

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
пегвісомант

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: 14.11.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 14.11.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

СОМАВЕРТ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 10 мг; 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки в комплекті з 30 попередньо наповненими шприцями з розчинником (вода для ін'єкцій) по 1 мл та 30 безпечними голками в картонній коробці;

РП UA/17108/01/01, термін дії необмежений з 28.11.2023; РП UA/17108/01/02, термін дії з 30.11.2018 по 30.11.2024.

СОМАВЕРТ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 20 мг; 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки в комплекті з 30 попередньо наповненими шприцями з розчинником (вода для ін'єкцій) по 1 мл та 30 безпечними голками в картонній коробці;

РП UA/17108/01/03, термін дії з 30.11.2018 по 30.11.2024; РП UA/17108/01/03, термін дії необмежений з 28.11.2023.

Виробник Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ (виробництво, контроль якості та випуск серії води для ін'єкцій у попередньо наповнених шприцах, одночасне пакування та маркування води для ін'єкцій та лікарського засобу; виробництво лікарського засобу in bulk та первинне пакування; випуск серії лікарського засобу; контроль якості лікарського засобу, за виключенням тесту "Біоаналіз"), Бельгія; Пфайзер Ірленд Фармасаеутикалс (контроль якості лікарського засобу), Ірландія.

Заявник Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США.

2) торговельна назва лікарського засобу:

СОМАВЕРТ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Pegvisomant

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

діюча речовина: пегвісомант;

1 флакон містить 10 мг, 15 мг, 20 мг або 30 мг пегвісоманту;

допоміжні речовини: гліцин, маніт (Е 421), натрію гідрофосфат безводний, натрію дигідрофосфат моногідрат;

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-I у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

1 попередньо наповнений шприц з розчинником містить воду для ін'єкцій.

5) форма випуску:

ліофілізат та розчинник для розчину для ін'єкцій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована навантажувальна доза препарату Сомаверт становить 80 мг підшкірно під наглядом лікаря. Необхідно забезпечити належний інструктаж щодо методики виконання підшкірних ін'єкцій. З наступного дня після введення навантажувальної дози пацієнт повинен отримувати підшкірні ін'єкції препарату Сомаверт по 10 мг щоденно.

Потім дозу титрують до нормалізації концентрації ІФР-I у сироватці крові (концентрацію ІФР-I у сироватці слід вимірювати кожні 4–6 тижнів).

Якщо концентрація ІФР-I є підвищеною, слід збільшувати дозу препарату з кроком 5 мг кожні 4–6 тижнів. Якщо концентрація ІФР-I нижча нормального діапазону, слід зменшувати дозу препарату з кроком 5 мг кожні 4–6 тижнів.

Рекомендований діапазон дозування – від 10 до 30 мг підшкірно 1 раз на добу, а максимальна добова доза становить 30 мг підшкірно 1 раз на добу. Підсумована інформація наведена нижче в таблиці 1.

Таблиця 1. Спосіб застосування лікарського засобу пегвісомант.

Схема застосування	Заявлений лікарський засіб (СОМАВЕРТ)
Спосіб введення	Підшкірна ін'єкція
Доза	10-30 мг
Частота дозування	1 раз на добу
Середня тривалість курсу лікування	Необмежена

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

СОМАВЕРТ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 10 мг; 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки в комплекті з 30 попередньо наповненими шприцями з розчинником (вода для ін'єкцій) по 1 мл та 30 безпечними голками в картонній коробці; РП UA/17108/01/01, термін дії необмежений з 28.11.2023; РП UA/17108/01/02, термін дії з 30.11.2018 по 30.11.2024.

СОМАВЕРТ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 20 мг; 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки в комплекті з 30 попередньо наповненими шприцями з розчинником (вода для ін'єкцій) по 1 мл та 30 безпечними голками в картонній коробці; РП UA/17108/01/03, термін дії з 30.11.2018 по 30.11.2024; РП UA/17108/01/03, термін дії необмежений з 28.11.2023.

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

Пегвісомант селективно зв'язується з рецепторами гормону росту на поверхні клітини, де він блокує зв'язування ендogenous гормону росту і, таким чином, перешкоджає передачі сигналу гормону росту. Інгібування дії гормону росту призводить до зменшення сироваткової концентрації ІФР-I, а також інших сироваткових білків, чутливих до гормону росту, таких як вільний ІФР-I, кислотолабільна субодиниця ІФР-I та білка зв'язування інсуліноподібного фактора росту типу 3.

Фармакотерапевтична група: Інші гормони передньої частки гіпофіза та їх аналоги. Пегвісомант. Код АТХ N01AX01.

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

Лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним.

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

Сомаверт показаний для лікування акромегалії в пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I) в сироватці крові.

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:

У досьє зазначено, що пегвісомант не використовується під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки, відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки»². Акромегалія, при якій застосовується заявлений препарат, належить до переліку орфанних хвороб згідно з наказом МОЗ України від 27.10.2014 року №778³. Відповідно до Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, що затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. №377-р⁴, Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

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)

Акромегалія – це орфанне захворювання з хронічним перебігом, що спричинене надмірним виділенням гормону росту (ГР) як наслідок ГР-секретуючої аденоми гіпофізу. У разі несвоєчасного лікування, акромегалія асоціюється із підвищеною смертністю та коморбідністю. Зокрема у цих пацієнтів може розвиватися артеріальна гіпертензія, порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет 2 типу, апное сну та інші захворювання⁵.

Діагностика акромегалії зазвичай відбувається із значним запізненням і час від виникнення захворювання до встановлення діагнозу може складати до 10 років⁶. Процес діагностики включає в себе клінічне (фізикальне) обстеження, лабораторні аналізи (визначення рівнів ІФР-1, ГР) та нейровізуалізацію (МРТ гіпофізу).

Лікування акромегалії передбачає 4 основні цілі:

- біохімічний контроль захворювання, а саме нормалізація рівнів ІФР-1 до вікової та статеві норми;

² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#n10>

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14?fbclid=IwAR0kPHgQ3EQs4K5uHXSKou4L8vX9dFSRktDctWzvcUWn2DmEuAcZLD2ZW0A#n14>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁵ Andrea Giustina, Ariel Barkan, Albert Beckers et al, A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 4, April 2020, Pages e937–e946, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>

⁶ Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. Eur Endocrinol. 2018 Sep;14(2):57-61. doi: 10.17925/EE.2018.14.2.57. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30349595; PMCID: PMC6182922, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182922/#R4>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

- повне видалення пухлини або зменшення розміру та запобігання подальшому росту пухлини, яка спричиняє захворювання;

- зняття або контроль клінічних симптомів захворювання, профілактика та лікування пов'язаних з акромегалією супутніх/коморбідних захворювань, зокрема гіпертензії та гіпертрофії серця, цукрового діабету та непереносимості глюкози, апное уві сні та остеопатії;

- запобігання ранньої смертності.

При цьому відмічаються наступні критерії біохімічної та клінічної ремісії акромегалії:

- повернення рівнів ІФР-1 до вікової та статеві норми;

- досягнення випадкового рівня ГР після тесту на толерантність до глюкози <1 мкг/л;

- контроль клінічних симптомів та пов'язаних з акромегалією супутніх/коморбідних захворювань⁷.

Цільовою когортою пацієнтів для проведення державної оцінки медичних технологій (далі – ОМТ) лікарського засобу пегвісомант у досьє є дорослі хворі на акромегалію, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину (далі – АСС) не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними.

У досьє зазначено, що згідно інформації, що викладена у Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, в Україні відсутній державний реєстр пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання.

Для розрахунку потреби в лікарському засобі пегвісомант заявником було враховано загальну кількість пацієнтів за даними електронної системи e-health, за кодом МКХ E22.0 – Акромегалія та гіпофізарний гігантизм станом на 25.08.2023, що становила **900 осіб**. У відповіді на інформаційний запит заявника до Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, Національної академії медичних наук України за номером №3/07082023 від 07.08.2023 щодо поточної практики лікування хворих на акромегалію було зазначено, що орієнтовна кількість хворих на акромегалію складає близько 900 осіб, що відповідає даним електронної системи e-health.

В той же час, за даними мета-аналізу 2021 року щодо поширеності акромегалії у світі⁸, поширеність акромегалії спостерігається на рівні 5,9 осіб на 100 000 населення, тобто приблизно 2 427 осіб з акромегалією в перерахунку на українську популяцію за даними Держстату станом на 01.02.2022⁹. За даними іншої публікації¹⁰, в якій оцінювали стан медичної допомоги в країнах центральної і східної Європи, Ізраїлю та Казахстану зазначено, що поширеність акромегалії цих країн варіює від 2,3 до 13 на 100 000 населення в залежності від країни та регіона, тобто від 945 до 5 347 в перерахунку на українську популяцію.

Отже, як зазначає заявник, реальна кількість пацієнтів з акромегалією в Україні може бути дещо вищою за кількість пацієнтів зареєстрованих в системі e-health, і може складати від 900 до 5 347 осіб. Тим не менш, в подальших розрахунках когорти пацієнтів з акромегалією, заявник опирався на дані Національної служби здоров'я України (електронна система e-health), як на найбільш достовірне джерело даних.

⁷Melmed et al. "A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes." Nature Reviews Endocrinology, vol. 14, 2018, pp. 552 - 561, <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>

⁸ Salvatore Crisafulli, Nicoletta Luxi, Janet Sultana et al, Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis, European Journal of Endocrinology, Volume 185, Issue 2, Aug 2021, Pages 251–263, <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0216>

⁹ Державна служба статистики України. Чисельність населення та середня чисельність за періоди року <https://www.ukrstat.gov.ua>

¹⁰ Bolanowski M, Adnan Z, Doknic M, Guk M, Hana V, Ilovayskaya I, Kastelan D, Kocjan T, Kužma M, Nurbekova A, Poiana C, Szűcs N, Vandeva S, Gomez R, Paidac S, Simoneau D, Shimon I. Acromegaly: Clinical Care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Feb 22;13:816426. doi:10.3389/fendo.2022.816426. PMID: 35273565; PMCID: PMC8902495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8902495/>

Заявник зазначає, що відповідно до рекомендацій лікування хворих на акромегалію^{11,12}, рекомендовано використовувати хірургічне видалення пухлини гіпофізу у якості 1 лінії лікування для всіх пацієнтів, для яких хірургічне втручання є прийнятним. Пацієнтам, для яких хірургічне втручання було неприйнятним, рекомендовано використовувати медикаментозну терапію.

За даними датського дослідження *Aagaard et al., 2022*¹³ медикаментозне лікування 2 лінії в 2021 році потребували приблизно 17% хворих на акромегалію, однак хірургічне лікування отримували >90% хворих, в той час як в Україні за даними публікації *Тронька М.Д. та ін., 2022* хірургічне видалення пухлини було первинним методом лікування у 67,9% пацієнтів; для 32,1% хірургічне лікування було неприйнятним.

Якщо враховувати локальні дані України (*Тронько М.Д. та ін., 2022*) щодо кількості хворих, що отримують хірургічне лікування у якості 1 лінії терапії з ефективністю приблизно 58,6% (307 пацієнтів прооперовано з 452, отримували лікування після оперативного втручання 127 пацієнтів), що співпадає з ефективністю хірургічного лікування акромегалії в Польщі¹⁴, та ефективність АСС 1 покоління на рівні 55%¹⁵, теоретична когорта пацієнтів в Україні, що потребують терапії препаратами другої лінії медикаментозного лікування, тобто пегвісомантом, складає 27%, або 244 пацієнти.

Щодо врахування частки пацієнтів, для яких променева терапія була неприйнятною, заявником було зазначено наступне. За даними публікації дослідження реєстру хворих на акромегалію в Україні *Тронька М.Д. та ін., 2022*, частота призначення пацієнтам променевої терапії становила 12%, з яких у 79,6% випадків променева терапія поєднувалася з хірургічним лікуванням та у 20,4% проводилася як монотерапія. Також зазначається, що променеву терапію переважно використовують у якості доповнення до хірургічного лікування за даними реєстрів інших країн, що відповідає українській практиці. Отже, відсоток пацієнтів, що отримують лікування променевою терапією у якості монотерапії, за даними публікації, складає 2,5% від загального числа хворих, а ефективність такого лікування не встановлена. Зважаючи на вищезазначене, ефективність променевої терапії, а також неприйнятність променевої терапії не впливали на розрахунок цільової популяції пацієнтів, що потребуватимуть лікування пегвісомантом та, відповідно, не враховувались заявником при розрахунку цільової популяції.

Щодо врахування частки пацієнтів, для яких медикаментозна терапія була неприйнятною, заявником було зазначено, відповідно до рекомендацій лікування хворих на акромегалію^{16,17}, не було зазначено переконливих даних щодо категорій хворих, для яких застосування АСС 1 покоління є неприйнятним. Відповідно до зазначеного в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів з групи АСС 1 покоління¹⁸, застосування цих лікарських засобів протипоказано у разі наявності індивідуальної непереносимості. Зважаючи на відсутність даних щодо такої непереносимості в літературі, а також на наявність різних лікарських засобів з групи АСС 1 покоління зареєстрованих в Україні за відповідним

¹¹ Fleseriu, M., K. Biller, B. M., Freda, P. U., Gadelha, M. R., Giustina, A., Katznelson, L., Molitch, M. E., Samson, S. L., Strasburger, C. J., & Melmed, S. (2021). A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*, 24(1), 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>

¹² Melmed et al. "A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes." *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 14, 2018, pp. 552 - 561, <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>

¹³ Aagaard, C, Christophersen, AS, Finnerup, S, et al. The prevalence of acromegaly is higher than previously reported: changes over a three-decade period. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022; 97: 773-782. doi:10.1111/cen.14828, <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fcen.14828>

¹⁴ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Somavert, 2018 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5591-118-2018-zlc>

¹⁵ Melmed et al. "A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes." *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 14, 2018, pp. 552 - 561, <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>

¹⁶ Fleseriu, M., K. Biller, B. M., Freda, P. U., Gadelha, M. R., Giustina, A., Katznelson, L., Molitch, M. E., Samson, S. L., Strasburger, C. J., & Melmed, S. (2021). A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*, 24(1), 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>

¹⁷ Melmed et al. "A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes." *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 14, 2018, pp. 552 - 561, <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>

¹⁸ Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drlez.com.ua/>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

показанням, при розрахунку цільової популяції не враховувались пацієнти для яких терапія АСС була неприйнятною через індивідуальну непереносимість.

Таким чином, у розрахунках потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі пегвісомант заявником були враховані наступні показники:

- кількість пацієнтів з акромегалією – 900 пацієнтів (дані електронної системи e-health);
- частка пацієнтів, що отримали хірургічне лікування – 67,9% (611 пацієнтів);
- частка пацієнтів, для яких хірургічне лікування є неприйнятним – 32,1% (289 пацієнтів);
- неефективність хірургічного лікування – 41,4% (253 пацієнти);
- кількість пацієнтів, що претендують на 1 лінію медикаментозної терапії (АСС 1 генерації) – $289 + 253 = 542$ пацієнти;
- неефективність АСС 1 генерації – 45%.

