



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
тобраміцин

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, рівня доданої клінічної користі, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 03.06.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 03.06.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

БРАМІТОБ - розчин для інгаляцій, 300 мг/4 мл по 4 мл в ампулі; по 4 ампули в герметично запаяному стрипі; по 16, 28 або 56 ампул у картонній коробці.

РП UA/15301/01/01, термін дії необмежений, з 29.03.2021.

Виробник - К'езі Фармацеутиці С.п.А. (вторинне пакування, контроль якості та випуск серії), Італія; Генетік С.п.А. (виробництво in-bulk, первинне та вторинне пакування, контроль серії), Італія; Холопак Ферпакунгстехнік ГмбХ (виробник продукції in-bulk, первинне та вторинне пакування та контроль якості), Німеччина; Лабор ЛС СЕ & Ко. КГ (контроль якості: лише випробування на стерильність), Німеччина.

Заявник - К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

БРАМІТОБ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Тобраміцин/Tobramycin

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

діюча речовина: тобраміцин;

1 ампула (4 мл) містить 300 мг тобраміцину;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота сірчана, натрію гідроксид (для регулювання рН), вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

розчин для інгаляцій 300 мг/4 мл по 4 мл в ампулі.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Брамітоб призначений лише для інгаляцій, а не для парентерального застосування.

Лікування повинно проходити під наглядом лікаря, який має досвід ведення хворих на муковісцидоз.

Дозування

По одній ампулі з однократною дозою (300 мг) 2 рази на добу (вранці та ввечері) впродовж 28 днів. Слід дотримуватись інтервалу між прийомами доз у межах 12 годин. Після 28 днів лікування Брамітобом слід зробити перерву у прийомі препарату впродовж наступних 28 днів. Необхідно дотримуватись почергових 28-денних циклів активного лікування з подальшою відміною прийому препарату (28-денний цикл прийому препарату та 28-денний цикл із перервою в прийомі препарату).

Спосіб застосування

Ампулу з однократною дозою слід відкривати безпосередньо перед застосуванням. Будь-який невикористаний під час прийому дози розчин слід утилізувати і не зберігати для повторного застосування.

Прийом Брамітобу слід проводити, дотримуючись загальних стандартів гігієни. Пристрій, що використовується, повинен бути чистим і в належному робочому стані; небулайзер, який призначений лише для особистого користування, слід тримати в чистоті та регулярно проводити дезінфекцію (дивіться інструкцію для небулайзера для проведення його очистки та дезінфекції).

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

БРАМІТОБ - розчин для інгаляцій, 300 мг/4 мл по 4 мл в ампулі; по 4 ампули в герметично запаяному стрипі; по 16, 28 або 56 ампул у картонній коробці.

UA/15301/01/01, термін дії необмежений, з 29.03.2021.

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

Механізм дії

Тобраміцин – це аміноглікозидний антибіотик, який продукується мікроорганізмами *Streptomyces tenebrarius*. Основний механізм дії полягає у порушенні синтезу білка, що призводить до зміни проникності мембрани клітини, прогресуючого руйнування клітинної оболонки і врешті – до загибелі клітини. Препарат чинить бактерицидну дію в концентраціях, рівних або дещо більших, ніж інгібуючі концентрації.

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні аміноглікозиди. Код АТХ J01G B01.

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

Лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, у хворих на муковісцидоз.

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

Лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, у хворих на муковісцидоз.

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:

Заявником зазначено, що муковісцидоз не відноситься до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України від 07 жовтня 2022 року № 1832.

Муковісцидоз включений до переліку категорій захворювань, у разі амбулаторного лікування яких лікарські засоби відпускають безоплатно згідно з постановою КМУ № 1303 від 17.08.1998 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань»².

Уповноважений орган зауважує, що відповідно до наказу МОЗ України від 15.01.2026 № 60 "Про затвердження Довідника рідкісних (орфанних) захворювань" кістозний фіброз (муковісцидоз) належить до орфанних захворювань із кодом «OrphaCode» 586³.

Наразі відповідно до наказу МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки" пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: орфанних захворювань⁴.

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)

Муковісцидоз (кістозний фіброз) – це найбільш поширена екзокринопатія, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом та виявляється хронічним обструктивним процесом в дихальних шляхах, який супроводжується рекурентною бактеріальною інфекцією. Додатково супроводжується дисфункцією травної системи із екзокринною недостатністю підшлункової залози, підвищеним рівнем електролітів у потовій рідині та обструктивною азооспермією у чоловіків через вроджену білатеральну аплазію сім'явиносної протоки (ВБАСП)⁵.

