано технологію порівняння – плацебо (спостереження «Wait and see»). За повідомленням у досьє, відповідно до клінічних рекомендацій діагностики та лікування метастатичних НЕР шлунково-кишкового тракту¹¹, альтернативою застосування ЛЗ ланреотид є ЛЗ октреотид пролонгованої дії (Сандостатин ЛАР). 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. Заявником було проаналізовано наступні джерела інформації про реальну поточну клінічну практику для обґрунтування вибору компаратора: перелік гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету; стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови; консультації з клінічними експертами; дані електронної системи охорони здоров'я (e-liku); маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів (інших медичних технологій).

Обґрунтування вибору компаратора в досьє є послідовним, методологічно коректним та обґрунтованим.

¹¹<https://www.clinicaloncology.com.ua/article/21048/klinichni-rekomendacii-diaagnostiki-ta-likuvannya-metastatichnix-nejroendokrinnix-puxlin-shlunkovo-kishkovogo-traktu>

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

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

Інформація в досьє представлена на основі 96-тижневого багатоцентрового рандомізованого, подвійно-засліпленого, плацебо-контрольованого, дослідження фази III CLARINET¹² (публікація Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158 далі - *Caplin M. et al., 2014*)¹³, метою якого було вивчення антипроліферативних ефектів ланреотиду, аналогу соматостатину тривалої дії, який вводили 120 мг кожні 28 днів, у більш ніж 200 пацієнтів з нефункціонуючими, позитивно реагуючими на рецептори соматостатину, ентопанкреатичними НЕП з індексом Ki-67 менше 10%.

Пацієнти:

дорослі пацієнти, які страждали на нефункціонуючі неоперабельні метастатичні та/або місцевопоширені НЕП з гістологічно підтвердженими добре або помірно диференційованими пухлинами з первинною локалізацією у підшлунковій залозі (44,6% пацієнтів), середній кишці (35,8% пацієнтів), задній кишці (6,9%) або ж із іншою/невідомою первинною локалізацією (12,7%).

69% пацієнтів із GEP-NETs мали пухлини 1-го ступеня диференціювання (G1), що визначалися за індексом проліферації Ki67 $\leq 2\%$ (50,5% від загальної популяції пацієнтів) або ж мітотичним індексом < 2 мітози/10 у полі зору (18,5% від загальної популяції пацієнтів),

30% пацієнтів із GEP-NETs мали пухлини в нижньому діапазоні 2-го ступеня (G2), що визначалися за індексом Ki67 $> 2\% - \leq 10\%$.

У 1% пацієнтів відомості про ступінь були недоступні. З дослідження були виключені пацієнти з GEP-NETs ступеня G2 із вищим індексом проліферації клітин (Ki 67 $> 10\% - \leq 20\%$) і нейроендокринними карциномами шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози ступеня G3 (індекс Ki 67 $> 20\%$).

Загалом, 52,5% пацієнтів мали печінкове пухлинне навантаження $\leq 10\%$, 14,5% мали печінкову пухлинну масу > 10 , а $\leq 25\%$ і 33% мали печінкову пухлинну масу $> 25\%$.

За функціональним станом НЕП були нефункціонуючими, за винятком гастрином, які належним чином контролювалися за допомогою інгібіторів протонної помпи протягом 4 місяців або довше.

Втручання: ланреотид у вигляді глибокої підшкірної ін'єкції 120 мг кожні 28 днів (n=101).

Порівняння (компаратор): плацебо (спостереження) (n=103).

Результати

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування захворювання (PFS), вимірювана до прогресування захворювання за RECIST 1.0 або ж смерті протягом 96 тижнів після початку лікування. При аналізі PFS використовувалося незалежне централізоване радіологічне оцінювання прогресування захворювання.

Вторинні кінцеві точки

- загальна виживаність (OS);
- якість життя (оцінена за опитувальником European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaires QLQ-C30 and QLQ-GI.NET21);
- безпека.

¹²<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00353496>

¹³Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Кі67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

Також було визначено кілька клінічно значущих підгруп відповідно до: наявності/відсутності прогресування захворювання; наявна/відсутня попередня терапія НЕП; локалізація первинної пухлини (середня кишка/підшлункова залоза/задня кишка/інше). Додаткові клінічно значущі підгрупи були визначені в post hoc аналізі відповідно до ступеня пухлини (1/2) та навантаження на печінку ($\leq 25\%$ / $> 25\%$) на момент вступу до основного дослідження.

Основний аналіз PFS був заснований на популяції ІТТ. Популяція ІТТ складалася з 204 пацієнтів (група ланреотиду $n = 101$; група плацебо $n = 103$).

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

В досьє зазначено, що сприятливий вплив ланреотиду на зниження ризику прогресування або смерті був постійним, незалежно від локалізації первинної пухлини, печінкового пухлинного навантаження, попередньої хіміотерапії, вихідного значення Кі67, ступеня диференціювання пухлини або ж інших попередньо визначених характеристик. Клінічно значущий позитивний ефект від лікування лікарським засобом ланреотид спостерігався у пацієнтів із пухлинами підшлункової залози, середньої кишки або іншого/невідомого походження, як у загальній популяції дослідження.

Під час експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості заявленої публікації за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів, за результатами якої встановлено високу методологічну якість публікації *Carlin M. et al., 2014* (що розкриває результати клінічного дослідження CLARINET).

Звертаємо увагу, що в дослідження CLARINET були включені пацієнти з нефункціонуючими НЕП, за винятком гастрином, які належним чином контролювалися за допомогою інгібіторів протонної помпи протягом 4 місяців або довше, більшість пацієнтів не отримували попереднього лікування (84%) і не мали прогресування захворювання згідно з критеріями RECIST, версія 1.0 протягом 3-6 місяців до рандомізації (96%).