Відповідно кількість пацієнтів з акромегалією, що потребуватиме заявлений лікарський засіб у 2024 році за розрахунками заявника становитиме 244 пацієнтів.

У досьє зазначено, що відповідно до публікації *Aagaard et al., 2022*¹⁹, за останні 20 років спостерігалось збільшення поширеності акромегалії (середній щорічний приріст за 20 років становить 2,6%), зокрема за рахунок більшої тривалості життя хворих внаслідок отримання якіснішої терапії. Даний показник також було враховано заявником у розрахунках при прогнозуванні кількості пацієнтів з акромегалією у наступних роках.

Розрахунок кількості пацієнтів з акромегалією, які потребуватимуть лікування 2 лінією медикаментозної терапії протягом 2024-2028 рр. представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Кількість пацієнтів з акромегалією, які потребуватимуть лікування 2 лінією медикаментозної терапії протягом 2024-2028 рр.

Назва параметра	Рік 1 (факт)	Рік 2 (прогноз)	Рік 3 (прогноз)	Рік 4 (прогноз)	Рік 5 (прогноз)
Кількість пацієнтів з акромегалією	900	924	948	973	999
Потребують 2 лінії медикаментозної терапії, 27%	244	250	257	264	271

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

При розрахунках потреби заявником було враховано загальну кількість пацієнтів з акромегалією за локальними даними електронної системи e-health, що є послідовним з даними отриманими заявником від фахівців Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, Національної академії медичних наук України, а також середній щорічний приріст поширеності. В той же час, уповноважений орган погоджується із твердженням заявника про те, що реальна кількість пацієнтів з акромегалією в Україні може бути вищою, зважаючи на дані поширеності акромегалії у світі. Таким чином, проведені заявником

¹⁹Aagaard, C, Christophersen, AS, Finnerup, S, et al. The prevalence of acromegaly is higher than previously reported: changes over a three-decade period. Clin Endocrinol (Oxf). 2022; 97: 773-782. doi:10.1111/cen.14828
<https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fcen.14828>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 25.11.2024

розрахунки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі пегвісомант є прийнятними і кількість пацієнтів є орієнтовною, проте може бути більшою.

Уповноважений орган звертає увагу на те, що наразі терапія 1-ї лінії АСС (ланреотид, октреотид та пасиреотид) не забезпечується за кошти державного бюджету, оскільки дані лікарські засоби не включені до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333, та до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216.

В той же час, було проведено державну ОМТ лікарського засобу ланреотид за показанням 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 радіотерапії, за результатами якої рекомендовано розглянути можливість застосування процедури договору керованого доступу (висновок уповноваженого органу з державної ОМТ від 01.11.2022)

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 акромегалією у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними.

Втручання (I, intervention) – пегвісомант; ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 10 або 20 мг у флаконі в комплекті з розчинником по 1 мл у попередньо наповненому шприці та безпечною голкою; 30 флаконів, 30 попередньо наповнених шприців та 30 безпечних голок у картонній коробці. Діапазон дозування – від 10 до 30 мг підшкірно 1 раз на добу, а максимальна добова доза становить 30 мг підшкірно 1 раз на добу.

Компаратор (C, comparator) – плацебо (відсутність терапії).

Кінцеві точки (O, outcomes) – пропорція пацієнтів з біохімічним контролем (ІФР-1 в межах вікової норми відповідно статі), виживаність, якість життя, зміна вираженості симптомів, ПР, ускладнення від основного захворювання.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником враховано наступне.

Згідно міжнародних протоколів лікування акромегалії, у разі неефективності або непереносимості АСС першого покоління (октреотид, ланреотид) пацієнтам показаний пасиреотид (АСС другого покоління), пегвісомант або комбінація пегвісоманту із АСС першого покоління^{20,21}. Використання пегвісоманту в складі комбінованої терапії не показано згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу, а тому комбінована терапія не розглядалась в якості компаратора.

Наразі в Україні зареєстровано 1 торговельну назву препарату з діючою речовиною пасиреотид, що має відповідні показання до застосування, а саме лікування акромегалії – Сигніфор ЛАР²², проте, за даними маркетингового дослідження ринку за допомогою аналітичного ресурсу PharmXplorer було встановлено, що пасиреотид відсутній як в аптечному сегменті продажів, так і в закупівлях закладами охорони здоров'я.

Додатково заявником було проаналізовано:

²⁰Melmed et al. "A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes." Nature Reviews Endocrinology, vol. 14, 2018, pp. 552 - 561, <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>

²¹Fleseriu et al. "A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines." Pituitary, vol. 24, no. 1, 2021, pp. 1 - 13, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864830/>

²²Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drlez.com.ua/>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 25.11.2024

- дані електронної системи публічних закупівель²³, згідно яких пасиреотид відсутній в закупівлях як тих, що відбулись, так і запланованих;
- дані ресурсу tabletki.ua²⁴ і дані онлайн-ресурсу «Компендіум»²⁵, де також Сигніфор ЛАР зазначається як недоступний до придбання в аптеках на території України.

Отже, пасиреотид не є доступним для пацієнтів в Україні і не може вважатися поточною клінічною практикою у визначеній когорті пацієнтів з акромегалією, а єдиною технологією порівняння для пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними є відсутність терапії.

З метою підтвердження обраного компаратора і враховуючи відсутність в Україні уніфікованих протоколів, що регламентували б процес лікування акромегалії, заявником було надіслано інформаційний запит до Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, Національної академії медичних наук України щодо поточної практики лікування хворих на акромегалію. Клінічні експерти зазначили, що в своїй практиці лікарі в Україні використовують наступні міжнародні клінічні протоколи щодо лікування акромегалії: “A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines (2021)”²⁶, “A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update” (2020)²⁷, “A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes” (2018)²⁸, “American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)” (2011)²⁹, “The Endocrine Society (ENDO) (2014)”³⁰. Щодо лікування пацієнтів з акромегалією у відповіді клінічних експертів було зазначено наступне: у пацієнтів, при лікуванні яких за допомогою хірургічного лікування, променевої терапії та застосування препаратів АСС не було досягнення цільового ефекту по відношенню до біохімічних показників, в Україні рекомендують застосування пегвісоманту з тактикою титрування дози до нормалізації концентрації ІФР-1 у сироватці крові.

У зв'язку з вищезазначеним, заявником було визначено відсутність терапії (плацебо) як компаратор до заявленого лікарського засобу.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору в якості компаратора відсутність терапії (плацебо) відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова).

Станом на дату підготовки висновку уповноваженого органу з державної ОМТ в Україні відсутні затверджені наказом МОЗ України галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я, які регламентують надання медичної допомоги хворим на акромегалію. Згідно наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 року, українським лікарям дозволено використовувати в своїй роботі міжнародні клінічні протоколи.

Відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій “A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes” (2018), що згідно з проведеним опитуванням заявника використовуються в реальній практиці клініцистами в Україні, варіанти медикаментозної

²³ Електронна система публічних закупівель, Prozorro <https://prozorro.gov.ua>

²⁴ Онлайн-сервіс замовлення лікарських засобів <https://tabletki.ua/search/сигніфор/>

²⁵ Спеціалізоване медичне інтернет-видання Компендіум, 2023, <https://compendium.com.ua/uk/atc/h01cb05/>

²⁶ Fleseriu et al. “A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines.” Pituitary, vol. 24, no. 1, 2021, pp. 1 - 13, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864830/>

²⁷ Andrea Giustina, Ariel Barkan, Albert Beckers et al, A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 4, April 2020, Pages e937–e946, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>

²⁸ Melmed et al. “A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes.” Nature Reviews Endocrinology, vol. 14, 2018, pp. 552 - 561, <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>

²⁹ Katznelson et al. “American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly—2011 Update: Executive Summary.” AACE GUIDELINES, vol. 17, no. 4, 2011, pp. 636 - 646, 114 [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)41747-1/fulltext#articleInformation](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)41747-1/fulltext#articleInformation)

³⁰ Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25356808. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356808/>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

терапії 2 лінії пацієнтів, які досягли часткової відповіді (зменшення рівня гормону росту та/або ІФР-1 $\geq 50\%$) після використання АСС першого покоління тривалої дії як терапії першої лінії є збільшення дози/частоти АСС першого покоління; при наявній клінічно значущій залишковій пухлині, яка непридатна для резекції, рекомендовано перехід на АСС другого покоління; при наявній супутній тяжкій гіперглікемії - перехід на терапію пегвісомантом або комбінована терапія (АСС + каберголін при помірному підвищенні ІФР-1 та АСС + пегвісомант при клінічно значущій залишковій пухлині та наявному порушенні метаболізму глюкози). Використання АСС першого покоління на 2-й лінії терапії обмежується тільки пацієнтами, які мають часткову відповідь на попереднє лікування АСС, що не відповідає цільовій популяції даного досьє.

Станом на дату підготовки висновку АСС (октреотид ЛАР, ланреотид, пасиреотид) за даними ДРЛЗ є зареєстрованими в Україні. Октреотид ЛАР, ланреотид, пасиреотид не включені у жоден регуляторний перелік гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету.

Зазначаємо, що заявником також проаналізовано закупівлі октреотиду (продовженої дії) та ланреотиду за 2020-2023 роки за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України "PharmXplorer". Було встановлено, що найбільшу кількість реалізованих добових доз (DDD) на ринку лікарських засобів серед зареєстрованих в Україні АСС має ланреотид, його було реалізовано у значних кількостях в аптечному сегменті ринку. Проте, зауважимо, що відповідно до інструкції для медичного застосування лікарський засіб ланреотид показаний не лише для лікування акромегалії, а також показаний для лікування клінічних симптомів карциноідних пухлин та нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах. Уповноваженим органом було верифіковано отриману інформацію та підтверджено дані заявника.

Таким чином, при проведенні державної ОМТ з перспективи державного платника встановлено, що відсутність терапії (плацебо) в якості компаратора є релевантним підходом до умов реальної діючої клінічної практики України для пацієнтів, яким після проведення хірургічного втручання, або яким хірургічне втручання не є прийнятним, з подальшим лікуванням АСС не було досягнуто цільового рівня ІФР-1.

Додатково зазначаємо, що заявником було враховано рекомендації уповноваженого органу, що були надані за результатами державної ОМТ лікарського засобу пегвісоманту у 2023 році (висновок уповноваженого органу з державної ОМТ від 22.02.2023) та змінено компаратор на релевантний в умовах реальної клінічної практики в Україні.

За основний критерій ефективності була взята сурогатна кінцева точка - рівень ІФР-1 в крові та пропорція пацієнтів з ІФР-1 в межах норми, що є показником біохімічного контролю у пацієнтів з акромегалією і доведено корелює з рівнем смертності, морбідністю і інсулінорезистентністю^{31,32,33}. Ця сурогатна кінцева точка включена до бази даних валідованих сурогатних точок «Таблиця сурогатних кінцевих точок, що були основою затвердження або ліцензування лікарських засобів» FDA³⁴ для лікарських засобів, що належать до групи антагоністів рецептора гормону росту (пегвісомант). Заявник зазначає, що рівень ГР не аналізувався через особливості фармакодинаміки пегвісоманту, що впливає на перебіг акромегалії не зменшуючи концентрацію ГР.

³¹Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU 2005 Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 90:197–208; <https://academic.oup.com/jcem/article/90/4/197/2836592?login=false>

³²Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT 1998 Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 83:3419–3426 <https://academic.oup.com/jcem/article/83/10/3419/2865306?login=false>

³³I. M. Holdaway and others, A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly, European Journal of Endocrinology, Volume 159, Issue 2, Aug 2008, Pages 89–95

<https://academic.oup.com/ejendo/articleabstract/159/2/89/6675896?redirectedFrom=fulltext&login=false>

³⁴<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє.

Для виконання клінічного аналізу ефективності застосування лікарського засобу пегвісомант порівняно із відсутністю терапії (плацебо) для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними був проведений пошук первинних і вторинних досліджень у базах даних Medline (PubMed) та CENTRAL (Cochrane).

Зважаючи на орфанний статус захворювання і, відповідно, низьку кількість пацієнтів в дослідженнях, пошук не був обмежений лише рандомізованими контрольованими дослідженнями, а був розширений для охоплення обсерваційних та неконтрольованих досліджень, досліджень реальної практики, що аналізувались окремо. На всіх етапах відбір досліджень проводився двома аналітиками незалежно, ідентифіковані конфлікти вирішувалися консенсусно.

За результатами пошуку заявником було відібрано 6 систематичних оглядів (*Moore et al., 2009*³⁵, *Feola et al., 2019*³⁶, *Leonart et al., 2018*³⁷, *Qiao et al., 2020*³⁸, *Leonart et al., 2019*³⁹ та *Gereads et al., 2017*⁴⁰) та проведено оцінку їх методологічної якості за інструментом AMSTAR-2.

В результаті подальшого аналізу відібраних публікацій вторинних джерел заявником було встановлено наступне. У систематичного огляду, що представлено у публікації *Leonart et al., 2018* (низької методологічної якості) порівнюють різні лікарські засоби між собою, та в тому числі і з плацебо, на основі лише рандомізованих клінічних досліджень, в той же час ідентифіковано лише одне дослідження прямого порівняння пегвісоманту з плацебо – *Trainer et al., 2000*. За результатами мережевого метааналізу автори роблять висновки, що пегвісомант має найбільшу ймовірність бути найкращою терапією для пацієнтів з акромегалією. В іншому систематичному огляді *Leonart et al., 2019* (критично низької методологічної якості) аналізували довготривалі дослідження реальних даних застосування пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією. Однак цей систематичний огляд не включає всі доступні на сьогодні релевантні дослідження реальних даних. У систематичному огляді *Feola et al., 2019* (високої методологічної якості) не досліджується питання ефективності контролю рівня ІФР-1 у пацієнтів з акромегалією, що є ключовим показником ефективності пегвісоманту. Систематичний огляд *Moore et al., 2009* (високої методологічної якості) включав дослідження різного дизайну і через значну гетерогенність мета-аналіз не проводили. В систематичному огляді *Gereads et al., 2017* (критично низької методологічної якості) пегвісомант застосовували у комбінації з АСС або у порівнянні з АСС. У систематичному огляді *Qiao et al., 2020* (критично низької якості) дослідники використали нестандартний метод об'єднання клінічних досліджень і досліджень реальних даних.