Муковісцидоз спричиняють патогенні мутації в гені, який розташований на 7-й хромосомі людини, що кодує трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу (ТРБМ). Дефекти в гені ТРБМ можуть спричиняти специфічні зміни, які роблять ТРБМ дисфункціональними та перешкоджають їх належній обробці в ендоплазматичному ретикулумі, перешкоджаючи їхньому ефективному транспортуванню до клітинної мембрани. Обмежена кількість мутованих молекул ТРБМ, яким вдається досягти клітинної мембрани, не здатна виконувати свою призначену функцію, що призводить до неможливості транспортувати іони хлориду. Як наслідок, відбувається накопичення іонів хлориду та супутніх молекул води в епітеліальних клітинах, що призводить до неадекватної гідратації позаклітинного слизу та виділень. Клінічні прояви муковісцидозу спричиняє певна комбінація мутацій, тому вони можуть варіювати через вплив генних модифікаторів⁶.

²Постанова КМУ № 1303 від 17 серпня 1998 року «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1303-98-%D0%BF#Text>

³ Наказ МОЗ України від 15.01.2026 № 60 "Про затвердження Довідника рідкісних (орфанних) захворювань" <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-15-01-2026-60-pro-zatverdzhennya-dovidnika-ridkisnih-orfannih-zahvoryuvan>

⁴Наказ МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки" <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-30-12-2025-1976-pro-zatverdzhennya-prioritetnih-napryamiv-rozvitku-sferi-ohoroni-zdorov-ya-na-2026-2028-roki>

⁵ Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Муковісцидоз" затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України 15.07.2016 № 723 https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_723_ukpmd_mkvsz.pdf

⁶Chen et al., 2021. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects.<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ame2.12180>

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Муковісцидоз” затвердженого наказом МОЗ України 15.07.2016 № 723 (далі - Клінічний протокол “Муковісцидоз”) діагностику необхідно проводити починаючи з раннього виявлення муковісцидозу на доклінічному етапі, яка полягає у проведенні неонатального скринінгу, що проводиться з визначенням рівня імунореактивного трипсину у крові новонародженого.

На етапі вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги діагноз муковісцидозу в осіб з клінічними ознаками захворювання встановлюють на підставі виявлення підвищеного вмісту хлоридів у потовій рідині та двох мутацій в гені ТРБМ.

Критерії для підтвердження діагнозу на основі потової проби включають:

- пробу поту, яка має становити ≥ 100 мг (критерій придатності зразка для дослідження);
- вміст хлориду в потовій рідині < 30 мекв/л у перші 6 міс. життя, а для дітей віком > 6 міс. – нижчий за 40 мекв/л, що свідчить про малоймовірність діагнозу муковісцидоз;
- вміст хлориду в поті > 60 мекв/л відповідає діагностичним критеріям муковісцидозу;
- вміст хлориду в потовій рідині 40–60 мекв/л (для дітей віком < 6 міс. – 30-60 мекв/л) вважається сумнівним результатом потової проби.

При проведенні масового неонатального скринінгу діагностика муковісцидозу у новонароджених без клінічних ознак захворювання базується на визначенні рівня імунореактивного трипсину у сухих плямах крові.

До найбільш типових клінічних проявів порушень/ускладнень з боку систем та органів відносяться:

- *дихальна система*: хронічне гнійне захворювання легень з дихальною обструкцією та хронічною інфекцією дихальних шляхів; пневмоторакс; кровохаркання; алергічний бронхолегеневий аспергільоз; дихальна недостатність і легенева гіпертензія/легеневе серце; хронічний риносинусит і назальний поліпоз; пальці у формі барабаних паличок;

- *шлунково-кишковий тракт*: меконіальний ілеус; випадіння прямої кишки; стеаторея та азоторея; дефіцит жиророзчинних вітамінів (включно з вітамінами А, D, Е і К); панкреатична недостатність/рекурентний гострий панкреатит; фокальний біліарний або мультилобулярний цироз, ускладнений портальною гіпертензією; холелітіаз; порушення травлення та гіпотрофія; рекурентний дистальний інтестинальний обструктивний синдром; закреп; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; порушення моторики і спорожнення шлунку; інвагінація; запальне захворювання товстої кишки;

- *ендокринна система*: цукровий діабет, захворювання кісток (включно з остеопорозом); функціональний гіпогонадізм;

- *метаболізм та харчування*: гостра втрата солі, хронічний метаболічний алкалоз;

- *репродуктивна система*: чоловіки – ВБАСП; жінки – нетримання сечі, вагінальні кандидози, олігоменорея;

- *кістково-м'язова система та сполучна тканина*: артропатії, гіпертрофічна пульмонарна остеоартропатія, розриви шкіри;

- *нирки та сечовидільна система*: нефролітіаз (оксалатове каміння), нефротоксичність (пов'язана з аміноглікозидами).