За результатами вивчення наданої публікації уповноважений орган з державної ОМТ зазначає доповнення до результатів дослідження, викладених в досьє. Результати стратифікаційного аналізу (за підгрупами):

- підгрупа НЕП підшлункової залози
медіана PFS в у пацієнтів групи ланреотид не досягнута, в групі плацебо 12,1 (95% CI, 9,4 – 18,3) місяців, HR = 0,58 (95% CI, 0,32 – 1,04);
- підгрупа НЕП походженням з середньої кишки
медіана PFS в у пацієнтів групи ланреотид не досягнута, в групі плацебо 21,1 (95% CI, не досягнута – 17,0), HR = 0,35 (95% CI, 0,16 – 0,80);
- підгрупа НЕП походженням із задньої кишки
медіана PFS в у пацієнтів групи ланреотид не досягнута, в групі плацебо 24,0 (95% CI, не досягнута – 17,0), HR = 1,47 (95% CI, 0,16–13,4);
- підгрупа НЕП іншим/невідомим походженням
медіана PFS в у пацієнтів групи ланреотид не досягнута, в групі плацебо 15,0 (95% CI, не досягнута – 17,0), HR = 0,21 (95% CI, 0,04–1,03);
- підгрупа ступеня диференціювання пухлини G1
медіана PFS у пацієнтів групи ланреотид не досягнута, в групі плацебо 18,3 (95% CI, 12,7 – 24,0) місяців, HR = 0,43 (95% CI, 0,25 – 0,74);
- підгрупа ступеня диференціювання пухлини G2
медіана PFS у пацієнтів групи ланреотид не досягнута; в групі плацебо 12,1 (95% CI, 9,0 – 18,0) місяців; HR = 0,45 (95% CI, 0,22 – 0,94);
- підгрупа навантаження на печінку ($\leq 25\%$)

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Кі67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

медіана PFS у пацієнтів групи ланреотид не досягнута; в групі плацебо 21,1 (95% CI, 17,6 – 24,4) місяців; HR = 0,34 (95% CI, 0,18 – 0,62);

- підгрупа навантаження на печінку (>25%)

медіана PFS у пацієнтів групи ланреотид 24,1 (95% CI, не досягнута – 9,3) місяців; в групі плацебо 9,4 (6,3 – 12,0) місяців; HR = 0,45 (95% CI, 0,23 – 0,68).

Таким чином, за даними публікації CLARINET покращення показника PFS представлені для підгруп за локалізацією, підгруп за ступенем диференціювання пухлини (G1 та G2), навантаження на печінку та всієї ITT популяції. Результати оцінки ITT популяції вказують на те, що застосування ланреотиду значно збільшує час перебування пацієнтів у стані без прогресування НЕР і, відповідно, знижує відносний ризик прогресування захворювання ($p < 0,001$). Статистична оцінка достовірності (p) по підгрупах не зазначена, але довірчі інтервали не перетинають 1 (окрім деяких підгруп за локалізацією), що дозволяє зробити висновок про достовірність оцінок і перевагу ланреотиду відносно плацебо.

Зокрема, стратифікація по локалізації пухлини свідчить про вплив даного чинника на оцінку виживання без прогресування. Статистично значущу перевагу ланреотиду за показником PFS виявлено при локалізації в області середньої кишки HR = 0,35 (95% CI, 0,16 - 0,80), але і при локалізації НЕР у підшлункової залозі та при іншій/невідомій локалізації також є певна клінічна перевага. При всіх інших локалізаціях (задня кишка) статистично значущої переваги не виявлено.

Кількість пацієнтів без прогресування до 48 тижнів при порівнянні ланреотиду і плацебо показує істотну перевагу ланреотиду, відношення шансів OR = 2,11 (95% CI, 1,19 - 3,76, $p < 0,05$); кількість пацієнтів без прогресування до 96 тижнів OR = 3,27 (95% CI, 1,81- 5,93, $p < 0,001$). Дані результати ефективності наведені з довірчими інтервалами і оцінкою достовірності відмінностей (p).

Серед пацієнтів групи ланреотид зафіксовано 19 смертей (з 101 пацієнта), з групи плацебо - 17 смертей (з 103 пацієнтів). При порівнянні кривих виживаності за допомогою log-rank test статистично достовірної різниці між групами лікування щодо параметру загальна виживаність (overall survival, OS) не спостерігалась ($p = 0,88$); розрахункові показники виживаності без прогресування захворювання через 24 місяці становили 65,1% (95% CI, 54,0–74,1) у групі ланреотиду та 33,0% (95% CI, 23,0–43,3) у групі плацебо.

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

У досьє також зазначено, що дослідження CLARINET мало продовження (дослідження CLARINET-OLE), в якому всі пацієнти отримували ланреотид у дозі 120 мг кожні 28 днів. В цілому 89 пацієнтів брали участь у CLARINET-OLE (із групи ланреотид $n = 42$; із групи плацебо, $n = 47$): 38% мали панкрео-НЕР, 39% походженням з середньої кишки і 23% інші/невідомі первинні пухлини. Результати розширеного дослідження CLARINET-OLE представлені в двох публікаціях *Caplin M. et al., 2016* та *Caplin M. et al., 2021*. Медіана PFS в групі ланреотиду (що отримували ланреотид як в основному так і в розширеному дослідженні) була 38,5 місяців (95% CI: 30,9; 59,4). В цілому, 26 пацієнтів, що були включені у розширене дослідження (16 із групи ланреотид/ланреотид та 10 з групи плацебо/ланреотид) завершили CLARINET-OLE (були живі і не мали прогресування хвороби після завершення CLARINET-OLE). Максимальна тривалість дослідження становила 8,6 років. Медіана застосування ланреотиду у пацієнтів, які отримували ланреотид у дослідженні CLARINET та CLARINET-OLE (група ланреотид/ланреотид), становила 59,0 (26,0–102,3) місяців.