³⁵ Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. BMC Endocr Disord. 2009 Oct 8;9:20. doi: 10.1186/1472-6823-9-20. PMID: 19814797; PMCID: PMC2768727. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19814797/>

³⁶ Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E, Gianfrilli D, Pasqualetti P, Lenzi A, Isidori AM. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jul 1;104(7):2892-2902. doi: 10.1210/je.2018-02281. PMID: 30869797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30869797/>

³⁷ Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS et al. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Value Health. 2018 Jul;21(7):874-880. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.014. Epub 2018 Feb 8. PMID: 30005760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005760/>

³⁸ Qiao N, He M, Shen M, Zhang Q, Zhang Z, Shou X, Wang Y, Zhao Y, Tritos NA. COMPARATIVE EFFICACY OF MEDICAL TREATMENT FOR ACROMEGALY: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF INTEGRATED RANDOMIZED TRIALS AND OBSERVATIONAL STUDIES. Endocr Pract. 2020 Apr;26(4):454-462. doi: 10.4158/EP-2019-0528. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32045295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32045295/>

³⁹ Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. Endocrine. 2019 Jan;63(1):18-26. doi: 10.1007/s12020-018-1729-7. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30145746. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145746/>

⁴⁰ Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, Biermasz NR. Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Mar 3;8:40. doi: 10.3389/fendo.2017.00040. PMID: 28316591; PMCID: PMC5334635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316591/>

Зважаючи на вищезазначені обмеження екстраполявання результатів наведених систематичних оглядів на визначену цільову популяцію, заявником було проведено огляд первинних досліджень.

Серед первинних джерел заявником було ідентифіковано єдине **рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження**, в якому оцінювали ефективність пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією, що описане у публікації *Trainer et al, 2000*⁴¹.

Дослідження, що описане у публікації *Trainer et al, 2000* є 12-тижневим багацентровим, рандомізованим, подвійно засліпленим, плацебо-контрольованим дослідженням ефективності та переносимості пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією.

Критерії включення: встановлений діагноз акромегалії (на підставі симптомів і ознак при зверненні, наявності аденоми гіпофіза на комп'ютерній томографії або магнітно-резонансної томографії гіпофізарної ямки та високих концентрацій ІФР-1 у сироватці крові); мінімум 2 тижні після відміни АСС та мінімум 5 тижнів після відміни агоністів дофамінових рецепторів; ІФР-1 в плазмі в >1,3 рази вище за верхню межу норми під час 2-го скринінгу.

Пацієнти були стратифіковані відповідно до концентрації ІФР-1 у сироватці крові під час другого скринінгового візиту (значення від 1,3 до 2,0 разів перевищують верхню межу діапазону норми з поправкою на вік проти значень у >2,0 рази від верхньої межі). Потім під час початкового візиту пацієнтів випадковим чином розподіляли на прийом пегвісоманта (у добовій дозі 10 мг, 15 мг або 20 мг) або плацебо. Пацієнти, які отримували лікування пегвісомантом, отримували 80 мг навантажувальної дози препарату під час початкового візиту, а пацієнти, які отримували плацебо, отримували навантажувальну дозу плацебо.

Первинною кінцевою точкою ефективності була відсоткова зміна концентрації ІФР-1 в сироватці крові від базового рівня. Інші біохімічні показники ефективності включали сироваткові концентрації вільного ІФР-1, білка зв'язування інсуліноподібного фактора росту типу 3 (БЗІФР-3) та кислотолабільної субодиниці БЗІФР-3. Також у даному дослідженні оцінювали симптоми за шкалою від 0 (відсутність симптомів) до 8 (тяжкі симптоми) та побічні явища.

Загальна кількість пацієнтів, що були включені у дослідження склала 112 осіб. В групі плацебо було 32 пацієнта. У групах пегвісоманту у дозуванні 10 мг, 15 мг, 20 мг – 26, 26 і 28 пацієнтів відповідно.

У досьє зазначено, що профіль попереднього лікування пацієнтів хоч і не точно співпадає з запропонованою індикацією, проте близький до неї: 83% – пацієнтів проходили хірургічне лікування, 57% – променеву терапію, 72% попередньо приймали АСС, 48% приймали агоністи дофамінових рецепторів, на момент рандомізації всі пацієнти мали підвищений рівень ІФР-1 в 1,3 рази вище за верхню межу норми.

Результати дослідження, що описане у публікації *Trainer et al, 2000* за даними досьє, представлені у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати клінічної ефективності пегвісоманту порівняно з плацебо (*Trainer et al, 2000*)

Показник	Плацебо, n= 31*	Пегвісомант		
		10 мг/день, n=26	15 мг/день, n=26	20 мг/день, n=28
Зміна рівня ІФР-1 через 12 тижнів порівняно з базовим рівнем, % (± SD)	- 4,0±16,8	-26,7± 27,9 p<0,001	-50,1± 26,7 p<0,001	-62,5± 21,3 p<0,001

⁴¹Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med. 2000 Apr 20;342(16):1171-7. doi: 10.1056/NEJM200004203421604. PMID: 10770982. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770982/>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

Пацієнти з нормальним рівнем ІФР-1 через 12 тижнів, n (%)	3 (10%)	10 (38%) p=0,02	18 (75%)** p<0,001	23 (82%) p<0,001
Пацієнти з нормальним рівнем ІФР-1 під час будь-якого візиту, n (%)	3 (10%)	14 (54%) p<0,001	21 (81%) p<0,001	25 (89%) p<0,001
Зміна в загальному балі за оцінкою симптомів через 12 тижнів порівняно з базовим рівнем ($\pm$ SD) [†]	+1,3 $\pm$ 6,0	-2,5 $\pm$ 4,3 p=0,02	-4,4 $\pm$ 5,9 p=0,004	-4,7 $\pm$ 4,7 p<0,001

SD – стандартне відхилення.

*дані одного пацієнта, що вибув з дослідження після першої оцінки не включені в даний аналіз;

** два пацієнти, що вибули до 12 тижня не включені в даний аналіз.

[†] Загальний бал розраховувався за кумулятивним балом від 0 до 40, що еквівалентно сумі оцінок п'яти індивідуальних оцінок за такими симптомами як: набряк м'яких тканин, артралгія, головний біль, надмірне потовиділення та втома.

Після 12 тижнів, пацієнти в групах, що приймали пегвісомант частіше досягали біохімічного контролю ІФР-1 у порівнянні з групою плацебо. Концентрація ІФР-1 в плазмі статистично значимо зменшувалась у групах, що приймали пегвісомант в порівнянні з плацебо. При застосуванні пегвісоманту порівняно з плацебо статистично значимо знижувався загальний бал за оцінкою симптомів.

Автори публікації *Trainer et al, 2000* відзначають схильність до кращого контролю ІФР-1 із збільшенням добової дози пегвісоманту. Контроль рівня ІФР-1 спостерігали у 10% пацієнтів в групі плацебо протягом всього дослідження.

Для оцінки методологічної якості даних дослідження, що описане у публікації *Trainer et al, 2000* заявником було використано шкалу Jadad⁴² та встановлено високу методологічну якість (3 бали з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

З метою оцінки всіх наявних доказових даних щодо ефективності досліджуваного лікарського засобу заявником було також проаналізовано дані 7-ми **клінічних досліджень без групи контролю** (англ. single arm study), 5 з яких були проспективними інтервенційними дослідженнями – *van der Lely et al, 2001*⁴³, *Herman-Bonert et al, 2000*⁴⁴, *Ezzat et al, 2009*⁴⁵, *Colao*

⁴²Jadad A.R.; Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J.M., Gavaghan D.J., McQuay H.J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996 17 (1): 1–12.

⁴³van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001 Nov 24;358(9295):1754–9. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06844-1. PMID: 11734231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11734231/>

⁴⁴Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, Melmed S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2958–61. doi: 10.1210/jcem.85.8.6851. PMID: 10946911. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10946911/>

⁴⁵Ezzat S, Gaspo R, Serri O, Ur E, Chik CL. A Canadian multicentre, open-label long term study of Pegvisomant treatment in refractory acromegaly. *Clin Invest Med*. 2009 Dec 1;32(6):E265. doi: 10.25011/cim.v32i6.10662. PMID: 20003832. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003832/>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 25.11.2024

et al, 2006⁴⁶ і Drake et al, 2001⁴⁷; і 2 дослідження ретроспективно оцінювали результати застосування пегвісоманту – Shimatsu et al, 2016⁴⁸ і Kasuki et al, 2016⁴⁹.

В 4-ох дослідженнях – Herman-Bonert et al, 2000, Colao et al, 2006 і Drake et al, 2001 і Kasuki et al, 2016 – досліджували застосування пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією, які попередньо не могли досягнути контролю рівня ІФР-1 при використанні максимальних доз АСС, що в точності відповідає запропонованій індикації. Тим не менш, кількість пацієнтів, що застосовує монотерапію пегвісомантом в цих дослідженнях – Herman-Bonert et al, 2000, Colao et al, 2006 і Drake et al, 2001 і Kasuki et al, 2016 – складає 6, 16, 7 і 6 пацієнтів відповідно, через що неможливо зробити впевнені висновки щодо ефективності.

Результати цих досліджень було об'єднано заявником за допомогою проведення метааналізу з фіксованим ефектом з використанням методу оберненої дисперсії відповідно до рекомендацій Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵⁰. За результатами статистичного об'єднання даних результатів 7-ми клінічних досліджень без групи контролю, що було проведено заявником, пропорція пацієнтів, що досягають контролю ІФР-1 склала 95,8%. За результатами статистичного об'єднання даних результатів в підгрупі АСС-резистентних пацієнтів на акромегалію пропорція пацієнтів, що досягають контролю ІФР-1 склала 81,4%.

Однак, заявник зауважив, що до даних результатів необхідно ставитись з обережністю. До фармакоекономічного аналізу як показник ефективності заявником було включено результати рандомізованого контрольованого дослідження Trainer et al, 2000, а саме щодо кількості пацієнтів, що досягли біохімічного контролю ІФР-1 у групі пегвісоманту 20 мг – 82% (p<0,001).

Уповноважений орган зазначає, що дослідження без групи контролю, що були відібрані заявником не відповідають визначеному клінічному питанню, так як не містять порівняння з плацебо. Проведене заявником статистичне об'єднання результатів досліджень без групи контролю не є достовірним, оскільки відібрані дослідження відрізняються за дизайном, тривалістю спостереження, базовими характеристиками пацієнтів та режимом застосування пегвісоманту (монотерапія або комбінація).

Оскільки до дослідження без групи контролю, що описане у публікації van der Lely et al., 2001, було включено пацієнтів з основного рандомізованого клінічного дослідження Trainer et al., 2000 та представлено результати клінічної ефективності застосування пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією протягом 6, 12 та 18 місяців уповноважений орган проаналізував дану публікацію та додатково зазначає наступне.

Пацієнти отримували пегвісомант щоденно у вигляді підшкірної ін'єкції відповідно до одного з двох клінічних протоколів (SEN-3613A та SEN-3614/15). 12-тижневі результати пацієнтів, що отримували пегвісомант за протоколом SEN-3614/15 представлені у публікації Trainer et al, 2000.

У даному дослідженні за необхідності доза пегвісоманту титрувалась для досягнення нормального рівня ІФР-1 або до найвищої допустимої щоденної дози пегвісоманту. Пацієнти були розподілені до окремих когорт в залежності від тривалості застосування пегвісоманту

⁴⁶ Colao A, Pivonello R, Auriemma RS et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. Eur J Endocrinol. 2006 Mar;154(3):467-77. doi: 10.1530/eje.1.02112. PMID: 16498061. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16498061/>

⁴⁷ Drake WM, Parkinson C, Akker SA et al. Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist. Eur J Endocrinol. 2001 Oct;145(4):451-6. doi: 10.1530/eje.0.1450451. PMID: 11581004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581004/>

⁴⁸ Shimatsu A, Nagashima M, Hashigaki S, et al. Efficacy and safety of monotherapy by pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist, in Japanese patients with acromegaly. Endocr J. 2016 Apr 25;63(4):337-47. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0619. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26796763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26796763/>

⁴⁹ Kasuki L, Machado EO, Ogino LL et al. Experience with pegvisomant treatment in acromegaly in a single Brazilian tertiary reference center: efficacy, safety and predictors of response. Arch Endocrinol Metab. 2016 Oct;60(5):479-485. doi: 10.1590/2359-3997000000210. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27737325; PMCID: PMC10118639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737325/>

⁵⁰ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

(6, 12 чи 18 місяців) на дату зрізу даних. Середні дози пегвісоманту становили: 14,7 мг/день у пацієнтів, що отримували лікування протягом 6 місяців; 18,0 мг/день у пацієнтів, що отримували лікування протягом 12 місяців та 19,6 мг/день у пацієнтів, що отримували лікування протягом 18 місяців. За результатами даного дослідження встановлено, що нормальна концентрація ІФР-1 у сироватці крові була досягнута у 87 з 90 (97%) пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 місяців або більше.

Таким чином, за даними публікації van der Lely et al., 2001 при довготривалому лікуванні пегвісомантом нормалізація концентрації ІФР-1 у сироватці крові зберігається на високому рівні, проте потреба в підвищенні дози з часом збільшується.

Заявником також були проаналізовані дослідження реальних даних клінічної ефективності та безпеки лікарського засобу пегвісомант при лікуванні пацієнтів із акромегалією: дослідження ACROSTUDY (Fleseriu et al., 2021⁵¹ та Salvatori et al., 2022⁵²), німецьке ретроспективне дослідження (Quinkler et al., 2021⁵³), постмаркетингове дослідження в Японії (Yamaguchi et al., 2020⁵⁴) та ретроспективне дослідження 10 гіпофізарних центрів Бразилії (Boguszewski et al., 2019⁵⁵).

У досьє представлено фінальні результати глобального багатоцентрового неінтервенційного дослідження ACROSTUDY за даними публікації Fleseriu et al., 2021. Дане дослідження проводилось в період з 2004 по 2017 рр. Загалом було включено 2221 пацієнт з 14 європейських країн і США. За пацієнтами спостерігали протягом 13,9 років (медіана спостереження становила 7,4 років).

До початку лікування пегвісомантом майже половина (48,1%) пацієнтів отримували як медикаментозне, так і хірургічне лікування, 21,6% - усі три втручання (хірургічне, променеве та медикаментозне), а 18,8% - лише медикаментозне лікування. До початку лікування пегвісомантом 65,7% пацієнтів отримували лише АСС, 31,2% - АСС у поєднанні з АД і 3,0% - лише АД.

На початку терапії пегвісомантом найчастіше призначали: монотерапію пегвісомантом (55,1%), терапію пегвісомантом у поєднанні з АСС (34,3%).

Серед 2221 пацієнта, включеного в дослідження ACROSTUDY, у 1255 пацієнтів (56,5%) було зареєстровано 5567 випадків ПР. Лише 613 ПР вважалися пов'язаними з лікуванням і були зареєстровані у 16,5% пацієнтів. Найпоширенішими ПР, пов'язаними з лікуванням ($\geq 1\%$), були підвищення рівня ІФР-1 (1,9%), підвищення рівня трансаміназ (1,5%), ліпогіпертрофія (1,2%) та зниження рівня ІФР-1 (1,1%).