З метою залученості пацієнтів та/або осіб, які доглядають за пацієнтами з муковісцидозом віком ≥ 6 років, уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Всеукраїнської Громадської Організації “Всеукраїнська асоціація допомоги хворим на муковісцидоз” (далі - Асоціація) та встановлено наступне. Президентом Асоціації зазначено, що представники Асоціації є в кожному регіоні України та представляють інтереси людей з муковісцидозом. Головною метою Асоціації є захист прав та інтересів людей з муковісцидозом і їхніх родин, сприяння покращенню лікування, профілактики, соціальної реабілітації та якості життя пацієнтів. Президентом Асоціації відмічено, що досвід людей з муковісцидозом та їхніх

родин в Україні часто пов'язаний із постійною боротьбою за здоров'я, доступ до лікування та нормальне життя.

Щоденна реальність таких сімей — це складна терапія, часті госпіталізації, потреба у спеціалізованих лікарських засобах і обладнанні, а також значне емоційне та фізичне навантаження на тих, хто доглядає за пацієнтами. Пацієнти та їх родини наголошують, що лікування муковісцидозу є комплексним і потребує постійного доступу до важливих лікарських засобів, інгаляційної терапії, фізіотерапії та регулярного медичного супроводу. Багато хто відзначає, що в Україні існують труднощі з безперервним забезпеченням частини необхідних лікарських засобів.

Щодо клінічного маршруту пацієнтів, який вказуватиме на контекст використання заявленого лікарського засобу, то заявником зазначено, що після отримання результату посіву, якщо *Pseudomonas aeruginosa* висівалась у >50% зразків і при наявному погіршенню стану пацієнта, рекомендоване застосування інгаляційних лікарських засобів: тобраміцину або колістину. Відповідно до Клінічного протоколу “Муковісцидоз” при хронічній інфекції *Pseudomonas aeruginosa* інгаляційна антибактеріальна терапія повинна призначатися як тривала підтримуюча терапія, з лікуванням або єдиним препаратом, або з чергуванням різних антибіотиків (чергування інгаляційного тобраміцину та колістину).

З метою аналізу реальної клінічної практики лікування пацієнтів з муковісцидозом віком ≥6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою Pseudomonas aeruginosa уповноважений орган звернувся до спеціалістів закладів охорони здоров'я України. Клінічні фахівці 13 закладів охорони здоров'я, які мають досвід лікування пацієнтів з муковісцидозом, підтвердили, що послідовність ліній терапії для лікування таких пацієнтів відповідає чинному Клінічному протоколу “Муковісцидоз”. Тобто для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої Pseudomonas aeruginosa, у хворих на муковісцидоз рекомендовано проведення інгаляцій колістину (як препарат вибору I лінії інгаляційної терапії), а при погіршенні стану пацієнта проводити чергування інгаляцій тобраміцину і колістину.

Хоча чинним Клінічним протоколом “Муковісцидоз” при погіршенні стану пацієнта передбачено чергове застосування тобраміцину та колістину, наразі застосування цієї терапевтичної стратегії обмежене через відсутність закупівель інгаляційного тобраміцину за кошти державного бюджету. У зв'язку з цим, наразі на практиці колістин фактично залишається єдиним доступним інгаляційним антибактеріальним препаратом для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої Pseudomonas aeruginosa, у пацієнтів з муковісцидозом, що також підтверджено даними клінічних фахівців.

Цільовою популяцією в Україні є дорослі та діти віком від 6 років обох статей, хворі на муковісцидоз з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*.

Заявником зазначено, що Україна є країною-учасницею Європейської асоціації муковісцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) та здійснює збір демографічних і клінічних даних пацієнтів із муковісцидозом, які надали згоду на обробку персональних даних. Реєстр пацієнтів ECFS щорічно публікує звіти з узагальненими демографічними та клінічними даними пацієнтів з муковісцидозом у Європі та сусідніх країнах.

Для оцінки кількості дорослих пацієнтів та дітей із хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, використано дані щорічних звітів ECFS щодо України за 2014–2023 роки⁷. Водночас, оскільки в Реєстрі пацієнтів ECFS дані наявні для дітей молодше 18 років без вікового розподілу, для розрахунку кількості пацієнтів від 6 до 18 років заявником додатково використано наступні дані з публікації McCormick et al., 2005⁸:

⁷ <https://pr.ecfs.eu/annual-reports/>

⁸ https://www.cysticfibrosisjournal.com/callback?red_uri=%2Fretrieve%2Fpii%2F5156919930500024X&code=bZFHfEH48ettsF3kTZDya-_1XetUR6OijEa4tgc&state=16939894600

- частка дітей віком 6-12 років в загальній кількості дітей з муковісцидозом, що становить 38,4%;

- частка дітей віком 6-12 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *P.aeruginosa* (23,7%);

- частка дітей віком 13-17 років в загальній кількості дітей з муковісцидозом (37,7%);

- частка дітей віком 13-17 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *P.aeruginosa* (48,8%).