Уповноважений орган з державної ОМТ зазначає, що в публікації *Caplin M. et al., 2016*¹⁴ представлені дані з попередньо запланованого проміжного аналізу поточного

¹⁴<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740728/>

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, 21.04.2022 відкритого розширення (OLE) до основного дослідження тільки з одним ЛЗ (ланреотид 120 мг); в публікації Caplin M. et al., 2021¹⁵ представлені кінцеві результати розширеного дослідження CLARINET-OLE (всі пацієнти отримували ланреотид у дозі 120 мг кожні 28 днів). Основною метою дослідження CLARINET-OLE було дослідити довгострокову безпеку ланреотиду у пацієнтів з НЕР підшлункової залози та кишечника. Безпеку/переносимість ланреотиду досліджували не лише у пацієнтів, які отримували ланреотид, як у основному дослідженні, так і в дослідженні OLE, але також у пацієнтів, які перейшли з групи плацебо (з основного дослідження) в групу ланреотид (в розширеному дослідженні OLE). Зазначені публікації Caplin M. et al., 2016 та Caplin M. et al., 2021 розглядалися в рамках досьє лише як додаткова інформація.

Щодо результатів аналізу безпеки в досьє зазначені побічні реакції (далі - ПР) з інструкції для медичного застосування. Найбільш частими ПР після лікування ланреотидом є порушення з боку шлунково-кишкового тракту (найчастіше діарея, біль у животі, зазвичай легкі або помірні та тимчасового характеру), жовчнокам'яна хвороба (найчастіше безсимптомна) та реакції в місці введення (біль, вузлики, затвердіння). Профіль побічних реакцій аналогічний для всіх показань. Також в досьє включена таблиця з описом побічних реакцій при застосуванні ланреотиду (за даними публікації Caplin M. et al., 2014 в дослідженні CLARINET подібна частка осіб у двох групах мала будь-які побічні реакції (ПР) (88% у групі ланреотиду та 90% у групі плацебо). Більшість із цих осіб мали ПР легкого ступеню (17% у кожній групі) або помірного (44% у групі ланреотиду та 43% у групі плацебо). Половина учасників у групі ланреотиду мали ПР, пов'язані з досліджуванним ЛЗ (проти 28% у групі плацебо), найчастіше це була діарея (26% проти 9%), абдомінальний біль (14% проти 9%), жовчнокам'яну хворобу (10% проти 3%), метеоризм (8% проти 5%).

На основі об'єднаних даних основного дослідження CLARINET та розширеного дослідження CLARINET-OLE найпоширенішими ПР також були діарея та біль у животі, частота цих ПР була нижчою у розширеному дослідженні CLARINET-OLE. Пацієнти, які перейшли з плацебо на ланреотид (розширене дослідження CLARINET-OLE), повідомляли про подібну частоту ПР у розширеному дослідженні CLARINET-OLE та основному дослідженні CLARINET, за винятком того, що більше випадків діареї вважалося пов'язане з отриманим лікуванням у розширеному дослідженні CLARINET-OLE (загальна частота діареї незмінна).

Уповноваженим органом з державної ОМТ був проведений аналіз, верифікація зазначеної у досьє інформації з третинних джерел доказових даних щодо рекомендацій застосування заявленого ЛЗ ланреотид для лікування пацієнтів з НЕР шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki-67 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.

Ланреотид не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України ланреотид включений до 13 випуску Державного формуляра ЛЗ (наказ МОЗ України від 22.04.2021 №792) за заявленим показанням.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁶:

відсутні клінічні протоколи та настанови щодо ведення пацієнтів з НЕР шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози;

¹⁵<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881960/>

¹⁶https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, 21.04.2022

локальний протокол Національного інституту раку “Клінічні рекомендації діагностики та лікування метастатичних нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту”¹⁷ розглядає варіанти лікування з посиланням на рекомендації консенсусу Європейського товариства з вивчення нейроендокринних пухлин (ENETS) за 2016 р.

Ланреотид рекомендовано застосовувати для лікування *НЕР шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози* рядом сучасних міжнародних настанов та рекомендацій консенсусів:

▪ **Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі (NCCN). Нейроендокринні та пухлини надниркових залоз (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine and adrenal tumor version 4.2021)**¹⁸.

В разі локально-регіонарного прогресуючого захворювання та/або віддалених метастазів НЕР шлунково-кишкового тракту (1-го, 2-го ступеня диференціювання):

- при асимптоматичному перебігу або низькому пухлинному навантаженні рекомендовано спостереженні з візуалізацією або призначення октреотиду, або ланреотиду (в разі позитивного тесту на соматостатинові рецептори (SSR рецептори)); в разі наступної прогресії призначення еверолімусу, або пептид-рецепторна радіонуклідна терапія (PRRT, Peptide receptor radionuclide therapy) з 177-Lu (в разі позитивного тесту на SSR рецептори або прогресії після застосування октреотиду або ланреотиду), або призначення цитотоксичної хіміотерапії відповідно до основних правил призначення протипухлинної хіміотерапії;
- при клінічно значущому пухлинному навантаженні призначення октреотиду або ланреотиду (в разі позитивного тесту на SSR) та/або альтернативні варіанти першої лінії терапії;

В разі карциноїдного синдрому рекомендовано призначення октреотиду або ланреотиду, подальша терапія в залежності від досягнення ступеню контролю (добре/погано) проявів карциноїдного синдрому.

Якщо захворювання прогресує, лікування ланреотидом або октреотидом має бути припинене у пацієнтів з нефункціонуючими пухлинами та продовжене у пацієнтів з функціонуючими пухлинами.

В разі локально-регіонарного прогресуючого захворювання та/або віддалених метастазів НЕР 1-го, 2-го ступеня диференціювання підшлункової залози:

- при асимптоматичному перебігу або низькому пухлинному навантаженні рекомендовано спостереженні з контролем біомаркерів або можливо призначення октреотиду, або ланреотиду;
- при клінічно значущому пухлинному навантаженні терапія клінічно значущих симптомів у відповідності до визначених схем, або призначення альтернативних схем лікування; в разі виникнення прогресії захворювання рекомендовані октреотид або ланреотид. У разі подальшого прогресування лікування в межах клінічних досліджень або призначення цитотоксичної хіміотерапії відповідно до основних правил призначення протипухлинної хіміотерапії.

Для пацієнтів з інсуліновою ланреотид або октреотид можуть призначені лише при позитивному тесті на SSR рецептори.

Рівень доказів всіх рекомендацій 2A – на основі доказів нижчого рівня, існує єдиний консенсус експертів NCCN, що втручання є доцільним.