Про серйозні ПР повідомлялося у 523 пацієнтів (23,5%), а у 53 пацієнтів (2,4%) вони вважалися пов'язаними з лікуванням. Найчастіше повідомлялося про наступні пов'язані з лікуванням серйозні ПР: рецидивна (0,4%; n=8) або доброякісна (0,3%; n=6) пухлина гіпофіза, будь-які підвищені показники печінкових проб (0,6%; n=14) та гепатобіліарні розлади (0,3%; n=6).

Відміна препарату (тимчасова, постійна або відстрочена) через ПР сталася у 256 (11,5%) пацієнтів, а через серйозні ПР - у 167 (7,5%) пацієнтів. З усіх випадків відміни лише невелика частка була через ПР (1,3%) або серйозні ПР (1,3%), пов'язані з лікуванням. Загалом повідомлялося про 87 смертей, жодна з яких не була пов'язана з лікуванням.

⁵¹ Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. Eur J Endocrinol. 2021 Aug 27;185(4):525-538. doi: 10.1530/EJE-21-0239. PMID: 34342594; PMCID: PMC8428076. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34342594/>

⁵² Salvatori et al. Patient-reported outcomes in patients with acromegaly treated with pegvisomant in the ACROSTUDY extension: A real-world experience. 2022. DOI:10.1007/s11102-022-01206-2

⁵³ Quinkler et al. Medical Therapy of Acromegaly in Germany 2019 - Data from the German Acromegaly Registry. 2021. DOI: 10.1055/a-1191-2437

⁵⁴ Yamaguchi et al. Long-term safety and treatment outcomes of pegvisomant in Japanese patients with acromegaly: results from the post-marketing surveillance. 2020. DOI:10.1507/endocrj.EJ19-0266, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723069/>

⁵⁵ Boguszewski et al. Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly. 2019. DOI: 10.20945/2359-3997000000159, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365632/>

На початку терапії пегвісомантом 11,4% пацієнтів (n=1546) мали концентрацію ІФР-1 в межах нормального референтного діапазону, тоді як 88,4% мали рівень ІФР-1 > верхньої межі норми. Відсоток пацієнтів з рівнем ІФР-1 в межах норми збільшився до 53,7% на 1-му році і до 63,3% на 5-му році, і залишався вище 60% (63,3-79,3%) протягом більшої частини дослідження. Загалом, **62,3%** пацієнтів, у яких дані про ІФР-1 були доступні до початку терапії, досягли нормалізації ІФР-1 під час останнього спостереження.

Уповноважений орган зауважує, що до дослідження ACROSTUDY також було включено незначну кількість пацієнтів дитячого віку: всього 11 педіатричних пацієнтів (0,5%) – 5 пацієнтів віком від 2 до 11 років і 6 – від 12 до <18 років.

Як було вказано заявником, на початку терапії пегвісомантом найчастіше призначали монотерапію пегвісомантом (55,1%), терапію пегвісомантом у поєднанні з АСС (34,3%). Варто також зазначити, що з часом схема лікування децю змінювалась, з використанням монотерапії пегвісомантом в діапазоні від 47,0 до 55,1%, тоді як використання пегвісоманту в поєднанні з АСС зменшилося з 34,3 до 24,4% протягом багатьох років.

Щодо режиму дозувань, за даними публікації *Fleseriu et al., 2021* більшість пацієнтів розпочинали лікування пегвісомантом із щоденної дози (80,8%), причому доза від 10 до <15 мг була найпоширенішою (67,0%). Деякі пацієнти отримували дози <10 мг від двох до шести разів на тиждень (7,7%) або щотижня (7,1%). Найпоширеніші дози пегвісоманту на 1 рік становили від 10 до <15 мг (31,1%), від 15 до <20 мг (20,4%) і від 20 до <25 мг (18,5%). Загалом дози пегвісоманту титрувалися з часом. Застосування пегвісоманту у дозуванні ≥ 30 мг щодня зросло з 7,1% на 1 рік до 22,4% на 14 рік. Крім того, ступінь нормалізації ІФР-1 супроводжувався збільшенням доз пегвісоманту; таким чином, середні добові дози у пацієнтів із нормалізацією ІФР-1 зросли з 14 мг на перший рік до 18,2 мг на десятий рік.

Заявником також було проаналізовано публікацію *Salvatori et al., 2022*, в якій представлено продовження дослідження ACROSTUDY та повідомляється про вплив контролю ІФР-1 на результати тривалого лікування пегвісомантом з точки зору оцінки симптомів за опитувальником симптомів акромегалії (PASQ) та якості життя за опитувальником якості життя при акромегалії (AcroQoL).

До даного розширеного дослідження було включено 544 пацієнти, з яких 434 пацієнти мали щонайменше 5 років спостереження в дослідженні ACROSTUDY та 110 нових пацієнтів (96 не отримували раніше терапію пегвісомантом і 14 частково отримували терапію пегвісомантом).

Дані PASQ були зібрані від початку до 15-го року для загальної кількості пацієнтів і до 3-го року для підгрупи нових включених пацієнтів; однак, оскільки розмір вибірки був невеликим на більш пізніх часових точках, дані загальної кількості пацієнтів були проаналізовані до 5-го року, а для нових пацієнтів – до 1-го року. Середній загальний бал PASQ у всіх пацієнтів становив 16,2 на початковому етапі (n = 196) і покращився до 13,6 на 5-му році (n = 57), тоді як середній бал загального стану здоров'я становив 4,1 на початковому етапі (n = 201) і покращився до 3,6 на 5-му році.

Оскільки опитувальник AcroQoL застосовували лише до нових пацієнтів, дані були доступні лише до 3-го року; однак у дослідженні представлено лише дані 1-го року, оскільки розміри вибірок на 2-му та 3-му роках були невеликими. Покращення відбулося між початковим рівнем та першим роком для всіх складових AcroQoL.

У підгрупі нових пацієнтів кількість пацієнтів з нормалізацією IGF-I зросла з 13,1% на початку лікування до 64,3% на 2-му році при середній дозі пегвісоманту 14,8 мг/добу.

Заявником також було проаналізовано ретроспективне дослідження, що описане у публікації *Quinkler et al., 2021*, засноване на даних німецького реєстру акромегалії та мало на меті оцінити сучасну медикаментозну терапію акромегалії в Німеччині у 2019 році. З 420 пацієнтів, що отримували медикаментозну терапію, 49 пацієнтів отримували пегвісомант як

монотерапію (94% попередньо мали хірургічне втручання та 37% променеву терапію). Контроль рівня ІФР-1 було досягнуто у 80% пацієнтів, що отримували пегвісомант.

Уповноважений орган зауважує, що у публікації *Quinkler et al., 2021* відсутня інформація щодо попереднього застосування АСС у пацієнтів, які отримували пегвісомант як монотерапію; відомо лише про попереднє хірургічне втручання та променеву терапію, що не відповідає визначеній цільовій популяції у досьє.

У досьє також представлено результати постмаркетингового дослідження в Японії, що було проведено з метою оцінки довготривалого використання пегвісоманту у якості терапії акромегалії (*Yamaguchi et al., 2020*). Період спостереження за пацієнтами становив до 5 років (260 тижнів) від початку лікування пегвісомантом. З 249 пацієнтів, включених в аналіз ефективності, 164 пацієнти (65,9%) отримували комбіновану терапію пегвісомантом з іншими ЛЗ, а 85 пацієнтів (34,1%) отримували монотерапію пегвісомантом. У підгрупі монотерапії пегвісомантом контроль ІФР-1 становив 23,8%, 46,3%, 64,8%, і 65,8% на початку, після 1-го року, на 3-му і 5-му роках відповідно.

Заявником було також проаналізовано ретроспективне, багатоцентрове, дослідження реальних даних, в якому брали участь пацієнти з акромегалією, які отримували лікування пегвісомантом у 10 гіпофізарних референтних центрах Бразилії (*Boguszewski et al., 2019*). Всього в дослідження було включено 109 пацієнтів (89% пацієнтам була проведена трансфеноїдальна операція, 34% пацієнтам була проведена променева терапія; 67% пацієнти отримували каберголін). Всі пацієнти, окрім одного, отримували медикаментозне лікування АСС до початку лікування пегвісомантом. У 12 (11%) випадках пегвісомант застосовували як монотерапію протягом усього періоду спостереження. Середня тривалість терапії пегвісомантом становила 30,5 місяців (2 - 124 місяці), а середня максимальна доза - 10 мг/добу. Нормальний рівень ІФР-1 в сироватці крові на будь-якому етапі терапії була досягнута у 80 (74,1%) пацієнтів: 11 (92%) при монотерапії та 69 (71%) при комбінованому лікуванні.

У висновках щодо клінічної та практичної ефективності пегвісоманту заявник зазначає, що застосування пегвісоманту порівняно із технологією відсутності терапії у дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту демонструє вищу ефективність пегвісоманту за показником частки пацієнтів, які досягають контролю рівня ІФР-1. Обмеженнями аналізу є невелика кількість рандомізованих засліплених плацебо-контрольованих досліджень та досліджень з активним контролем пегвісоманту, їх коротка тривалість та невелика кількість пацієнтів. Це, можливо, пов'язано з невеликою кількістю хворих та важкістю їх залучення до клінічних досліджень. Наявні обсерваційні дослідження дозволяють охопити більш ширше коло пацієнтів та часовий проміжок, проте несуть в собі невід'ємні недоліки - відсутність контролю, велика кількість даних, що не фіксуються, втрата даних, проблеми з прихильністю до лікування, різноманіття режимів і комбінацій, що ускладнює порівняння. Наявні дослідження показують різну ефективність пегвісоманту за кількістю пацієнтів, що досягають біохімічного контролю ІФР-1, в залежності від виду і тривалості дослідження.

Щодо оцінки профілю безпеки, заявником було встановлено, що застосування пегвісоманту асоціюється з короткостроковими і довгостроковими ПР.

В фармакоекономічному аналізі заявник використовує як основний показник ефективності пегвісоманту результати з єдиного плацебо контрольованого дослідження *Trainer et al, 2000*, групи, що приймала пегвісомант в дозуванні 20 мг на добу, 82% ($p < 0,001$) з яких досягли біохімічного контролю ІФР-1. Цей вибір заявник вважаємо виправданим, адже він близький до результатів, що спостерігалися в дослідженнях реальної практики, зокрема в рамках дослідження ACROSTUDY до 79,3% пацієнтів досягали контролю рівня ІФР-1. Пегвісомант також мав позитивний вплив на контроль симптомів акромегалії, як в контексті РКД, так і в дослідженнях реальної клінічної практики.

При прийнятті рішення про включення до фармакоекономічного аналізу лише результату щодо кількості пацієнтів, які досягли біохімічного контролю ІФР-1 саме у групі пегвісоманту 20 мг (*Trainer et al, 2000*), заявником було враховано наступне:

- дизайн дослідження *Trainer et al, 2000* не дозволяв титрувати дозування пегвісоманту до оптимального, з метою досягнення пацієнтом біохімічного контролю ІФР-1, отже в групах 10 і 15 мг пацієнти могли недосягати біохімічного контролю ІФР-1 через не оптимальне дозування, а не через неефективність пегвісоманту;

- за даними відкритого обсерваційного дослідження *van der Lely et al., 2001*, яке є продовженням зазначеного дослідження *Trainer et al., 2000*, із можливістю корегування дозування в тому числі, середня добова доза пегвісоманту збільшувалась із часом і складала 19,6 мг з ефективністю 97% через 18 місяців, що підтверджує попереднє припущення;

- до включення в Національний перелік основних лікарських засобів пропонуються лише дозування 10 і 20 мг у зв'язку з тим, що на ринку наявні тільки ці дозування лікарського засобу. Заявник зазначає, що компанія не планує маркетувати пегвісомат у дозуваннях 15 мг та 30 мг на ринок України.

Зважаючи на вищезазначене, до фармакоекономічного аналізу було включено результати щодо ефективності застосування пегвісоманту в групі, що використовувала дозування 20 мг *Trainer et al., 2000*.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу пегвісоманту, що представлена в досьє.

Аналіз безпеки заявленого лікарського засобу пегвісоманту у дозуванні 20 мг порівняно з плацебо протягом 12 тижнів у досьє представлено за даними рандомізованого контрольованого дослідження, що представлено у публікації *Trainer et al., 2000* (таблиця 4).

Таблиця 4. Результати порівняльного профілю безпеки пегвісоманту та плацебо

Параметр	Пегвісомант 20 мг, n = 28 n (%)	Плацебо, n=32 n (%)	Відносний ризик, RR (95% CI)*	Відмінність ризиків, RD (95% CI)**
Загальна кількість ПР	26 (93%)	13 (41%)	2,29 (1,485; 3,518)	52,23% (32,72; 71,74%)
Загальна кількість серйозних ПР	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Загальна кількість смертей	н/з	н/з	-	-
Загальна кількість ПР, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	н/з	н/з	-	-
Біль	4 (14%)	2 (6%)	2,29 (0,452; 11,548)	8,04% (-7,40%; 23,47%)
Діарея	4 (14%)	1 (3%)	4,57 (0,542; 38,537)	11,16% (-3,13%; 25,46%)
Нудота	4 (14%)	1 (3%)	4,57 (0,542; 38,537)	11,16% (-3,13%; 25,46%)

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

Збільшення пухлини	0 (0%)	0 (0%)	-	-
--------------------	--------	--------	---	---

н/з – не зазначено;

* – розраховано за допомогою онлайн калькулятора MedCalc Software Ltd. Relative risk calculator⁵⁶;

** – розраховано за допомогою онлайн калькулятора⁵⁷.

Довготривалі показники безпеки пегвісоманту представлено заявником за даними публікації *Fleseriu et al., 2021*, в якій наведено фінальні результати дослідження ACROSTUDY, оскільки це дослідження охоплює найбільшу кількість пацієнтів (n=2221) та тривалість (середній період спостереження – 7,4 років), таблиця 5.

Таблиця 5. Результати аналізу безпеки пегвісоманту за даними ACROSTUDY

Параметр	Пегвісомант, n = 2221 n (%)
Загальна кількість ПР	5567 (251%)
Загальна кількість серйозних ПР	523 (24%)
Загальна кількість смертей	87 (4%)
Загальна кількість ПР, що призводять доимчасової або постійної відміни лікування	256 (12%)
Гепатобіліарні розлади	10,1%
Збільшення пухлини	7,1%

Результати безпеки, включені у розділі фармакоеконічного аналізу, наведено в таблиці 6 нижче.

Таблиця 6. Об'єднані результати безпеки

Побічна реакція	Пегвісомант	Плацебо
Короткострокові побічні реакції (протягом 12 тижнів)		
Біль	14,0%	6,3%
Діарея	14,0%	3,1%
Нудота	14,0%	3,1%
Довгострокові побічні реакції (щорічно протягом всього періоду застосування)		
Гепатобіліарні розлади	1,4%	-
Збільшення пухлини	1,0%	-

⁵⁶ https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

⁵⁷ <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/nntcalc.pl>

Заявником також було надано регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування (PSUR) за звітний період з [REDACTED]

Уповноваженим органом було проаналізовано представлені заявником результати клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу пегвісомант порівняно з відсутністю лікування (плацебо) та встановлено наступне.