Таким чином, кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб (дітей від 6 років та дорослих) становить від 146 у 2026 році до 185 пацієнтів у 2030 році.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне.

Використання заявником даних Реєстру пацієнтів ECFS для оцінки кількості дорослих пацієнтів та дітей із муковісцидозом та хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, є прийнятним, оскільки Реєстр ECFS містить демографічні та клінічні дані, релевантні для визначеної цільової популяції, і наразі є найбільш доступним відкритим джерелом інформації в Україні.

Оскільки у Реєстрі ECFS дані щодо дітей представлено узагальнено для вікової групи до 18 років без детального вікового розподілу, що ускладнює окрему оцінку кількості пацієнтів віком від 6 до 18 років, заявником додатково використано дані з публікації *McCormick et al., 2005*. Авторами публікації проаналізовано базу даних муковісцидозу Великої Британії (*UK Cystic Fibrosis Database*) зокрема щодо стану здоров'я педіатричної популяції пацієнтів із муковісцидозом у Великій Британії з точки зору їхніх демографічних характеристик, клінічних показників та інфекційного статусу, а також порівняли отримані результати з даними реєстрів муковісцидозу США, Франції та Австралазії. Таким чином, оскільки в публікації *McCormick et al., 2005* наявна інформація щодо вікової структури дітей з муковісцидозом та частки пацієнтів із хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, у відповідних вікових групах, а також зважаючи на відсутність інших відкритих джерел, які б містили аналогічну деталізацію розподілу пацієнтів у віковому діапазоні від 6 до 18 років, зазначена публікація розглядається як репрезентативне джерело для екстраполяції вищезазначених показників у дітей віком 6-12 та 13-17 років.

З метою аналізу реальної клінічної практики в Україні та в рамках залученості зацікавлених сторін уповноважений орган звернувся до фахівців закладів охорони здоров'я. Дані спеціалістів щодо частки серед дітей віком від 6 до 18 років з муковісцидозом тих, хто має хронічну легеневу інфекцію, що спричинена *Pseudomonas aeruginosa* представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Частка дітей старше 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, у хворих на муковісцидоз

Заклад охорони здоров'я	Частка пацієнтів (%)
КНП "Хмельницька обласна дитяча лікарня" Хмельницької обласної ради	80%
КНП "Чернігівська обласна дитяча лікарня" Чернігівської обласної ради	20%
КНП "Запорізька обласна клінічна лікарня" Запорізької обласної ради	80%
КНП "Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня" Житомирської обласної ради	18%
КНП "Обласна клінічна дитяча лікарня Кіровоградської міської ради"	45%
КНП Львівської обласної ради "Клінічний центр дитячої медицини"	11,8%
КНП "Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради"	10%
КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова" Вінницької обласної ради	55-65%
КНП "Київська міська дитяча клінічна лікарня №1"	60%

Отже, дані фахівців щодо частки пацієнтів віком ≥ 6 років із муковісцидозом, які мають хронічну легеневу інфекцію, спричинену Pseudomonas aeruginosa значно відрізняються між собою. В той же час, такі відмінності можуть бути пов'язані із поширеністю захворювання в певному регіоні та відображати локальні особливості щодо розподілу пацієнтів.

Додатково уповноважений орган зазначає, що в реєстрі Електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) кількість вперше зареєстрованих пацієнтів з кодом E84 Кістозний фіброз (дорослі та діти віком від 6 років) згідно з НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» у 2021 році становила 1101 пацієнтів, у 2022 році - 315, у 2023 - 205, у 2024 - 137, у 2025 - 213, а станом на 01.01.2026 - 265 пацієнтів.

Таким чином, загалом підхід заявника та використані джерела інформації для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є прийнятними. Водночас, враховуючи відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості дорослих пацієнтів та дітей від 6 років з муковісцидозом, які мають хронічну легеневу інфекцію, спричинену Pseudomonas aeruginosa, кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб може відрізнятися від розрахованої заявником.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - пацієнти з муковісцидозом віком ≥ 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою Pseudomonas aeruginosa;

Втручання (I, intervention) - тобраміцин, розчин для інгаляції по 300 мг 2 р/доб впродовж 28 днів, цикл повторюють після 28 днів перерви застосування лікарського засобу;

Компаратор (C, comparator) - колістин (у формі колістиметату натрію), порошок для розчину для інгаляцій по 2 млн МО 2 р/доб на постійній основі;

Кінцеві точки (O, outcomes): відносна зміна об'єму форсованого видиху (далі - ОФВ₁).