▪ **Консенсусні рекомендації Північноамериканського нейроендокринного пухлинного товариства з нагляду та медичного лікування нейроендокринних пухлин середньої кишки (The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors), 2017 та Консенсусні рекомендації Північноамериканського нейроендокринного пухлинного**

¹⁷<https://unci.org.ua/standarty-diagnosticsky-ta-likuvannya/>

¹⁸https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

товариства з нагляду та медичного лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози (The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus, Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, 2020)¹⁹:

- зазначають, що аналог соматостатину (ланреотид) як антипроліферативний засіб у пацієнтів з добре диференційованими НЕП вивчався у дослідженні фази III CLARINET (ланреотид продемонстрував клінічно та статистично значуще покращення PFS порівняно з плацебо у більш гетерогенній популяції пацієнтів з гастроентеропанкреатичними НЕП);
- в даний час на ринку є два аналоги соматостатину тривалої дії: октреотид LAR та ланреотид; обидва ЛЗ мають подібні профілі зв'язування підтипу рецептора соматостатину, з особливою спорідненістю до рецептора соматостатину підтипу 2; обидва ЛЗ показали докази антисекреторних та антипроліферативних ефектів у клінічних випробуваннях. Ланреотид схвалений FDA для контролю росту пухлин.
- **Консенсусні настанови щодо стандартів догляду за нейроендокринними новоутвореннями: системна терапія - біотерапія та нові таргетні агенти Європейського товариства з вивчення нейроендокринних пухлин (ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors. ENETS 2017 Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents, 2017)²⁰**

Системна терапія, призначена для ведення пацієнтів з НЕП, включає аналоги соматостатину (SSA), інтерферон (ІФН) - α , так звана біотерапія, та нові таргетні агенти, такі як еверолімус та сунітиніб. Інші таргетні агенти (наприклад, бевацизумаб, акситиніб або пазопаніб) залишаються наразі у процесі вивчення (очікують подальшої валідації у дослідженнях фази III та подальшої реєстрації на ринку) і не підпадають під дію цих рекомендацій.

Аналоги соматостатину (SSAs) показані для лікування симптомів, пов'язаних з гіперсекрецією пептидів у функціонально активних НЕП, це включає окремі клінічні синдроми, такі як карциноїдний синдром. Крім того, показано, що SSA інгібують ріст пухлини. У цьому відношенні ланреотид зареєстрований для лікування НЕП походженням з кишківника, підшлункової залози та НЕП невідомого походження. Оптимальні антипроліферативні дози не досліджувалися; однак, виходячи з плацебо-контрольованих досліджень фази III, рекомендується застосування ланреотиду 120 мг/місяць. Хоча для контролю гормональних симптомів можуть використовуватися менші дози, антипроліферативний ефект при застосуванні саме цих доз робить ці дози кращими, також вони зазвичай добре переносяться; у дослідженнях III фази про припинення лікування у зв'язку з виникненням побічних реакцій повідомлялося лише у 1% пацієнтів з ентоеропанкреатичними НЕП, що отримали ланреотид.

Найпоширеніші побічні реакції - шлунково-кишкові розлади, включаючи дискомфорт у животі або біль, нудоту, метеоризм та діарею. Загалом, ці побічні реакції зникають протягом 2-3 тижнів після лікування.

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

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ланреотиду для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах надані за двома сценаріями, що відрізняються за вхідними даними щодо показників корисності для станів

¹⁹<https://nanets.net/net-guidelines-library>

²⁰<https://www.enets.org/guidelines.html>

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Кі67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022 здоров'я пацієнтів, а саме з публікацій Meng et al., 2017²¹ та Swinburn et al., 2012²² (далі – сценарій Meng et al. та сценарій Swinburn et al. відповідно).

За даними заявника значення ICER при порівнянні з плацебо (спостереження до прогресування захворювання) становить:

15 153 500,69 грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) - за сценарієм Meng et al;

8 202 324,26 грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) - за сценарієм Swinburn et al.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують показник 3 ВВП на душу населення для України (395 832,00 грн) та 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 11.03.2022²³. Показник ICER розраховувався заявником на основі оптово-відпускної ціни на ланреотид, задекларованої наказом МОЗ України від 18.03.2019 № 601, що становить 32 951,94 грн за шприц, що містить 120 мг ланреотиду.

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

Дані заявника щодо ефективності витрат

Для оцінки ефективності витрат було використано метод “вартість-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування ланреотиду.

Вибір методу фармакоеконічного аналізу “вартість-користь” заявник обґрунтував тим, що ланреотид має клінічні переваги у порівнянні з плацебо, що підтверджується даними клінічного дослідження CLARINET (Caplin M. et al., 2014)²⁴. За даними вищезазначеного клінічного дослідження було встановлено, що застосування ланреотиду порівняно з плацебо для пацієнтів з НЕП забезпечує покращення показника виживаності без прогресування (PFS). Ланреотид порівняно з плацебо показав значне подовження PFS (медіана PFS не досягнута в групі ланреотиду порівняно з 18,0 місяцями в групі плацебо, $p < 0,001$; HR=0,47; 95% CI, (0,30; 0,73). Розрахункові показники виживаності без прогресування захворювання через 24 місяці становили 65,1% (95% CI, 54,0–74,1) у групі ланреотиду та 33,0% (95% CI, 23,0–43,3) у групі плацебо. Між показниками загальної виживаності в групах ланреотиду та плацебо достовірної різниці не спостерігалось ($p=0,88$).

Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з місячними циклами та часовим горизонтом у 5 років (60 місячних циклів). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 3 стани здоров'я: без прогресування, прогресування захворювання та смерть. В модель включено лише прямі медичні витрати. За даними заявника непрямі витрати не враховувалися, оскільки досліджуваною популяцією є особи пенсійного віку.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати фармакоеконічного аналізу ланреотиду за даними заявника

²¹Meng, Y., McCarthy, G., Berthon, A. et al. Patient-reported health state utilities in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours – an analysis based on the CLARINET study. *Health Qual Life Outcomes* 15, 131 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0711-z>

²²Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. *J Med Econ.* 2012;15(4):681-7. doi: 10.3111/13696998.2012.670175. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22364284.