Аналіз порівняльної клінічної ефективності пегвісоманту та плацебо у дорослих пацієнтів з акромегалією у досьє представлено за даними 12-тижневого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження, що описане у публікації *Trainer et al, 2000*. В результаті відтворення пошукової стратегії заявника уповноваженим органом не було знайдено інших клінічних досліджень, які б відповідали визначеному клінічному питанню за схемою PICO.

Кінцевою точкою, що була обрана заявником як основний критерій ефективності, є рівень ІФР-1 в крові та пропорція пацієнтів з ІФР-1 в межах норми. Як зауважив заявник, дана кінцева точка є сурогатною та включена до бази даних валідованих сурогатних точок «Таблиця сурогатних кінцевих точок, що були основою затвердження або ліцензування лікарських засобів» Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (U.S. Food and Drug Administration FDA) саме для лікування пацієнтів з акромегалією, які не реагують на інші стандартні методи лікування або не можуть їх застосовувати при оцінці лікарських засобів, що відносяться до антагоністів рецепторів гормону росту (пегвісомант).

Заявником не було представлено у досьє результати за оцінкою виживаності, що була визначена кінцевою точкою за схемою PICO. За результатами верифікаційного аналізу уповноваженим органом встановлено, що результати за даною кінцевою точкою відсутні у публікації *Trainer et al, 2000*; інших доказових даних щодо виживаності дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним при застосуванні пегвісоманту порівняно з плацебо не було знайдено.

Уповноваженим органом було додатково проаналізовано дані щодо впливу рівня ІФР-1 на смертність, прояв симптомів та розвиток супутніх захворювань у пацієнтів з акромегалією. За даними публікації *Salma AlDallal, 2018*⁵⁸ існує пряма кореляція між рівнем смертності та надлишковою секрецією ІФР-1. Нормалізація ІФР-1 знижує рівень смертності та ризик розвитку супутніх захворювань. За результатами ретроспективного когортного аналізу дослідження ACROSTUDY (*Tritos et al., 2020*⁵⁹) встановлено, що вищий рівень ІФР-1 під час лікування, старший вік і більша тривалість акромегалії перед початком прийому пегвісоманта асоціюються з вищими показниками смертності від усіх причин. Автори огляду доказів і рекомендацій щодо лікування акромегалії та інтерпретації результатів за оцінкою рівнів гормону росту та ІФР-1 в рамках моніторингу ефективності лікування (*Clemmons et al., 2023*⁶⁰) зазначають, що рівні ІФР-1 корелюють зі ступенем збільшення м'яких тканин, із тяжкістю інсулінорезистентності та наявністю інших супутніх захворювань, таких як апное, кардіоміопатія, гіпертонія та артрит. В той же час, автори даного огляду зауважують, що оцінка ступеня відповіді повинна включати комплексну оцінку багатьох факторів, включаючи зміну симптомів та оцінку супутніх захворювань.

⁵⁸<https://www.dovepress.com/acromegaly-a-challenging-condition-to-diagnose-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM>

⁵⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917681/>

⁶⁰ <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1266339/full>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження, що описане у публікації *Trainer et al, 2000* за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). За результатами оцінки встановлено прийнятну методологічну якість, оскільки у публікації *Trainer et al, 2000* метод рандомізації та засліплення не описано.

За результатами дослідження, що описано у публікації *Trainer et al, 2000*, встановлено, що через 12 тижнів середня концентрація ІФР-1 у плазмі крові знизилась від початкового рівня при застосуванні пегвісоманту у будь-якій добовій дозі (10 мг – на 26,7; 15 мг – на 50,1% та 20 мг – на 62,5%) порівняно з плацебо (на 4,0 %) зі статистично значущою різницею ($p < 0,001$). Нормалізації рівня ІФР-1 через 12 тижнів частіше досягали пацієнти, що отримували пегвісомант порівняно з плацебо (10%) зі статистично значущою різницею: в групі 10 мг – 38% ($p = 0,02$), 15 мг – 75% ($p < 0,001$), 20 мг – 82% ($p < 0,001$). Концентрації гормону росту в плазмі крові через 12 тижнів, у пацієнтів, які отримували пегвісомант у дозі 15 або 20 мг були значно вищими, ніж у пацієнтів в групі плацебо. Жоден пацієнт не мав суттєвої зміни об'єму пухлини під час дослідження, а також середній об'єм пухлини значно не змінився в будь-якій групі пегвісоманту порівняно з плацебо.

При застосуванні пегвісоманту у будь-якій добовій дозі через 12 тижнів було встановлено значне зниження загального балу за оцінкою симптомів від початкового балу порівняно із плацебо зі статистично значущою різницею: плацебо – збільшення на 1,3 бали (SD 6,0); 10 мг – зниження на 2,5 бали (SD 4,3), $p = 0,02$ 15 мг – зниження на 4,4 бали (SD 5,9), $p = 0,004$; 20 мг – зниження на 4,7 бали (SD 4,7), $p < 0,001$. Значне зниження балів при застосуванні пегвісоманту спостерігалось за оцінкою таких симптомів, як набряк м'яких тканин, надмірне потовиділення та втома.

Варто зауважити, що популяція у дослідженні, що представлено у публікації *Trainer et al, 2000*, не зовсім відповідає визначеній цільовій популяції в досьє, а саме щодо попереднього досвіду лікування (проведення хірургічного втручання, застосування променевої терапії та застосування АСС), про що також зазначає заявник. Близько 83% пацієнтам попередньо було проведено хірургічне втручання, а 57% – променеву терапію. Не всі пацієнти, що були включені до даного дослідження попередньо отримували терапію АСС: 75% у групі плацебо, 58% у групі пегвісоманту 10 мг, 81% – у групі пегвісоманту 15 мг та 75% – у групі пегвісоманту 20 мг. Крім того, близько 48% пацієнтів приймали агоністи дофамінових рецепторів. У публікації *Trainer et al, 2000* зазначено, що більшість пацієнтів отримали більше ніж один вид попередньої терапії, однак не наведено дані щодо кількості пацієнтів, яким було проведено хірургічне лікування та/або променеву терапію та, які в подальшому мали невдачу терапію АСС.

В результаті проведеного аналізу безпеки за даними дослідження, що представлено у публікації *Trainer et al., 2000*, встановлено, що профіль безпеки пегвісоманту не змінюється в залежності від дозування. Загалом пегвісомант мав гарну переносимість, частота зареєстрованих побічних ефектів була подібною в усіх чотирьох групах дослідження. Про реакції у місці ін'єкції повідомляли два пацієнти, які отримували пегвісомант у дозуванні 10 мг/день, один пацієнт у групі пегвісоманту 15 мг, і три пацієнти у групі пегвісоманту 20 мг, і їх характеризували як легкі, еритематозні та такі, що не потребували лікування. Єдиний серйозний побічний ефект спостерігався в одного пацієнта, з групи пегвісоманту 15 мг, якого виключили з дослідження, оскільки він мав підвищений рівень аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази після восьми тижнів лікування. За винятком даного випадку, середні концентрації аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в сироватці крові не підвищувалися суттєво в жодній групі під час дослідження.

В результаті аналізу профілю безпеки за даними дослідження ACROSTUDY (*Fleseriu et al., 2021*) встановлено, що ПП пов'язані з лікуванням були зареєстровані у 16,5% пацієнтів, серед яких найпоширенішими були підвищення рівня ІФР-1 (1,9%), підвищення рівня

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 25.11.2024

трансаміназ (1,5%), ліпогіпертрофія (1,2%) та зниження рівня ІФР-1 (1,1%). Найчастішими пов'язаними з лікуванням серйозними ПР були: рецидивна (0,4%) або доброякісна (0,3%) пухлина гіпофіза, будь-які підвищені показники печінкових проб (0,6%) та гепатобіліарні розлади (0,3%). Відміна препарату (тимчасова, постійна або відстрочена) через ПР сталася у 11,5% пацієнтів, а через серйозні ПР - у 7,5% пацієнтів. З усіх випадків відміни лише невелика частка була через ПР (1,3%) або серйозні ПР (1,3%), пов'язані з лікуванням. Не було зареєстровано випадків смерті через ПР, пов'язані з лікуванням. В той же час, варто зауважити, що в дослідженні ACROSTUDY пацієнти отримували не лише монотерапію пегвісомантом, а і комбіновану терапію пегвісоманту з АСС або агоністами дофамінових рецепторів. При цьому з часом терапія могла змінюватись.

Таким чином, за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності застосування пегвісоманту для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів встановлено, що через 12 тижнів концентрація ІФР-1 у плазмі крові знизилась від початкового рівня при застосуванні пегвісоманту у будь-якій добовій дозі (10 мг, 15 мг чи 20 мг) порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею ($p < 0,001$); більша кількість пацієнтів досягли нормалізації рівня ІФР-1 у плазмі крові при застосуванні пегвісоманту у дозуванні 10, 15 та 20 мг порівняно з плацебо, зі статистично значущою різницею ($p = 0,02$, $p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно). Також при застосуванні пегвісоманту у будь-якій добовій дозі через 12 тижнів значно знизився загальний бал за оцінкою симптомів порівняно із плацебо (для порівняння пегвісоманту в дозі 10 мг та плацебо $p = 0,02$, пегвісоманту в дозі 15 мг – $p = 0,004$, пегвісоманту 20 мг – $p < 0,001$).

В той же час, з огляду на короткий період спостереження та відмінності в популяції дослідження, що описане у публікації Trainer et al., 2000 та визначеній цільовій популяції досьє щодо попереднього досвіду лікування, зокрема застосування АСС та агоністів дофаміну, дані результати мають певний ступінь невизначеності. Дослідження реальної клінічної практики з тривалишим періодом спостереження демонструють різну ефективність пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією. Однак ці дослідження мають обмеження, зумовлені меншою вибіркою пацієнтів, що отримували пегвісомант як монотерапію, різними режимами дозувань, а також відмінностями у попередньому лікуванні пацієнтів.

Аналіз безпеки за даними дослідження, що описане у публікації Trainer et al., 2000, показав, що профіль безпеки пегвісоманту не залежав від дозування. Пегвісомант мав гарну переносимість; частота побічних ефектів була подібною у всіх групах. Реакції в місці ін'єкції були легкими і не вимагали лікування. Єдиний серйозний побічний ефект спостерігався у пацієнта з групи 15 мг через підвищення печінкових ферментів. Аналіз безпеки за даними дослідження ACROSTUDY (Fleseriu et al., 2021) показав, що побічні реакції, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 16,5% пацієнтів, з яких найчастіші – підвищення рівня ІФР-1 та трансаміназ. Найчастіші серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням, включали рецидив або доброякісні пухлини гіпофіза та гепатобіліарні порушення. Відмова від препарату через побічні ефекти відбулася у 11,5% випадків (1,3% через серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням); летальних випадків через побічні реакції не зареєстровано.

Пегвісомант не включений до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)⁶¹.

Пегвісомант не включений **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)⁶².

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при акромегалії⁶³.

⁶¹<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

⁶² <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

⁶³ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування акромегалії, що представлені у досє.

1. Оновлені рекомендації щодо лікування акромегалії Гіпофізарного товариства, 2021 (A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines, 2021)⁶⁴.

Пегвісомант:

- десятирічне спостереження за пацієнтами дослідження ACROSTUDY демонструє біохімічний контроль у 73% пацієнтів, дуже низький рівень підвищення трансаміназ та у 6,8% пацієнтів ріст пухлини, що виявляється на МРТ (сильна рекомендація, висока якість доказів);

- застосування пегвісоманту у пацієнтів з цукровим діабетом покращує метаболізм глюкози незалежно від контролю ІФР-1, але не впливає на рівень глюкози у пацієнтів без цукрового діабету (сильна рекомендація, помірна якість доказів);

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

Комбінована терапія АСС+пегвісомант:

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

- 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 (сильна рекомендація, помірна якість доказів);

- вибір пацієнта для комбінації пасиреотид+пегвісомант повинен бути ретельно обгрунтований (слабка рекомендація, низька якість доказів).

2. Консенсус щодо результатів лікування акромегалії (за результатами 11-ї погоджувальної (консенсусної) конференції з акромегалії), 2018 (A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes, expert consensus document, 2018)⁶⁵.

У 2017 року була проведена 11-та Консенсусна конференція з акромегалії з метою оновлення рекомендації щодо терапевтичних результатів для пацієнтів з акромегалією, що були опубліковані в 2014 році.

Медикаментозна терапія рекомендована пацієнтам із стійким захворюванням, незважаючи на хірургічне видалення аденоми, а також пацієнтам, у яких операція недоцільна (сильна рекомендація).

Монотерапія пегвісомантом, призначена як терапія другої лінії, забезпечує рівень біохімічного контролю 90% або більше в клінічних дослідженнях (висока якість доказів) і близько 60% в реальних дослідженнях спостереження (помірна якість доказів). Подібним чином, пегвісомант показав високі показники ефективності при застосуванні в комбінації з АСС і введенням один або два рази на тиждень (помірна якість доказів) і може демонструвати постійну ефективність після припинення застосування АСС (низька якість доказів). Аналіз даних спостереження показує, що частота біохімічного контролю становить приблизно 75% у пацієнтів, які отримували монотерапію пегвісомантом у якості терапії першої лінії, але проспективні дані відсутні (дуже низька якість доказів).

Медикаментозна терапія другої лінії

Якщо медикаментозна терапія першої лінії не є успішною для нормалізації рівнів ІФР-1, рекомендована додаткова терапія (сильна рекомендація).

Для пацієнтів, які досягли часткової відповіді (зменшення рівня гормону росту та/або ІФР-1 $\geq 50\%$) після використання АСС першого покоління тривалої дії як терапії першої лінії,

⁶⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079318/>

⁶⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050156/>

рекомендовано збільшити дозу АСС та/або збільшити частоту введення ланреотиду Аутожель (слабка рекомендація).

Рекомендовано додати каберголін до АСС, якщо рівні ІФР-I залишаються помірно підвищеними на фоні терапії АСС.

Якщо залишок пухлини піддається хірургічній резекції, що дозволить значно зменшити масу пухлини, можна запропонувати друге хірургічне втручання перед повторним початком лікування АСС.

Якщо біохімічний контроль не досягається після введення максимальної дози АСС першого покоління, рекомендовано індивідуальне лікування на основі наявності або відсутності клінічно значущої залишкової пухлини та порушення толерантності до глюкози (сильна рекомендація).

Якщо присутня клінічно значуща залишкова пухлина, яка непридатна для резекції, рекомендовано перевести пацієнтів із АСС першого покоління на пасиреотид LAR (слабка рекомендація); якщо виникає тяжка гіперглікемія, пацієнтів слід перевести на пегвісомант (слабка рекомендація).