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником зазначено наступне:

- відповідно до інструкції для медичного застосування колістин у вигляді інгаляцій показаний дорослим і дітям з муковісцидозом для лікування хронічних легневих інфекцій, викликаних Pseudomonas aeruginosa;

- колістиметат натрію включено до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216⁹ за напрямом закупівля медикаментів для громадян, хворих на муковісцидоз;

- наявність закупівель колістиметату натрію за напрямом(-ами) профілактики, діагностики та лікування «Закупівля медикаментів для громадян, хворих на муковісцидоз» ДП «Медичні закупівлі України» за останні роки;

- наявність рекомендацій щодо застосування колістину у якості інгаляційного антибіотика при Pseudomonas aeruginosa у Клінічному протоколі «Муковісцидоз»;

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування колістину для лікування пацієнтів муковісцидозом, які мають хронічну легеневу інфекцію, спричинену Pseudomonas aeruginosa^{10,11}.

Під час проведення верифікаційного аналізу уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора заявником проведено відповідно до настанови «Державна оцінка медичних технологій» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова), та відповідно колістин в якості медичної технології порівняння наразі є

⁹ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них» <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>

¹¹ <https://www.rbht.nhs.uk/childrencf>

обґрунтованим для визначеної цільової популяції, оскільки має відповідне показання згідно з інструкцією для медичного застосування, включений до державних програм закупівлі для пацієнтів із муковісцидозом, а також рекомендований як Клінічним протоколом “Муковісцидоз”, так і міжнародними стандартами.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

Як зазначено в досьє, пошук відбору релевантних публікацій для оцінки порівняльної клінічної ефективності лікарського засобу тобраміцин для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком ≥ 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa* проводився за 2 електронними базами даних – PubMed та Cochrane. За результатами повнотекстової вичитки було відібрано наступні дослідження:

- Hodson, M.E., Gallagher, C.G. and Govan, J.R. (2002). A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 20(3), pp. 658–664 (далі - *Hodson et al., 2002*)¹²;

- Adeboyeke D, Scott S, Hodson M. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 5, 261-263 (далі - *Adeboyeke et al., 2006*)¹³.

Дослідження (публікація *Hodson et al., 2002*) було рандомізованим із стратифікацією за віком (6–12 років, 13–17 років, ≥ 18 років) та за центром дослідження. Пацієнти отримували розчин тобраміцину (n=53) для інгаляцій у дозі 300 мг у 5 мл або колістин (n=62) у дозі 80 мг, розчинений у 3 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, шляхом інгаляції двічі на добу протягом 4 тижнів.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- вік від 6 років;
- задокументований діагноз муковісцидоз (хлорид поту ≥ 60 мЕкв/л–1 за кількісним іонофорезом з пілокарпіном, натрій поту ≥ 70 мЕкв/л–1);
- ОФВ₁ ≥ 25 % pred (використовуючи рівняння з KNUDSON тощо);
- *Pseudomonas aeruginosa* у мокротинні або культурі з горла впродовж попередніх 12 місяців та у мокротинні під час скринінгового візиту;
- здатність виконувати тести функції легень та відкашлювати мокротиння.

Пацієнтам було дозволено продовжувати рутинне застосування неантипсевдомонадних лікарських засобів і фізіотерапію за схемою лікування. Терапія рекомбінантною дезоксирибонуклеазою людини, за умови, що вона була розпочата щонайменше за 4 тижні до скринінгу, також могла бути продовжена.

Первинною кінцевою точкою була середня зміна показника ОФВ₁ (% від належного значення) від вихідного рівня до 4-го тижня. Вторинною точкою ефективності була зміна щільності *Pseudomonas aeruginosa* у мокротинні.

Результати аналізу клінічної ефективності показали, що у групі, яка отримувала тобраміцин, спостерігалось статистично значуще збільшення відносного показника ОФВ₁ (% від належного значення) на 6,7 % від вихідного рівня до 4-го тижня (p = 0,006). У групі, яка отримувала колістин, відносна зміна ОФВ₁ склала 0,37 % і не відрізнялася статистично від вихідного рівня (p = 0,473). Результати клінічної ефективності щодо середньої зміни показника ОФВ₁ представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати клінічної ефективності щодо середньої зміни показника ОФВ₁ в групі тобраміцину та в групі колістину

¹²Hodson, M.E., Gallagher, C.G. and Govan, J.R. (2002). A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 20(3), pp. 658–664 <https://publications.ersnet.org/content/erj/20/3/658>