²³<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

²⁴<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25014687/>

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

Етап	Розділ	Опис
1.	Вступ	<p>Оцінювана технологія: ланреотид</p> <p>Компаратор: плацебо (спостереження до прогресування захворювання «Wait and see»)</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2.	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози, які раніше не отримували лікування.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання 5 років з огляду на характер захворювання та оціночну виживаність пацієнтів та враховуючи, що початковий середній вік пацієнтів становив 62 роки в дослідженні CLARINET.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: Caplin M. et al., 2014 (дослідження CLARINET)²⁵</p> <p>Дані щодо корисності:</p> <ol style="list-style-type: none"> Meng et al., 2017²⁶ <ul style="list-style-type: none"> корисність стану без прогресування – 0,776; корисність стану з прогресуванням захворювання – 0,726. Swinburn et al., 2012²⁷ <ul style="list-style-type: none"> корисність стану без прогресування – 0,77; корисність стану з прогресуванням захворювання – 0,61. <p>За результатами економічної оцінки у межах 5-річного часового горизонту було отримано результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3,96 LYS (збережені роки життя) для ланреотиду; 3,91 LYS (збережені роки життя) для плацебо. <p>Застосування ланреотиду забезпечує додаткові 0,06 LYS для дорослих пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози порівняно з плацебо, враховуючи дисконтування.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 5-річного часового горизонту було отримано результат за сценарієм Meng et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2,64 QALY для ланреотиду; 2,58 QALY для плацебо.

²⁵Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniwski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

²⁶Meng, Y., McCarthy, G., Berthon, A. et al. Patient-reported health state utilities in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours – an analysis based on the CLARINET study. Health Qual Life Outcomes 15, 131 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0711-z>

²⁷Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. J Med Econ. 2012;15(4):681-7. doi: 10.3111/13696998.2012.670175. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22364284.

		<p>Застосування ланреотиду забезпечує додаткові 0,062 QALY для дорослих пацієнтів з НЕР шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози порівняно з плацебо, враховуючи дисконтування.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 5-річного часового горизонту було отримано результат за сценарієм Swinburn et al:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2,49 QALY для ланреотиду; ● 2,37 QALY для плацебо. <p>Застосування інтервенції забезпечує додаткові 0,114 QALY для дорослих пацієнтів з НЕР шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози порівняно з плацебо, враховуючи дисконтування.</p>
3.	Розрахунок витрат	<p>Витрати на рік лікування ланреотидом становлять 428 375,22 грн (13 циклів).</p> <p>Категорії витрат на заявлену медичну технологію, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Витрати на застосування лікарського засобу ланреотид; ● Витрати на терапію у випадку прогресування захворювання: <ul style="list-style-type: none"> - вартість лікування за схемою "капецитабін + темозоломід"; - вартість лікування за схемою "дакарбазин + фторурацил"; - вартість лікування лікарським засобом сунітініб; - вартість лікування лікарським засобом еверолімус; - вартість лікування лікарським засобом "інтерферон альфа-2b". ● Витрати на лікування побічних реакцій ланреотиду з урахуванням ймовірності їх виникнення; ● Витрати на медичні послуги, що надаються за програмою медичних гарантій у 2021 році, за напрямом "Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у дорослих та дітей у стаціонарних та амбулаторних умовах". ● Витрати на моніторинг в стані прогресування та без прогресування захворювання (аналіз на хромогранін А). <p>Категорії витрат на медичну технологію порівняння, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Витрати на лікування побічних реакцій з клінічного дослідження CLARINET в групі плацебо; ● Витрати на терапію у випадку прогресування захворювання (такі ж як після застосування ланреотиду); ● Витрати на медичні послуги, що надаються за програмою медичних гарантій у 2021 році, за напрямом "Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у дорослих та дітей у стаціонарних та амбулаторних умовах".

		<ul style="list-style-type: none"> • Витрати на моніторинг в стані прогресування та без прогресування захворювання (аналіз на хромогранін А); <p>Витрати на ланреотид розраховано заявником на підставі оптово-відпускної ціни на ланреотид (ТН Соматулін Аутожель 120 мг) - розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, 120 мг/шприц по 1 попередньо наповненому шприці; 32 951,94 грн відповідно до наказу МОЗ України від 18.03.2019 № 601.</p> <p>Витрати на спостереження до прогресування захворювання (підхід «Wait and see») розраховано заявником, включаючи оптово-відпускні ціни на лікарські засоби, які використовуються для лікування побічних реакцій, що спостерігались в групі плацебо в клінічному дослідженні CLARINET та лікарські засоби на 2 лінію лікування при прогресуванні захворювання.</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%: 1 786 613,24 грн. Сумарні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 5 років з дисконтуванням 3%: 853 201,58 грн Різниця витрат порівняно з плацебо: 933 411,66 грн.</p>
4.	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 153 500,69 грн/QALY - при застосуванні показників корисності за сценарієм Meng et al. • 8 202 324,26 грн/QALY - при застосуванні показників корисності за сценарієм Swinburn et al. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний та багатофакторний аналіз чутливості ключових параметрів зі зміною значень вхідних параметрів на -20% до +20% відповідно до зазначених сценаріїв показників корисності.</p> <p>При проведенні однофакторного аналізу чутливості варіація показника ICER відбувається в межах:</p> <ul style="list-style-type: none"> • від 11 575 832,92 грн/QALY до 18 731 168,45 грн/QALY за сценарієм Meng et al.; • від 6 265 795,42 грн/QALY до 10 138 853,09 грн/QALY за сценарієм Swinburn et al. <p>Заявником було проведено багатофакторний аналіз (250 ітерацій) зі зміною значень вхідних параметрів за нормальний розподілом. Жодна з ітерацій не мала результат ICER нижчий за 5 ВВП на душу населення за поточної ціни на заявлений лікарський засіб незалежно від сценарію.</p> <p>При проведенні багатофакторного аналізу чутливості частка ітерацій, що були в проміжку від -20% до +20% від розрахованих значень ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60,4% значень (151 ітерація) за сценарієм Meng et al.; • 56,0% значень (140 ітерацій) за сценарієм Swinburn et al. <p>Результати однофакторного та багатофакторного аналізу чутливості ICER показали, що значення ICER є найбільш чутливим до зменшення вартості одиниці лікарської форми</p>