Якщо вже існує клінічно значуще порушення метаболізму глюкози, пацієнтів слід перевести з АСС першого покоління на пегвісомант (слабка рекомендація).

Якщо є клінічно значуща залишкова пухлина та наявне порушення метаболізму глюкози, рекомендується продовжити застосування АСС першого покоління та додати пегвісомант (слабка рекомендація).

Якщо біохімічний контроль не досягається після терапії другої лінії, слід розглянути стереотаксичну радіохірургію або хірургічне втручання чи повторне втручання, залежно від обставин (сильна рекомендація).

3. Американська Асоціація клінічних ендокринологів. Медичні рекомендації щодо клінічної практики діагностики та лікування акромегалії — оновлення 2011 р.: резюме (American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly—2011 Update: Executive Summary)⁶⁶.

Існує 3 класи медикаментозної терапії: агоністи дофаміну, АСС та антагоністи СТГ (Grade - A; рівень доказів 1).

Доступні два АСС пролонгованої дії: октреотид LAR (внутрішньом'язове введення) та ланреотид (підшкірне введення) (Grade - A; рівень доказів 1). АСС ефективні для нормалізації рівнів ІФР-I та гормону росту приблизно у 55% пацієнтів. Клінічні та біохімічні відповіді на АСС обернено залежать від розміру пухлини та ступеня гіперсекреції гормону росту. Октреотид LAR і ланреотид мають подібну клінічну ефективність (Grade - B; рівень доказів 2).

У пацієнтів з неадекватною відповіддю на АСС додавання каберголіну або пегвісоманта може бути ефективним для подальшого зниження рівнів гормону росту або ІФР-I (або обох) (Grade - B; рівень доказів 3).

Пегвісомант є високоефективним у нормалізації значень ІФР-I (>90%), включаючи пацієнтів, які частково або повністю резистентні до інших медикаментозних методів лікування (Grade - A; рівень доказів 2).

Пегвісомант ефективний для покращення гомеостазу глюкози у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом (Grade - C; рівень доказів 2).

Пегвісомант часто використовується як медикаментозна терапія у пацієнтів з неадекватною відповіддю або непереносимістю АСС (Grade - A; рівень доказів 2).

Пацієнтів слід проконсультувати щодо побічних ефектів пегвісоманта, включаючи грипоподібні захворювання, алергічні реакції та підвищення рівня печінкових ферментів. Пропонується моніторинг результатів тестів функції печінки з місячними інтервалами

⁶⁶<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846619/>

протягом перших 6 місяців, щоквартально протягом наступних 6 місяців, а потім кожні два роки (Grade - B; рівень доказів 3).

Терапія пегвісомантом може бути ефективною незалежно від початкового розміру пухлини або ступеня гіперсекреції гормона росту (Grade - B; рівень доказів 2).

У пацієнтів із частковою відповіддю на терапію АСС додавання каберголіну може бути корисним для подальшого зниження рівнів гормона росту або ІФР-1 (Grade - C; рівень доказів 3).

У пацієнтів із частковою відповіддю на терапію АСС додавання пегвісоманта щодня, щотижня або двічі на тиждень може бути корисним (Grade - C; рівень доказів 3).

4. Акромегалія: Керівництво з клінічної практики Товариства Ендокринологів, 2014 (Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2014)⁶⁷.

Медикаментозна терапія акромегалії:

- пацієнтам з персистуючим захворюванням після операції рекомендована медикаментозна терапія (сильна рекомендація, висока якість доказів);

- у пацієнтів із значним захворюванням (середні та тяжкі клінічні симптоми та підвищений рівень гормона росту 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 доказів);

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

- пропонується виконувати серійну візуалізацію за допомогою МРТ для оцінки розміру пухлини у пацієнта, якій отримує пегвісомант (слабка рекомендація, низька якість доказів);

- 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 доказів);

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

- пропонується використовувати АСС в якості первинної терапії у пацієнтів, яким не може бути застосоване хірургічне втручання, мають велику інвазію в кавернозний синус, не мають компресії хіазми або не підлягають хірургічному втручанню (слабка рекомендація, помірною якість доказів).

Уповноваженим органом додатково було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування акромегалії.

Діагностика та лікування акромегалії - оновлені рекомендації Польського товариства ендокринології, 2019 (Diagnostics and treatment of acromegaly — updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology, 2019)⁶⁸.

У Польщі наразі доступні два АСС першого покоління тривалої дії для лікування першої лінії (ланреотид Аутожель, октреотид LAR). Якщо АСС першого покоління виявляється неефективним, лікування другого ряду має включати АСС нового покоління з більш високою спорідненістю до рецепторів соматостатину 5 типу (пасиреотид — доступний за терапевтичною програмою) або антагоніст рецепторів СТГ (пегвісомант — відшкодування за терапевтичною програмою). Іншим варіантом є додавання пегвісоманту один-два рази на тиждень або агоніста дофаміну до АСС першого покоління. Пегвісомант або каберголін, з іншого боку, можуть бути показані пацієнтам з невеликими пухлинами гіпофіза або

⁶⁷ <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/75841>

⁶⁸ https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2018.0093/47805

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-І у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

пухлинами, які не візуалізувалися на МРТ, з неконтрольованим діабетом. Пегвісомант, який блокує активність гормону росту у тканинах мішенях, нормалізує рівень ІФР-І у понад 70% пацієнтів, досягаючи клінічного покращення та корекції метаболічних порушень (наприклад, підвищуючи чутливість до інсуліну, покращує вуглеводний обмін). Пегвісомант не має сприятливого впливу на розмір пухлини гіпофіза і через ризик зростання аденоми під час лікування об'єм пухлини слід оцінювати за допомогою МРТ. При зростанні аденоми можна використовувати АСС. Ефективність агоністів дофаміну при лікуванні акромегалії знижується. Бромокриптин, доступний у Польщі, нормалізує концентрацію ІФР-І лише у 10% пацієнтів з акромегалією і не повинен використовуватися для лікування цього захворювання. Каберголін, який коштує дорожче (не відшкодовується), нормалізує концентрацію ІФР-І приблизно у 35% пацієнтів. Найбільшу користь отримують особи зі змішаними пухлинами, які секретують як гормон росту, так і пролактин. Застосування каберголіну в комбінації з АСС підвищує їх ефективність у пацієнтів, резистентних до максимальних доз АСС. Каберголін рекомендовано застосовувати пацієнтам з рівнем ІФР-І нижче верхньої межі норми в 2,5 рази. Стереотаксичну променеву терапію слід розглянути, якщо хірургічне або фармакологічне лікування виявилось неефективним, пам'ятаючи, що воно досягає нормалізації концентрації ІФР-І протягом 10 років лише приблизно у 40% пацієнтів і може бути пов'язане з ускладненнями, найпоширенішим з яких є гіпонітуїтаризм (у близько 80% осіб, які піддалися традиційній променевій терапії). Значно рідше зустрічаються радіаційні ураження зорових нервів, порушення мозкового кровообігу, виникнення вторинних новоутворень.

Настанова 00520. Пухлини гіпофіза. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Дата останнього оновлення: 2017-08- 09⁶⁹.

Лікарський засіб пегвісомант наведений як одна з опцій медикаментозної терапії акромегалії разом з октреотидом, ланреотидом, каберголіном, бромокриптином та пасиреотидом.

Таким чином, за результатами аналізу міжнародних клінічних рекомендацій та настанов встановлено, що монотерапія пегвісомантом, призначена як терапія другої лінії, забезпечує рівень біохімічного контролю 90% або більше в клінічних дослідженнях і близько 60% в реальних дослідженнях спостереження. У пацієнтів з неадекватною відповіддю на АСС додавання каберголіну або пегвісоманта може бути ефективним для подальшого зниження рівнів гормону росту або ІФР-І (або обох). Пегвісомант також ефективний для покращення гомеостазу глюкози у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом. Якщо АСС першого покоління виявляється неефективним, лікування другого ряду має включати АСС нового покоління з більш високою спорідненістю до рецепторів соматостатину 5 типу (пасиреотид) або антагоніст рецепторів СТГ (пегвісомант).

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 визначення ефективності витрат пегвісоманту за даними досьє було обрано методи “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), що дозволяють порівнювати технології, відмінні за показниками ефективності та безпеки, або за показником впливу на якість життя. Показниками ефективності для проведення фармакоекономічного аналізу за методами “витрати-ефективність” і “витрати-користь” були, відповідно, додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY).

Показником клінічної ефективності отриманого лікування було обрано валідовану FDA⁷⁰ сурогатну кінцеву точку, а саме – досягнення контролю рівня ІФР-І, що є індикатором отриманого ефекту від лікування пацієнтів з акромегалією при використанні антагоністів

⁶⁹ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3356>

⁷⁰ <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

рецепторів ГР. Вибір точки є послідовним до ідентифікованого в рамках розділу клінічного аналізу РКД (публікація *Trainer et al., 2000*) та відповідним даним досліджень з публікацій *Holdaway et al., 2008*⁷¹ та *Rowels et al., 2005*⁷².

Фармакоєкономічні розрахунки базуються на моделі Маркова, яка порівнювала дві гіпотетичні когорти із 1000 пацієнтів, що отримували терапію пегвісомантом або плацебо. Довжина циклу моделі становить 1 рік, часовий горизонт – 40 років (пожиттєвий), що є достатнім для відображення і моделювання клінічно значущих результатів.

Структура моделі фармакоєкономічного аналізу передбачає три стани: “неконтрольована акромегалія”, “контрольована акромегалія” і “смерть”. Ймовірності переходів між станами були визначені на основі релевантних опублікованих даних *Trainer et al., 2000*, *Holdaway et al., 2008*, Державної служби статистики України⁷³. Перехід пацієнта зі стану “неконтрольована акромегалія” в стан “контрольована акромегалія” передбачений тільки для пацієнтів групи пегвісоманту і тільки у перший рік лікування. Пацієнти зі стану “неконтрольована акромегалія” і “контрольована акромегалія” могли перейти в стан “смерть” у будь-який рік лікування.

У моделі також враховано різну ймовірність виникнення супутніх захворювань у станах “неконтрольована акромегалія” і “контрольована акромегалія”, що відповідає природному перебігу захворювання.

Показники витрат і ефективності у моделі були дисконтовані за ставкою 3%. У фармакоєкономічний аналіз включені тільки прямі витрати.

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

Таблиця 7. Результати фармакоєкономічного аналізу пегвісоманту із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: пегвісомант. Компаратор: плацебо. Для підрахунку витрат упродовж тривалого часового горизонту була побудована економічна модель в програмі Microsoft Office Excel 2016.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти (віком ≥ 18 років), у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними. Фармакоєкономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника як потенційного джерела фінансування порівнюваних технологій. Часовий горизонт моделювання становить 40 років.

⁷¹ I M Holdaway and others, A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly, European Journal of Endocrinology, Volume 159, Issue 2, Aug 2008, Pages 89–95 <https://academic.oup.com/ajendo/article->

⁷² Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3337–41. doi: 10.1210/jc.2004-1565

⁷³ Державна служба статистики України. Народжуваність, смертність та середня очікувана тривалість життя у 2021 році. https://csrv2.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/m_w/arh_nsojt_nas.htm

		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: – Досягнення контролю ІФР-1 при використанні дозування 20 мг пегвісоманту на день – 82% (<i>Trainer et al., 2000</i>). – Досягнення контролю ІФР-1 при використанні медичної технології порівняння (плацебо) – 0%, оскільки предметом дослідження є популяція дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними. Дані щодо безпеки: заявником було агреговано дані щодо побічних реакцій з інструкцій для медичного застосування, РКД, результати якого опубліковані у <i>Trainer et al., 2000</i>, та <i>ACROSTUDY</i>⁷⁴. Дані щодо користі: Показники корисності не відрізнялись між досліджуваними технологіями і залежали від контролю перебігу основного захворювання і віку пацієнта в рамках змодельованого аналізу. За даними результатів дослідження, опублікованих у <i>Liu et al., 2018</i>⁷⁵: • 0,75±0,19 для стану контрольованої акромегалії; • 0,53±0,21 для хворих з неконтрольованою акромегалією; Показник зниження корисності у зв'язку з щоденними ін'єкціями – 0,02, опублікований у <i>Boye et al., 2011</i>⁷⁶. За результатами економічної оцінки у межах 40-річного часового горизонту було отримано наступний результат: • █████ LYG для пегвісоманту та █████ LYG для плацебо; • █████ QALY для пегвісоманту та █████ QALY для плацебо. Використання пегвісоманту у дорослих пацієнтів (віком ≥18 років), у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними порівняно з плацебо, враховуючи дисконтування забезпечує додаткові: • █████ LYG; • █████ QALY.
--	--	---

⁷⁴ Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug 27;185(4):525-538. doi: 10.1530/EJE-21-0239. PMID: 34342594; PMCID: PMC8428076. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34342594/>

⁷⁵ Liu, S., Adelman, D. T., Xu, Y., Sisco, J., Begelman, S. M., Webb, S. M., Badia, X., Thethi, T. K., Fonseca, V., & Shi, L. (2018). Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 66(3), 653–660. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000570>

⁷⁶ Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Health Econ.* 2011 Jun;12(3):219-30. doi: 10.1007/s10198-010-0224-8. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20224930. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224930/>

3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • Вартість курсу терапії застосування пегвісоманту; • Вартість діагностичних тестів при застосуванні пегвісоманту та при відсутності терапії у пацієнтів з акромегалією; • Вартість лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення; • Вартість лікування супутніх захворювань з урахуванням ймовірності виникнення. Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ вартість пегвісоманту (ТН Сомаверт) у формі ліофілізату для ін'єкцій становить (наказ МОЗ України від 01.02.2024 № 169⁷⁷): – 77 151,32 грн за 30 флаконів по 10 мг; – 154 302,65 грн за 30 флаконів по 20 мг. Витрати на пегвісомант розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить █████ грн за 1 мг лікарського засобу пегвісомант (ТН Сомаверт), ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 10 мг та ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 20 мг. Відповідно, вартість упаковки лікарського засобу пегвісомант (ТН Сомаверт) у дозуванні 20 мг становить █████ грн, а річні витрати на пегвісомант співпадають з витратами на один цикл та становлять █████ грн і █████ грн з урахуванням навантажувальної дози у перший рік лікування. Оскільки технологією порівняння була визначена відсутність терапії у дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, ціна компаратора не піддавалась визначенню. Натомість для компаратора був проведений аналіз витрат за результатами моделювання. Витрати за результатами моделювання: – Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 40 років із дисконтуванням 3%: █████ грн. – Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 40 років із дисконтуванням 3%: █████ грн. – Різниця витрат: █████ грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: • █████ грн/LYG; • █████ грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості. В рамках однофакторного аналізу чутливості було досліджено вплив на ICER змін вхідних параметрів:

⁷⁷ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-01022024--169-pro-deklaruvannja-zmini-optovo-vidpusknihi-cin-na-likarski-zasobi-stanom-na-30-sichnja-2024-roku->