¹³Adeboyeke, D., Hodson, M.E. and Govan, J.R.W. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 9(10), pp. 2049–2053 [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(06\)00074-9/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(06)00074-9/fulltext)

Оцінки	ОФВ ₁ % pred (зміни від початкового рівня)	
	Тобраміцин	Колістин
Результати порівняльної клінічної ефективності		
ІТТ-популяція, оцінено на 4-му тижні, n	50	59
Середнє ± SD	6,7 ± 15,12	0,37 ± 18,78
	p=0,008 ¹	
p-значення (в межах) ²	0,006	0,473
Результати клінічної ефективності в межах групи		
Вікова група 6–12 років, оцінено на 4-му тижні, n	11	11
Середнє ± SD ³	11,51±24,33	-8,11 ± 18,38
p-значення (в межах)	0,148	0,17
Вікова група 13–17 років, оцінено на 4-му тижні, n	11	14
Середнє ± SD	14,43 ± 7,32	6,01 ± 25,78
p-значення (в межах)	<0,001	0,399
Вікова група >18 років, оцінено на 4-му тижні, n	28	34
Середнє ± SD	1,77 ± 10,8	0,79 ± 14,75
p-значення (в межах)	0,393	0,757

¹Міжгрупове тестування з використанням критерію суми рангів Вілкоксона.

²Парне t-тестування всередині групи.

³SD – standart deviation (стандартне відхилення).

На 4-му тижні проводили оцінювання зміни загального стану здоров'я пацієнтів за допомогою заповнення опитувальника “Глобальний рейтинг змін” (англ. Global Rating of Change questionnaire). Більшу кількість пацієнтів групи тобраміцину (39,6 %) ніж пацієнтів групи колістину (16,1 %) оцінили як таких, що мають поліпшення стану здоров'я (p=0,006 за точним критерієм Фішера). Аналогічним чином більше пацієнтів групи тобраміцину (24,5 %) оцінили себе як таких, що відчули поліпшення наприкінці лікування порівняно з пацієнтами групи колістину (12,9 %).

На 4-му тижні у пацієнтів групи, що отримували тобраміцин, спостерігалось середнє зниження щільності *Pseudomonas aeruginosa* у мокротинні на 0,86 log₁₀ КУО/мл (p < 0,001). У групі колістину середнє зниження склало 0,6 log₁₀ КУО/мл (p = 0,007).

Аналіз публікації *Adeboyeke et al., 2006* показав, що пацієнтам, які брали участь в дослідженні *Hodson et al., 2002* пропонували продовжити лікування ще на 5 місяців. Потім, після 2-х тижневої відміни лікарських засобів (англ. wash out period), пацієнти переходили в іншу групу лікування (англ. crossed over) ще на 5 місяців.

Десять пацієнтів були рандомізовані для отримання тобраміцину, а 11 пацієнтів – колістину. Загалом у дослідження було включено 21 пацієнта, з яких 15 завершили участь. Шість пацієнтів припинили участь, двоє через наявність резистентності *Pseudomonas aeruginosa* до тобраміцину, один через анафілактичну реакцію на внутрішньовенний цефтазидим під час загострення інфекції, троє через недотримання режиму лікування.

Результати клінічної ефективності продемонстрували перевагу тобраміцину порівняно з колістином у зміні показника ОФВ₁. Під час лікування колістином спостерігалось зниження ОФВ₁ зі швидкістю -0,88 % на місяць, тоді як під час лікування тобраміцином показник збільшувався на 0,35 % на місяць. Різниця в щомісячних ефектах лікування двома антибіотиками була статистично значущою (p = 0,0002).

Заявником проведено оцінку методологічної якості дослідження за 5-бальною шкалою Джадад та виявлено низьку якість дослідження *Hodson et al., 2002* (1 бал із 5) і *Adeboyeke et al., 2006* (2 із 5) та, відповідно, високий рівень системних і випадкових похибок у результатах досліджень.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу тобраміцин представлено за даними дослідження (публікація *Hodson et al., 2002*) та регулярно оновлюваного звіту з безпеки (periodic safety update reports, PSUR), інформація з якого є конфіденційною.

За даними дослідження (публікація *Hodson et al., 2002*) у 26 (49%) пацієнтів із 53, що отримували тобраміцин і у 22 (36%) із 62, яких лікували колістином, відзначали хоча б одну побічну реакцію з боку дихальної системи. Найпоширенішими побічними реакціями у групі тобраміцину був фарингіт, а у групі колістину – посилення кашлю. Впродовж 4-тижневого періоду лікування в обох групах клінічно значущих змін з боку нирок не було. Період лікування в обох групах складав 4 тижні. У публікації не були наведені переліки серйозних побічних реакцій або побічних реакцій ступеня важкості ≥ 3 , тому для аналізу безпеки були відібрані всі побічні реакції, які були зазначені у статті. Інформація про побічні реакції, які виникали у процесі лікування та результати узагальненого аналізу безпеки наведені у таблиці 3 та таблиці 4.