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, 21.04.2022

		ланреотиду, що може бути предметом переговорів щодо укладення договору керованого доступу.
5.	Припущення аналізу ефективності витрат заявника	1. Обмеженням фармакоекономічного аналізу є припущення щодо частоти застосування другої лінії терапії при прогресуванні захворювання, а саме інтерферону альфа-2b на рівні 1%, всіх інших лікарських засобів - по 24,75% у зв'язку з відсутністю статистичних даних щодо обсягу споживання. 2. У склад витрат при прогресуванні НЕР не було включено емболізацію та хіміоемболізацію, оскільки за припущенням заявника вони використовуються не часто, а інформація про їх вартість відсутня.

Отже, за розрахунками заявника ланреотид забезпечує додаткові 0,062 QALY порівняно з плацебо за сценарієм Meng et al., та 0,114 QALY порівняно із плацебо за сценарієм Swinburn et al. При лікуванні ланреотидом додаткові витрати на один додатково набутий QALY порівняно з плацебо становлять 15 153 500,69 грн/QALY при застосуванні показників корисності за сценарієм Meng et al., та 8 202 324,26 грн/QALY при застосуванні показників корисності за сценарієм Swinburn et al., тобто за двох сценаріїв витрати є неефективними, оскільки значення рекомендованого інкрементального показника ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

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

Заявником було представлено 2 сценарії використання показників корисності (utility) в аналізі ефективності витрат з різницею ICER від 8 202 324,26 грн (за сценарієм Swinburn P et al.) до 15 153 500,69 грн (за сценарієм Meng et al.). В публікації Swinburn et al. показники корисності для клінічних станів без прогресування та прогресування поширених НЕР були розраховані за допомогою опитування 100 учасників з Великобританії з використанням методу “рівноцінного обміну” (time trade-off). Клінічний статус учасників опитування не був зазначений. В публікації Meng et al. було зібрано дані 204 пацієнтів дослідження CLARINET, яким призначався ланреотид, за методологією EQ-5D.

В аналізі ефективності витрат заявником було враховано витрати на моніторинг, а саме витрати на аналіз на хромогранін А, який не покривається програмою медичних гарантій у 2021 році за напрямом “Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у дорослих та дітей у стаціонарних та амбулаторних умовах”, на підставі ціни однієї з приватних лабораторій, а отже фінансується за кошти пацієнта. Якщо при проведенні аналізу ефективності витрат з перспективи держави як платника виключити витрати на аналіз на хромогранін А, інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) незначно зростає.

У фармакоекономічній моделі заявником було розраховано матриці ймовірностей переходів між станами, використовуючи криві виживаності без прогресування (PFS) та загальної виживаності (OS) з дослідження CLARINET в якості вхідних даних. За допомогою інструменту “Пошук рішень” було змодельовано значення ймовірностей відповідно до задачі мінімізації відхилень між прогнозованими та вхідними даними. Зауважуємо, що при

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

цьому діапазон цільової функції було обрано лише з урахуванням відхилень змодельованих значень виживаності без прогресування та виживаності з прогресуванням (PFS/PPD). Коректне врахування відхилень між змодельованими показниками виживаності без прогресування (PFS) та загальної виживаності (OS) від вхідних клінічних даних у діапазоні цільової функції значно знижує інкрементальний показник ефективності витрат (ICER), однак його значення залишається вище 5 ВВП на душу населення.

При розрахунку кількості збережених QALY з масиву значень дисконтованих QALY як для заявленої медичної технології, так і для компаратора, заявником було проведено ділення суми значень QALY на 13 замість 12, що дорівнює кількості циклів в одному році. Коригування розрахунків знижує інкрементальний показник ефективності витрат (ICER), однак його значення залишається вище 5 ВВП на душу населення.

Під час розрахунку витрат на моніторинг стану пацієнта заявником було застосовано значення капітаційної ставки з пакету медичних гарантій у розмірі 25 529,00 грн для розрахунку глобальної ставки на місяць. Тим не менше, заявником не було враховано, що відповідно до пункту 80 постанови КМУ від 15.02.2021 №133 до капітаційної ставки застосовується коригувальний коефіцієнт залежно від віку пацієнта (0,97). Вищезазначений фактор незначно знижує інкрементальний показник ефективності витрат (ICER).

Заявником не було представлено інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) на рік збереженого життя (LYS). За результатами додатково проведеного розрахунку було встановлено, що значення вищезазначеного показника також перевищуватиме рівень 5 ВВП на душу населення.

При розрахунку ймовірності переходу зі стану виживаності без прогресії в стан смерті заявником було використано дані з клінічного дослідження CLARINET щодо загальної виживаності без врахування смертності, що залежить від віку, за даними Державної служби статистики України та можливої адаптації результатів до локальних умов.

За результатами експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори мають вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Незважаючи на це, його значення буде перевищувати показник 5 ВВП на душу населення, що відповідає рівню неефективних витрат.

Дані заявника щодо аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету ланреотиду порівняно зі спостереженням НЕП на підставі недисконтованих прямих медичних витрат із врахуванням прогресування захворювання та смертності за результатами моделювання Маркова, а також витрат на лікування побічних реакцій, витрат на медичні послуги, що надаються за програмою медичних гарантій, витрат на лікування при прогресуванні захворювання, витрат на моніторинг стану хворого в стані прогресування та без прогресування.

Когорта пацієнтів є сталою без врахування нових випадків захворювання та смертності пацієнтів протягом 5 років. Враховуючи, що Національний канцер-реєстр України не включає статистичні дані щодо НЕП, заявником було використано для визначення кількості цільової популяції неопубліковані дані Національного інституту раку, відповідно до яких кількість пацієнтів з НЕП, які потребують лікування ланреотидом становить 300 пацієнтів.