		- ціна пегвісоманту, середній вік пацієнта, стандартизований показник смертності для пацієнтів з акромегалією (але не менше 1,0), показник зниження корисності у зв'язку з щоденними ін'єкціями, частота виникнення ПР, вартість лікування супутніх захворювань, вартість діагностичних процедур і моніторингу у межах +/- 20% від початкового значення; - ефективність пегвісоманту для стану “контрольована акромегалія” (верхня межа ефективності – 97% пацієнтів, що досягають контролю ІФР-1, за даними публікації <i>van der Lely et al., 2001</i>⁷⁸; нижня межа ефективності – 62%, за даними публікації <i>Fleseriu et al., 2021</i>⁷⁹); - показники корисності для стану “контрольована акромегалія” та “неконтрольована акромегалія” у межах стандартного відхилення; - ефективність пегвісоманту для стану “неконтрольована акромегалія” у групі плацебо (відсоток пацієнтів, що досягли контролю ІФР-1 – 10%, публікація <i>Trainer et al., 2000</i>). Встановлені параметри, щодо яких результат ICER є найбільш чутливим, а саме: [REDACTED]. Варто додати, що за результатами проведеного заявником однофакторного аналізу чутливості ICER змінюється у межах від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY, тобто відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати [REDACTED] (значення показника ефективності витрат ICER [REDACTED] на душу населення). Додатково заявником було проведено ймовірнісний аналіз чутливості. В результаті проведеного ймовірнісного аналізу чутливості було встановлено, що пегвісомант забезпечує додаткові QALY в [REDACTED] результатів порівняно із відсутністю терапії, та є [REDACTED] технологією. В той же час, в [REDACTED] результатів витрати на створення 1 QALY [REDACTED] рекомендований поріг ефективності витрат, що відповідає [REDACTED] на душу населення.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: - первинний стан пацієнтів в моделі – “неконтрольована акромегалія”, що відповідає природному перебігу захворювання; - перехід пацієнтів зі стану “неконтрольована акромегалія” в стан “контрольована акромегалія” передбачено тільки для когорти пацієнтів, які використовують пегвісомант і тільки в першому році;

⁷⁸ van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001 Nov 24;358(9295):1754-9. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06844-1. PMID: 11734231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11734231/>

⁷⁹ Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):525-538. doi: 10.1530/EJE-21-0239. PMID: 34342594; PMCID: PMC8428076. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34342594/>

	витрат	- в перший рік витрати на застосування пегвісоманту будуть розраховані на всю когорту пацієнтів як у стані “контрольована акромегалія”, так і у стані “неконтрольована акромегалія”, оскільки передбачається, що всі пацієнти почнуть використання пегвісоманту в перший рік, після чого, починаючи з другого року, пегвісомант будуть застосовувати лише пацієнти, що досягли контролю рівня ІФР-1; - пацієнти, які досягають контролю захворювання і, відповідно, зниження вираженості симптомів акромегалії, матимуть вищий показник якості життя; - з огляду на статистично значуще зниження вираженості симптомів (набряк м'яких тканин, надмірне потовиділення, втома) у пацієнтів групи пегвісоманту, порівняно з пацієнтами групи плацебо (<i>Trainer et al., 2000</i>), було зроблено припущення, що якість життя хворих з контрольованою акромегалією відповідає якості життя пацієнтів, що мають менше чотирьох симптомів захворювання, а якість життя хворих з неконтрольованою акромегалією відповідає якості життя пацієнтів, що мають більше ніж чотири симптоми. Це дозволило використати значення корисностей для станів “контрольованої” та “неконтрольованої акромегалії” з дослідження <i>Liu et al., 2018</i>; - ПР, що зазначені в 12-тижневому РКД <i>Trainer et al., 2000</i>, виникають протягом першого року лікування. Подальші ПР і розрахунок ймовірності їх виникнення було взято з фінального результату дослідження реальних даних ACROSTUDY; - співвідношення жінок і чоловіків, за даними Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію, становить 3,1:1, що відрізняється від загальнопоширених даних співвідношення жінок і чоловіків, хворих на акромегалію. За даними дослідження <i>Dal et al., 2020</i>⁸⁰ не було знайдено відмінностей між співвідношенням чоловіків і жінок, хворих на акромегалію, та було встановлено, що частка жінок трохи переважала чоловіків і становила 53,3%. Зважаючи на відсутність суттєвих відмінностей у рекомендаціях щодо лікування хворих на акромегалію залежно від статті⁸¹, та відсутність переконливих даних переважання жінок серед популяції хворих на акромегалію, в економічному аналізі усі розрахунки проводились виходячи з рівного розподілу пацієнтів за статтю. Обмеження дослідження: - у дослідженні <i>Trainer et. al, 2000</i> когорта пацієнтів не точно співпадала із визначеною когортою в досьє; - проведення фармакоекономічного аналізу методами “витрати-
--	--------	---

⁸⁰ Dal J, Skov BG, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Feltot CL, Karmisholt J, Nielsen EH, Dekkers OM, Jørgensen JOL. Sex differences in acromegaly at diagnosis: A nationwide cohort study and meta-analysis of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2021 Apr;94(4):625-635. doi: 10.1111/cen.14392. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33306249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306249/>

⁸¹ Fleseriu et al. “A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines.” Pituitary, vol. 24, no. 1, 2021, pp. 1 - 13, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864830/>

		ефективність” та “витрати-користь” базуючись на статистично достовірній різниці в показниках досягнення контролю рівня ІФР-1, що є сурогатною кінцевою точкою.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування пегвісоманту забезпечує додаткові LYG та QALY порівняно із застосуванням плацебо, а додаткові витрати становлять грн протягом 40-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пегвісоманту для лікування дорослих пацієнтів (віком ≥ 18 років), у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, становить грн на один додатково набутий LYG та грн на один додатково набутий QALY, що в

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні технологія пегвісоманту характеризується рівнем витрат на 1 QALY порівняно з відсутністю терапії у дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, забезпечує більше років життя, скоригованих на якість.

Для порівняння розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁸².

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

1. Фактором, що має вплив на результат аналізу ефективності витрат є показник ймовірності переходу зі стану “неконтрольована акромегалія” у стан “контрольована акромегалія” для групи пегвісоманту, що застосував заявник при побудові моделі Маркова. Для прогнозування показників захворювання заявником обґрунтовано обрання циклу тривалістю 1 рік. Проте, для визначеної довжини циклу використаний показник ймовірності переходу для вужчого часово проміжку – 12 тижнів (відповідно до РКД, результати якого представлено у Trainer et al., 2000).

При проведенні верифікаційного аналізу уповноваженим органом було підтверджено, що конвертація ймовірності переходу зі стану “неконтрольована акромегалія” в стан “контрольована акромегалія” з 12 тижневого часового проміжку на довший часовий проміжок – цикл (1 рік) з використанням існуючих та загальноприйнятих підходів не є можливою. Також обмеженою є можливість статистично коректної екстраполяції результатів РКД щодо ефективності пегвісоманту з урахуванням поступового збільшення відсотку пацієнтів, які досягають біохімічного контролю ІФР-1 протягом 10 років (ACROSTUDY).

Окрім того, заявником зроблено припущення, що ефективність пегвісоманту, досягнута у РКД, зберігається у пацієнтів з часом, протягом усіх 40 років часового горизонту моделювання, тоді як передбачення довготривалої ефективності терапії пегвісомантом залишається дискусійним питанням (Giampietro et al., 2024⁸³).

⁸² <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

⁸³ Giampietro, A., Chiloire, S., Urbani, C., Pivonello, R., Carlsson, M. O., Dassie, F., Prencipe, N., Ragonese, M., Gomez, R., Granato, S., Cannavò, S., Grottoli, S., Maffei, P., Colao, A., Bogazzi, F., & Bianchi, A. (2024). Factors associated with disease control failure in acromegaly patients treated with pegvisomant: an ACROSTUDY analysis. *Endocrine Connections*, 13(3), e230247. Retrieved Nov 5, 2024, from <https://doi.org/10.1530/EC-23-0247>

З огляду на вищезазначене, уповноважений орган приймає підхід заявника щодо розрахунку ймовірності переходу пацієнтів зі стану “неконтрольована акромегалія” у стан “контрольована акромегалія”, що передбачено тільки в першому році та вважає його виправданим, адже він близький до спостережних результатів в довготривалому дослідженні ACROSTUDY, проте зазначає, що такі дані мають високий ступінь невизначеності, а даний фактор може впливати на показник ефективності витрат пегвісоманту.

2. Найвпливовішим фактором, щодо якого існує невизначеність отриманого результату, є показники корисності. Відповідно до пункту 4.3.5 Настанови, при виборі джерел вхідних даних щодо показників корисності та показників зниження корисності перевага надається даним, що збиралися у пацієнтів дослідження, або досліджень, з яких були отримані дані щодо порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології та медичної технології порівняння (тобто, публікація Trainer et al., 2000).

У зв'язку з відсутністю відповідних даних в дослідженні, заявником використано показники корисності з дослідження Liu et al., 2018. Крім того, заявником було розглянуто інші альтернативи оцінки якості життя пацієнтів з акромегалією (публікації Trepp et al., 2005⁸⁴, Golicki et al., 2017⁸⁵, Kamusheva et al., 2023⁸⁶) та зазначено, що їх використання не є доцільним, з чим погоджується уповноважений орган, оскільки:

- при конвертації результатів дослідження Trepp et al., 2005 щодо оцінки якості життя за опитувальником AcroQol у EQ-5D використовується тільки одна зі шкал опитувальника AcroQol (фізична), в той час як якість життя пацієнтів оцінюється за AcroQol додатково за психологічною шкалою (зовнішній вигляд та особистісні взаємовідносини);
- з публікації Golicki et al., 2017 заявник використовує показники корисності для стану “контрольована акромегалія” для середньостатистичної особи популяції Польщі, що не відповідає стану здоров'я пацієнта з акромегалією (необоротні наслідки хвороби впливають на їх якість життя);
- у дослідженні Kamusheva et al., 2023 кореляцію визначали між якістю життя пацієнтів з акромегалією та їх прихильністю до лікування.

Окрім того, як зазначає сам заявник, відповідно до публікації Geraedts et al., 2017⁸⁷ визначено, що в інтервенційних дослідженнях було ідентифіковано зв'язок між застосуванням пегвісоманту і покращенням якості життя пацієнтів з акромегалією, однак, автори систематичного огляду роблять висновок, що наразі недостатньо опублікованих підтверджуючих даних, що біохімічний контроль або лікування акромегалії загалом пов'язані з покращенням якості життя.

Зважаючи на це, уповноважений орган приймає підхід заявника щодо вибору показників корисності з публікації Liu et al., 2018, проте зазначає, що такі дані мають високий ступінь невизначеності, а даний фактор може мати вплив на показник ефективності витрат пегвісоманту.

Отже, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на результати фармакоекономічного аналізу. Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) може змінюватися, проте з огляду на характеристику та спостережувані тенденції зазначених факторів,

⁸⁴ Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, Christ ER. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Jul;63(1):103-10. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02307.x. Erratum in: Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Aug;63(2):238. PMID: 15963069

⁸⁵ Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci. 2017 Feb 1;13(1):191-200. doi: 10.5114/aoms.2015.52126. Epub 2015 Jun 9. PMID: 28144271; PMCID: PMC5206353

⁸⁶ Kamusheva M, Vandeveva S, Mitov K, Parvanova A, Pesheva M, Ganov N, Rusenova Y, Marinov L, Getova V, Elenkova A, Petrova G. Adherence to Acromegaly Treatment and Analysis of the Related Factors-A Real-World Study in Bulgaria. Pharmaceutics. 2023 Jan 28;15(2):438. doi: 10.3390/pharmaceutics15020438. PMID: 36839760; PMCID: PMC9963513

⁸⁷ Geraedts, V. J., Andela, C. D., Stalla, G. K., Pereira, A. M., van Furth, W. R., Sievers, C., & Biermasz, N. R. (2017). Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. *Frontiers in endocrinology*, 8, 40. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00040>

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 25.11.2024

висновок [REDACTED] витрат заявленого лікарського засобу відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні не зміниться.

[REDACTED]

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

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

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 даного висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, становить: у 2024 році – 244 особи, у 2025 році – 250 осіб, у 2026 році – 257 осіб, у 2027 році – 264 особи, у 2028 році – 271 особа.

Заявником у досьє представлено 3 сценарії впливу на бюджет: діючий сценарій (плацебо), сценарій повного та поступового переходу на заявлену медичну технологію.

Діючий сценарій передбачає діючу практику використання порівнюваних медичних технологій впродовж найближчих 5 років, за якої хворі на акромегалію не отримують лікування пегвісомантом, що відображає поточну ситуацію, коли пегвісомант не є доступним для лікування дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними.

Нові сценарії упродовж наступних 5 років передбачають повний перехід від відсутності терапії до використання пегвісоманту у дорослих пацієнтів з акромегалією або поступовий щорічний 20% перехід з відсутності терапії до терапії пегвісомантом.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховує розподіл пацієнтів впродовж лікування пегвісомантом чи відсутності терапії, що дозволяє врахувати кількість дорослих пацієнтів із акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, і які на початку гіпотетичного року почнуть отримувати пегвісомант або не будуть отримувати терапію, а до закінчення першого року лікування з визначеною ймовірністю залишаться в стані “неконтрольована акромегалія”, перейдуть в стан “контрольована акромегалія” або у стан “смерть”.

Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про кількість живих та померлих пацієнтів щороку, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку.

Отже, при розрахунку вартості сценаріїв були враховані витрати на визначену щорічну кількість пацієнтів з урахуванням ймовірності їх переходу в різні стани моделі Маркова.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, наведено у таблиці 8.

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів, які потребують лікування пегвісомантом	244	250	257	264	271
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (плацебо)	244	250	257	264	271
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пегвісомант	0	0	0	0	0
Новий сценарій (повний перехід) – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (плацебо)	0	0	0	0	0
Новий сценарій (повний перехід) – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пегвісомант	244	250	257	264	271
Новий сценарій (поступовий перехід) – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (плацебо)	195	150	103	53	0
Новий сценарій (поступовий перехід) – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати пегвісомант	49	100	154	211	271

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу					
Новий сценарій (повний перехід) – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом					
• з них – витрати на пегвісомант					
Новий сценарій (поступовий перехід) – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом					
• з них – витрати на пегвісомант					
Додатковий вплив на бюджет (повний перехід), грн					
Додатковий вплив на бюджет (поступовий перехід), грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на терапію пегвісомантом, який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн; додатковий вплив на бюджет при поступовому переході пацієнтів на терапію пегвісомантом коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при повному переході пацієнтів на терапію пегвісомантом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде [REDACTED] у кожному з п'яти років аналізу, а при поступовому переході – [REDACTED] в перший рік і [REDACTED] в наступні чотири роки аналізу.

При застосуванні сценарію повного переходу на заявлений лікарський засіб витрати на пегвісомант [REDACTED].