Таблиця 3. Побічні реакції, які представлено в публікації *Hodson et al., 2002*

Побічна реакція	Тобраміцин (n = 53)		Колістин (n = 62)	
	n	%	n	%
Посилення кашлю	5	9,4	11	17,7
Збільшення кількості мокротиння	6	11,3	8	12,9
Задишка	5	9,4	7	11,3
Фарингіт	7	13,2	3	4,8

Таблиця 4. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії тобраміцином і колістином

Показник	Тобраміцин (N = 53)	Колістин (N = 62)	RR (95 % CI)	RD (95 % CI)
Загальна кількість побічних реакцій (пов'язаних із дихальною системою)	57	58	1,15 від NA до NA	0,14 від NA до NA
Пацієнти з ≥ 1 серйозною побічною реакцією	8	7	1,337 0,519-3,442	0,038 від -0,086 до 0,163
Загальна кількість серйозних побічних реакцій (вірогідно пов'язаних із застосуванням лікарських засобів)				NA
Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями				NA
Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування				NA
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через побічні реакції				NA

NA - not available (результат розрахувати неможливо)

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних, наданих заявником у досьє, щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу порівняно із колістином та зазначає наступне.

Результати клінічної ефективності тобраміцину представлено заявником за даними рандомізованого контрольованого дослідження, що представлено у 2 публікаціях (Hodson et al., 2002 та Adeboyeke et al., 2006).

Метою дослідження було оцінити ефективність і безпеку небулізованого тобраміцину та небулізованого колістину у пацієнтів із муковісцидозом, для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*. Пацієнти, які відповідали критеріям включення, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до групи тобраміцину (n=53) та до групи колістину (n=62).

Оскільки встановлення діагнозу хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, відбувається після підтвердження тривалої колонізації дихальних шляхів цим збудником, пацієнти на попередніх етапах захворювання отримують відповідне лікування. Враховуючи те, що у публікації Hodson et al., 2002 наведено інформацію щодо попереднього застосування інгаляційних та внутрішньовенних форм тобраміцину і колістину, уповноваженим органом було проаналізовано характеристики пацієнтів стосовно їх попереднього лікування цими лікарськими засобами. Результати аналізу наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Аналіз щодо попереднього застосування тобраміцину та колістину (Hodson et al., 2002)

Пацієнти рандомізовані до групи	Час лікування до рандомізації	Тобраміцин (n)			Колістин (n)		
		Інгаляційно	В/в	Обидва шляхи введення	Інгаляційно	В/в	Обидва шляхи введення
Тобраміцину (n=53)	1 місяць	2	8	9	40	1	41
	6 місяців	3	22	25	43	4	45
Колістину (n=62)	1 місяць	3	6	9	48	2	50
	6 місяців	3	26	29	50	3	51

Аналіз попереднього застосування антибактеріальної терапії свідчить, що пацієнти, рандомізовані до групи тобраміцину, до включення в дослідження переважно отримували колістин, головним чином у формі інгаляційної терапії, тоді як застосування тобраміцину як інгаляційного, так і внутрішньовенного було менш поширеним. Така тенденція зберігалась як за 1 місяць, так і за 6 місяців до початку лікування. Подібний розподіл щодо попередньої терапії спостерігався і серед пацієнтів, рандомізованих до групи колістину. До початку дослідження більшість із них також отримували колістин, переважно інгаляційно, тоді як тобраміцин незалежно від шляху введення застосовувався менш часто.

Визначеною заявником кінцевою точкою ефективності є відносна зміна ОФВ₁, що також є первинною кінцевою точкою у дослідженнях Hodson et al., 2002 та Adeboyeke et al., 2006. Варто зауважити, що за даними систематичного огляду McLeod et al., 2020 щодо результатів та кінцевих точок, про які повідомлялося в дослідженнях легневих загострень у людей з муковісцидозом, зміна ОФВ₁ є найпоширенішою первинною кінцевою точкою і досі залишається єдиною, яка прийнята Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) та Управлінням контролю за якістю харчових продуктів та ліків США (FDA), оскільки було доведено її тісний зв'язок із підвищеним ризиком смерті та зниженням якості життя¹⁴.