Діючий сценарій передбачає, що вся цільова популяція пацієнтів не отримує лікування НЕП (спостереження). Новий сценарій включає витрати на перехід пацієнтів із відсутності терапії (спостереження) на ланреотид. Заявником було зроблено припущення про поступовий перехід зі спостереження на ланреотид протягом наступних 5 років, збільшуючи частку пацієнтів групи ланреотиду на 20% кожен рік.

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Кі67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

В результаті моделювання впливу на показники бюджету було встановлено, що вплив на бюджет при закупівлі ланреотиду є “помірним” та “середнім”, коливаючись у діапазоні від 21,8 млн грн до 109 млн грн в різні роки п'ятирічного горизонту моделювання із середнім значенням – 65,4 млн грн.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, надано в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Цільова популяція	300	300	300	300	300
Кількість пацієнтів - діючий сценарій (спостереження)	300	300	300	300	300
Кількість пацієнтів - діючий сценарій (ланреотид)	0	0	0	0	0
Кількість пацієнтів - новий сценарій (спостереження)	240	180	120	60	0
Кількість пацієнтів - новий сценарій (ланреотид)	60	120	180	240	300
Частка пацієнтів (ланреотид)	20%	40%	60%	80%	100%
Загальні витрати (діючий сценарій), грн	25 412 294,49	25 412 294,49	25 412 294,49	25 412 294,49	25 412 294,49
Загальні витрати (новий сценарій), грн	47 217 214,75	69 022 135,01	90 827 055,28	112 631 975,54	134 436 895,81
- з них витрати на ланреотид, грн	21 962 857,75	43 925 715,49	65 888 573,24	87 851 430,98	109 814 288,73
Додатковий вплив на бюджет, грн	21 804 920,26	43 609 840,53	65 414 760,79	87 219 681,06	109 024 601,32

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при використанні ланреотиду та застосуванні стратегії поступового переходу на заявлений лікарський засіб протягом п'яти років (долі ринку заявленого лікарського засобу 20%, 40%, 60%, 80%, 100% з першого по п'ятий роки), вплив на бюджет в перший рік буде помірним (від 20 млн грн до 38 млн грн), з другого по четвертий рік - середнім (від 38 млн до 100 млн грн), на 5 році - великим (перевищує 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Кі67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022 лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть 127 061 472 грн, а при застосуванні ланреотиду ("новий сценарій") – 454 135 276 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 21 804 920 грн до 109 024 601 грн на 1 рік, при цьому поступовий перехід на застосування лікарського засобу ланреотид потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 327 073 804 грн.

Заявником було проведено однофакторний та багатофакторний (ймовірнісний) аналіз чутливості впливу на бюджет до різних параметрів. Загальні витрати і вплив на бюджет були найбільш чутливими до зміни вартості місячного курсу ланреотиду, а також до зміни частки цільової популяції пацієнтів. При зменшенні вартості одиниці лікарської форми ланреотиду на 20% вплив на бюджет зменшиться в середньому за 5 років з 65,4 до 52,2 млн грн, що може бути предметом переговорів щодо укладення договору керованого доступу.

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:

Основним обмеженням аналізу є невизначеність щодо розміру цільової популяції. У зв'язку з відсутністю офіційних даних медичної статистики щодо поширеності та захворюваності на НЕР, заявником було розраховано вплив на показники бюджету на підставі неопублікованих даних щодо кількості пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, що складає 300 пацієнтів. В аналізі чутливості була врахована можлива зміна популяції за наступні 5 років в межах приросту/спаду $\pm 20\%$ на рік.

Як зазначено вище, заявником було обрано модель поступового переходу зі спостереження на лікування ланреотидом протягом наступних 5 років, збільшуючи частку пацієнтів групи ланреотиду на 20% кожен рік. Відповідно до сценарія заявника, вплив на показники бюджету буде поступово збільшуватися від помірного до середнього та великого впродовж 5 років, але варто зауважити, що повний обсяг витрат на всю популяцію (300 осіб) досягається лише на 5-ому році аналізу. Тому якщо припустити, що всі заявлені пацієнти будуть забезпечені лікуванням з першого року, то вплив на бюджет буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) впродовж всіх 5 років аналізу.

Також звертаємо увагу, що із шкалою впливу на бюджет заявником було порівняно додатковий вплив на бюджет, на підставі чого було встановлено, що вплив на бюджет по мірі переходу пацієнтів на ланреотид буде на рівні від помірного до середнього, в той час як методологія розрахунку рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні передбачає оцінку річних витрат на новий ЛЗ, результати якої представлено вище.

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

Уповноваженим органом з державної ОМТ оцінено, що дані щодо клінічних переваг за результатами порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ланреотид в досьє надано коректно щодо ІТТ популяції загалом, але не представлено результати по підгрупах, що були визначені у дослідженні CLARINET та представлені у публікації. Вибір компаратора плацебо (спостереження до прогресування захворювання «Wait and see») є методологічно обґрунтований.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого ЛЗ ланреотид порівняно з плацебо (за показанням лікування пацієнтів з НЕР шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Кі67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах) представлена в досьє на основі дослідження дослідження

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, 21.04.2022

CLARINET (публікація про результати цього дослідження *Caplin M. et al., 2014*, високої методологічної якості).

Слід зазначити, що в дослідженні CLARINET за даними публікації *Caplin M. et al., 2014*, представлена популяція з нефункціонуючими НЕП та відсутністю прогресування протягом не менше 3 місяців; вплив заявленого ЛЗ ланреотид на функціонуючі НЕП в публікації не вивчався. Проте заявлене в досьє показання не відокремлює функціонуючі та нефункціонуючі НЕП.