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

Додатково заявником було проведено аналіз чутливості, у який було включено такі параметри: розмір цільової популяції, частка пацієнтів, що отримують хірургічне лікування в якості першої лінії терапії, неефективність хірургічного втручання, ціна за одиницю лікарського засобу. Встановлено, що [REDACTED]

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

1. Враховуючи те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може бути більшою, враховуючи, що реальна кількість пацієнтів з акромегалією в Україні може бути вищою.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування пегвісоманту призводить до додаткових витрат порівняно з плацебо в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн та від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при повному та поступовому переході пацієнтів на терапію пегвісомантом відповідно. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде [REDACTED] у кожному з п'яти років аналізу при повному переході на заявлений лікарський засіб, а при поступовому переході – [REDACTED] в перший рік і [REDACTED] в наступні чотири роки аналізу.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутності економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

Для визначеної у досьє цільової популяції обраний компаратор є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Цільовою популяцією для проведення державної ОМТ лікарського засобу пегвісомант у досьє є дорослі пацієнти з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину (далі – АСС) не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними. Зауважуємо, що наразі терапія 1-ї лінії АСС (ланреотид, октреотид та пасиреотид) не забезпечується за кошти державного бюджету, оскільки дані лікарські засоби не включені до жодного з регуляторних переліків.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. В той же час, реальна кількість пацієнтів з акромегалією в Україні може бути вищою, зважаючи на дані поширеності акромегалії у світі. Таким чином, проведені заявником розрахунки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі пегвісомант є прийнятними і кількість пацієнтів є орієнтовною, проте може бути більшою.

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності пегвісоманту та відсутності терапії (плацебо) представлено заявником за даними 12-тижневого багацентрового, рандомізованого, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого клінічного дослідження, що описане у публікації *Trainer et al, 2000*. Уповноваженим органом не було знайдено інших клінічних досліджень, які б відповідали визначеному клінічному питанню за схемою PICO; інформація про наявність клінічних переваг застосування пегвісоманту порівняно з відсутністю лікування (плацебо) заявником надані коректно.

За результатами дослідження, що описане у публікації *Trainer et al, 2000*, через 12 тижнів концентрація ІФР-1 у плазмі крові знизилась від початкового рівня при застосуванні пегвісоманту у будь-якій добовій дозі (10 мг, 15 мг чи 20 мг) порівняно з плацебо зі

статистично значущою різницею ($p < 0,001$); більша кількість пацієнтів досягли нормалізації рівня ІФР-1 у плазмі крові при застосуванні пегвісоманту у дозуванні 10, 15 та 20 мг порівняно з плацебо, зі статистично значущою різницею ($p = 0,02$, $p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно); при застосуванні пегвісоманту у будь-якій добовій дозі через 12 тижнів значно знизився загальний бал за оцінкою симптомів порівняно із плацебо зі статистично значущою різницею (для порівняння пегвісоманту в дозі 10 мг та плацебо $p = 0,02$, пегвісоманту в дозі 15 мг – $p = 0,004$, пегвісоманту 20 мг – $p < 0,001$).

Кінцевою точкою, що була обрана заявником як основний критерій ефективності, є рівень ІФР-1 в крові та пропорція пацієнтів з ІФР-1 в межах норми; рівень ІФР-1 в плазмі крові є сурогатною валідованою FDA кінцевою точкою. За висновками заявника застосування пегвісоманту порівняно із технологією відсутності терапії у дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту демонструє вищу ефективність пегвісоманту за показником частки пацієнтів, які досягають контролю рівню ІФР-1. В фармакоекономічному аналізі заявник використовує як основний показник ефективності пегвісоманту частку пацієнтів, що досягли біохімічного контролю ІФР-1 у групі пацієнтів що приймала пегвісомант в дозуванні 20 мг на добу (82% ($p < 0,001$)). Варто зауважити, що з огляду на короткий період спостереження та відмінності в популяції дослідження, що описане у публікації *Trainer et al., 2000* та визначеній цільовій популяції досьє щодо попереднього досвіду лікування, зокрема застосування АСС та агоністів дофаміну, дані результати мають певний ступінь невизначеності.

Заявником також було проведено аналіз досліджень реальних даних клінічної ефективності та безпеки лікарського засобу пегвісомант при лікуванні пацієнтів із акромегалією за даними дослідження ACROSTUDY (*Fleseriu et al., 2021* та *Salvatori et al., 2022*), німецького ретроспективного дослідження (*Quinkler et al., 2021*), постмаркетингового дослідження в Японії (*Yamaguchi et al., 2020*) та ретроспективного дослідження в Бразилії (*Boguszewski et al., 2019*). За результатами даних досліджень встановлено різну ефективність пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією, що може бути пов'язано з різною тривалістю лікування, застосування як монотерапії пегвісомантом так і комбінації з АСС, різними режимами дозувань, а також відмінностями у попередньому лікуванні пацієнтів.

Аналіз профілю безпеки пегвісоманту представлено заявником за даними дослідження, що описане у публікації *Trainer et al., 2000* та дослідження реальних даних ACROSTUDY (*Fleseriu et al., 2021*) та встановлено, що застосування пегвісоманту асоціюється з короткостроковими і довгостроковими ПР. Також заявником надано регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування (PSUR) за звітний період з 1 грудня 2019 року по 30 листопада 2022 року. Загальний профіль співвідношення користь-ризик пегвісоманту залишається сприятливим.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування лікарського засобу пегвісомант у дорослих пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними має [REDACTED] порівняно із плацебо, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить [REDACTED] грн на один додатково набутий LYG та [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY, що [REDACTED] на душу населення. Такі витрати є [REDACTED] відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

На підставі розрахунків заявником було встановлено, що застосування пегвісоманту пов'язане з [REDACTED], порівняно із діючою практикою (плацебо), що є коректним – додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на терапію пегвісомантом коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн; при поступовому переході пацієнтів на терапію – коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде [REDACTED] у кожному з п'яти років аналізу при повному переході на заявлену медичну технологію, а при поступовому переході на терапію пегвісомантом – [REDACTED] у перший рік впровадження і [REDACTED] в наступні чотири роки. [REDACTED]

Також слід враховувати, що розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування пегвісоманту, що представлена у досьє, може бути більшою, що відповідно може призвести до збільшення витрат та впливу на бюджет заявленого лікарського засобу.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу пегвісомант (станом на 14.11.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів зареєстровано СОМАВЕРТ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 10 мг; 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки в комплекті з 30 попередньо наповненими шприцями з розчинником (вода для ін'єкцій) по 1 мл та 30 безпечними голками в картонній коробці, РП UA/17108/01/01, термін дії необмежений з 28.11.2023; РП UA/17108/01/02, термін дії з 30.11.2018 по 30.11.2024; СОМАВЕРТ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 20 мг; 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки в комплекті з 30 попередньо наповненими шприцями з розчинником (вода для ін'єкцій) по 1 мл та 30 безпечними голками в картонній коробці, РП UA/17108/01/03, термін дії з 30.11.2018 по 30.11.2024; РП UA/17108/01/03, термін дії необмежений з 28.11.2023) для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним щодо можливості включення препарату до Національного переліку основних лікарських засобів та до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

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 розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності пегвісоманту для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності):

З метою оцінки всіх наявних доказових даних щодо ефективності досліджуваного лікарського засобу заявником було також проаналізовано дані 7-ми клінічних досліджень без групи контролю (англ. single arm study), 5 з яких були проспективними інтервенційними дослідженнями – *van der Lely et al, 2001, Herman-Bonert et al, 2000, Ezzat et al, 2009, Colao et al, 2006* і *Drake et al, 2001*; і 2 дослідження ретроспективно оцінювали результати застосування пегвісоманту – *Shimatsu et al, 2016* і *Kasuki et al, 2016*.

В 4-ох дослідженнях – *Herman-Bonert et al, 2000, Colao et al, 2006* і *Drake et al, 2001* і *Kasuki et al, 2016* – досліджували застосування пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією, які попередньо не могли досягнути контролю рівня ІФР-1 при використанні максимальних доз АСС, що в точності відповідає запропонованій індикації. Тим не менш, кількість пацієнтів, що застосовує монотерапію пегвісомантом в цих дослідженнях – *Herman-Bonert et al, 2000, Colao et al, 2006* і *Drake et al, 2001* і *Kasuki et al, 2016* – складає 6, 16, 7 і 6 пацієнтів відповідно, через що неможливо зробити впевнені висновки щодо ефективності.

Результати цих досліджень було об'єднано заявником за допомогою проведення метааналізу з фіксованим ефектом з використанням методу оберненої дисперсії відповідно до рекомендацій Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. За результатами статистичного об'єднання даних результатів 7-ми клінічних досліджень без групи контролю, що було проведено заявником, пропорція пацієнтів, що досягають контролю ІФР-1 склала 95,8%. За результатами статистичного об'єднання даних результатів в підгрупі АСС-резистентних пацієнтів на акромегалію пропорція пацієнтів, що досягають контролю ІФР-1 склала 81,4%.

Однак, заявник зауважив, що до даних результатів необхідно ставитись з обережністю. До фармакоекономічного аналізу як показник ефективності заявником було включено результати рандомізованого контрольованого дослідження *Trainer et al, 2000*, а саме щодо кількості пацієнтів, що досягли біохімічного контролю ІФР-1 у групі пегвісоманту 20 мг – 82% ($p < 0,001$).

Уповноважений орган зазначає, що дослідження без групи контролю, що були відібрані заявником не відповідають визначеному клінічному питанню, так як не містять порівняння з плацебо. Проведене заявником статистичне об'єднання результатів досліджень без групи контролю не є достовірним, оскільки відібрані дослідження відрізняються за дизайном, тривалістю спостереження, базовими характеристиками пацієнтів та режимом застосування пегвісоманту (монотерапія або комбінація).

Заявником також було проаналізовано ретроспективне дослідження, що описане у публікації *Quinkler et al., 2021*, засноване на даних німецького реєстру акромегалії та мало на меті оцінити сучасну медикаментозну терапію акромегалії в Німеччині у 2019 році. З 420 пацієнтів, що отримували медикаментозну терапію, 49 пацієнтів отримували пегвісомант як монотерапію (94% попередньо мали хірургічне втручання та 37% променеву терапію). Контроль рівня ІФР-1 було досягнуто у 80% пацієнтів, що отримували пегвісомант.

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

Уповноважений орган зауважує, що у публікації *Quinkler et al., 2021* відсутня інформація щодо попереднього застосування АСС у пацієнтів, які отримували пегвісомант як монотерапію; відомо лише про попереднє хірургічне втручання та променеву терапію, що не відповідає визначеній цільовій популяції у досьє.

Безпечність:

Аналіз безпеки за даними дослідження, що описане у публікації *Trainer et al., 2000*, показав, що профіль безпеки пегвісоманту не залежав від дозування. Пегвісомант мав гарну переносимість; частота побічних ефектів була подібною у всіх групах. Реакції в місці ін'єкції були легкими і не вимагали лікування. Єдиний серйозний побічний ефект спостерігався у пацієнта з групи 15 мг через підвищення печінкових ферментів. Аналіз безпеки за даними дослідження ACROSTUDY (*Fleseriu et al., 2021*) показав, що побічні реакції, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 16,5% пацієнтів, з яких найчастіші – підвищення рівня ІФР-1 та трансаміназ. Найчастіші серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням, включали рецидив або доброякісні пухлини гіпофіза та гепатобіліарні порушення. Відмова від препарату через побічні ефекти відбулася у 11,5% випадків (1,3% через серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням); летальних випадків через побічні реакції не зареєстровано.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

За розрахунками заявника застосування пегвісоманту забезпечує додаткові [REDACTED] LYG та [REDACTED] QALY порівняно із застосуванням плацебо, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом 40-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пегвісоманту для лікування дорослих пацієнтів (віком ≥ 18 років), у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, становить [REDACTED] грн на один додатково набутий LYG та [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY, що [REDACTED]

Якість доказових даних:

В результаті аналізу публікацій вторинних джерел заявником було встановлено наступне. У систематичного огляду, що представлено у публікації *Leonart et al., 2018* (низької методологічної якості) порівнюють різні лікарські засоби між собою, та в тому числі і з плацебо, на основі лише рандомізованих клінічних досліджень, в той же час ідентифіковано лише одне дослідження прямого порівняння пегвісоманту з плацебо – *Trainer et al., 2000*. За результатами мережевого метааналізу автори роблять висновки, що пегвісомант має найбільшу ймовірність бути найкращою терапією для пацієнтів з акромегалією. В іншому систематичному огляді *Leonart et al., 2019* (критично низької методологічної якості) аналізували довготривалі дослідження реальних даних застосування пегвісоманту у пацієнтів з акромегалією. Однак цей систематичний огляд не включає всі доступні на сьогодні релевантні дослідження реальних даних. У систематичному огляді *Feola et al., 2019* (високої методологічної якості) не досліджується питання ефективності контролю рівня ІФР-1 у пацієнтів з акромегалією, що є ключовим показником ефективності пегвісоманту. Систематичний огляд *Moore et al., 2009* (високої методологічної якості) включав дослідження різного дизайну і через значну гетерогенність мета-аналіз не проводили. В систематичному огляді *Gereads et al., 2017* (критично низької методологічної якості) пегвісомант застосовували у комбінації з АСС або у порівнянні з АСС. У систематичному огляді *Qiao et al., 2020* (критично низької якості) дослідники використали нестандартний метод об'єднання клінічних досліджень і досліджень реальних даних.

Пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним, 25.11.2024

Організаційні критерії:

Пегвісомант не використовується під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки, відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки».

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні:

Для розрахунку потреби в лікарському засобі пегвісомант заявником було враховано загальну кількість пацієнтів за даними електронної системи e-health, за кодом МКХ E22.0 – Акромегалія та гіпофізарний гігантизм станом на 25.08.2023, що становила 900 осіб. У відповіді на інформаційний запит заявника до Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, Національної академії медичних наук України за номером №3/07082023 від 07.08.2023 щодо поточної практики лікування хворих на акромегалію було зазначено, що орієнтовна кількість хворих на акромегалію складає близько 900 осіб, що відповідає даним електронної системи e-health.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Акромегалія, при якій застосовується заявлений препарат, належить до переліку орфанних хвороб згідно з наказом МОЗ України від 27.10.2014 року №7783. Відповідно до Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, що затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. №377-р4, Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 14.11.2024 року, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних низької якості, епідеміологічні дані щодо поширеності нозології, а також те, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні технологія пегвісоманту характеризується [REDACTED] рівнем витрат на 1 QALY [REDACTED], лікарський засіб пегвісомант для лікування акромегалії у дорослих пацієнтів, у яких хірургічне лікування та/або променева терапія, та подальша терапія аналогами соматостатину не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятним не може бути рекомендований до включення у Національний перелік основних лікарських засобів та перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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