Ланреотид порівняно з плацебо показав значне подовження PFS ($p < 0,001$) для всіх розглянутих первинних локалізацій НЕП шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози, але по підгрупах первинної локалізації статистично значущу перевагу ланреотиду виявлено при локалізації в області середньої кишки $HR=0,35$ (оцінка тільки по довірчих інтервалах без вказаної статистичної значущості p), а також певну клінічну перевагу при локалізації НЕП у підшлунковій залозі та при іншій/невідомій локалізації. Стратифікація по розташуванню пухлини свідчить про вплив даного чинника на оцінку PFS. Кількість пацієнтів без прогресування показала істотну перевагу ланреотиду порівняно з плацебо в загальній популяції (ІТТ) до 48 тижнів лікування ($p < 0,05$) та до 96 тижня ($p < 0,001$). Статистично достовірної різниці між групами лікування щодо параметру загальна виживаність (Overall survival, OS) не спостерігалась ($p=0,88$). Відсутні відмінності між результатами опитувальника щодо оцінки якості життя EORTC QLQ-C30 Глобальний статус здоров'я у пацієнтів групи ланреотид порівняно з групою плацебо.

Також дані щодо безпеки, отримані з публікації *Caplin M. et al., 2014* в дослідженні CLARINET, показали, що більшість ПР при застосуванні ланреотиду були легкого ступеню або помірною. Найчастіше ПР, пов'язані з досліджуванним ЛЗ, були діарея, абдомінальний біль, жовчнокам'яна хвороба та метеоризм.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що ланреотид має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з плацебо. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Проте, описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER), однак це значення буде перевищувати 5 ВВП, що відповідає рівню неефективних витрат.

За підсумками аналізу впливу на показники бюджету заявником було зазначено, що додатковий вплив на бюджет при впровадженні відшкодування ланреотиду, буде від помірною до середнього по мірі поступового впровадження (по 20% кожен рік) заявленої інтервенції протягом 5 років. На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом було встановлено, що вплив на бюджет витрат на ланреотид буде від помірною до великого відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Варто зауважити, що обсяг витрат на всю популяцію (300 осіб) досягається лише на 5-ому році аналізу, тому якщо припустити, що всі заявлені пацієнти будуть забезпечені лікуванням з першого року, то вплив на бюджет буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) впродовж всіх 5 років аналізу. Також потрібно врахувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету через відсутність даних медичної статистики, тому кількість пацієнтів для призначення лікарського засобу потребує верифікації.

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

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, 21.04.2022

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 КМУ від 23.12.2020 №1300, було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах щодо можливості включення заявленого ЛЗ до номенклатур, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

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

За результатами аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування ланреотиду у пацієнтів з нефункціонуючими НЕР та відсутністю прогресування захворювання протягом не менше 3 місяців порівняно з плацебо асоціювалося із значним подовженням виживаності без прогресування для всієї ІТТ популяції, при цьому статистично значущу перевагу ланреотиду виявлено при локалізації в області середньої кишки, а також певну клінічну перевагу при локалізації НЕР у підшлунковій залозі та при іншій/невідомій локалізації, при локалізації в області задньої кишки статистично значущої переваги не виявлено. Не спостерігалось статистично достовірної різниці між групами ланреотиду та плацебо в ІТТ популяції щодо параметру загальна виживаність та якості життя за опитувальником EORTC QLQ-C30 Глобальний статус здоров'я у пацієнтів групи.

За розрахунками заявника ланреотид забезпечує додаткові 0,062 QALY порівняно з плацебо, якщо використовувати показники корисності за даними публікації Meng et al. та 0,114 QALY порівняно із плацебо, якщо використовувати показники корисності за даними Swinburn et al. В публікації Swinburn et al. показники корисності для клінічних станів без прогресування та прогресування поширених НЕР були розраховані за допомогою опитування 100 учасників з Великобританії з використанням методу “рівноцінного обміну” (time trade-off). Клінічний статус учасників опитування не був зазначений. В публікації Meng et al. було зібрано дані 204 пацієнтів дослідження CLARINET, яким призначався ланреотид, за методологією EQ-5D.

При лікуванні ланреотидом додаткові витрати на один додатково набутий QALY порівняно з плацебо становлять 15 153 500,69 грн/QALY при застосуванні показників корисності за сценарієм Meng et al. грн, та 8 202 324,26 грн/QALY при застосуванні показників корисності за сценарієм Swinburn et al., тобто витрати є неефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз

Ланреотид для лікування нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, 21.04.2022

впливу на показники бюджету в Україні показав, що при використанні ланреотиду та застосуванні стратегії поступового переходу на заявлений лікарський засіб протягом п'яти років (долі ринку заявленого лікарського засобу 20%, 40%, 60%, 80%, 100% з першого по п'ятий роки), вплив на бюджет в перший рік буде помірним (від 20 млн грн до 38 млн грн), з другого по четвертий рік - середнім (від 38 млн до 100 млн грн), на 5 році - великим (перевищує 100 млн грн) на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 року.

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть 127 061 472 грн, а при застосуванні ланреотиду (“новий сценарій”) – 454 135 276 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 21 804 920 грн до 109 024 601 грн на 1 рік, при цьому поступовий перехід на застосування лікарського засобу ланреотид потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 327 073 804 грн.

Рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу ланреотид для лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин (НЕР) 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, при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах, у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування та у яких відсутнє прогресування захворювання протягом не менше 3 місяців, для зниження ціни до економічно доцільного рівня з можливим подальшим включенням до номенклатури за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих” із забезпеченням проведення необхідних лабораторних та інструментальних досліджень для моніторингу ефективності лікування та прогресування захворювання.

Для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER для України (3 ВВП на душу населення – 395 832 грн, або 5 ВВП – 659 720 грн), рекомендованим є зниження ціни на ланреотид за сценарієм Meng et al. на 82,5% та 81,02% до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення; за сценарієм Swinburn et al. – на 80,62% та 77,9% до порогу 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення.

Обмеженість епідеміологічних даних щодо НЕР в Україні ускладнює розрахунок цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров'я. Беручи до уваги неефективність витрат та значний вплив на бюджет заявленого лікарського засобу ланреотид порівняно із діючою стандартною клінічною практикою, рекомендуємо сприяти вирішенню організаційних питань щодо своєчасної діагностики НЕР.

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.