Загалом, відповідно до міжнародних джерел метою лікування пацієнтів з муковісцидозом є запобігання або зменшення симптомів та ускладнень¹⁵. Розвиток хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* призводить до погіршення стану пацієнта, зокрема до

¹⁴ [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(20\)30829-8/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(20)30829-8/fulltext)

¹⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>

збільшення частоти легневих загострень, погіршення функції легень та посилення респіраторних симптомів. Це також підтверджено клінічними фахівцями закладів охорони здоров'я, які зазначили, що окрім оцінки ОФВ₁, показниками клінічної ефективності інгаляційних антибіотиків є зменшення кількості мікробних колоній *Pseudomonas aeruginosa* у мокротинні (що також є сурогатним показником), а також такі клінічно значущі показники, як зменшення частоти загострень захворювання та потреби у внутрішньовенній антибіотикотерапії, які безпосередньо відображають перебіг захворювання та потребу пацієнтів у більш інтенсивному лікуванні. Водночас у дослідженні, наданому заявником, результати щодо цих клінічно значущих показників не аналізувались.

Аналіз клінічної ефективності проводився для ІТТ-популяції, що визначалась як пацієнти, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу та мали вимірювання ОФВ₁ на вихідному рівні та на 4-му тиждні. Щодо результатів саме порівняльної клінічної ефективності тобраміцину та колістину, то міжгрупове порівняння проводилось лише для показника зміни ОФВ₁ в ІТТ-популяції та продемонструвало статистично значущу різницю між групами ($p=0,008$). Водночас у публікації Hodson et al., 2002 також наведено результати зміни ОФВ₁ відносно вихідного рівня в межах кожної групи лікування, які свідчили про збільшення ОФВ₁ на 6,7 % у групі тобраміцину та на 0,37 % у групі колістину. Однак зазначені результати відображають внутрішньогрупові зміни порівняно з вихідним значенням ОФВ₁, а не порівняння клінічної ефективності між тобраміцином та колістином.

Заявником зазначено, що ефективність антибіотикотерапії для ерадикації *Pseudomonas aeruginosa*, зокрема за показником відносної зміни ОФВ₁, відрізняється між різними віковими групами пацієнтів. У зв'язку з цим при проведенні фармакоеконічного аналізу були враховані показники відносної зміни ОФВ₁ залежно від віку пацієнтів. Результати субгрупового аналізу свідчать про відсутність статистично значущої різниці щодо зміни показника ОФВ₁ в межах підгруп залежно від віку. Хоча автори публікації зазначають, що молодші пацієнти мали кращі результати ефективності, проте через малу кількість пацієнтів в підгрупах недостатньо доказів щодо підтвердження наявності чи відсутності переваг тобраміцину у пацієнтів залежно від віку.

Щодо результатів аналізу ефективності, які описано в публікації Adeboyeke et al., 2006, то він полягав у оцінці зміни ОФВ₁ (% від належного) після двотижневого періоду вимивання лікарських засобів (wash-out period) та переходу на інший інгаляційний антибіотик, із застосуванням моделі повторних вимірювань для врахування залежності даних у часі. Результатом аналізу був розрахований лінійний нахил зміни ОФВ₁ (% від належного), який відображав швидкість погіршення або стабілізації функції легень у часі.

Результати спостереження (Adeboyeke et al., 2006) протягом 5 місяців продемонстрували, що у пацієнтів, які після періоду вимивання почали отримувати тобраміцин після попереднього застосування колістину, функція легень покращувалася зі збільшенням ОФВ₁ на 0,35 %, тоді як у пацієнтів, які після тобраміцину почали отримувати колістин, спостерігалось поступове погіршення функції легень зі зниженням ОФВ₁ на 0,88 %, результат був статистично значущим ($p=0,0002$).

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження (публікації Hodson et al., 2002 та Adeboyeke et al., 2006) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Мета даного дослідження відповідає визначеному клінічному питанню. Дослідження було рандомізованим (співвідношення 1:1) та відкритим, із стратифікацією за віком (6–12 років, 13–17 років, ≥ 18 років) та центром проведення дослідження; однак метод рандомізації у публікаціях не описаний. Базові характеристики пацієнтів у групі лікування та контролю на початку дослідження були схожими. Враховуючи дизайн дослідження (відкрите) та відсутність опису методу рандомізації, що підвищує ризик упередженості, уповноваженим органом встановлено низьку

методологічну якість дослідження за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи.

Враховуючи те, що результати саме порівняльної клінічної ефективності колістину та тобраміцину наявні лише за 4 тижні спостереження, а також те, що встановлено низьку методологічну якість дослідження Hodson et al., 2002, уповноваженим органом додатково проаналізовано Кокранівський систематичний огляд, що описаний в публікації Smith et al., 2022¹⁶ та був знайдений заявником в результаті пошуку, проте виключений з подальшого аналізу. Метою даного систематичного огляду було оцінити вплив довготривалої терапії інгаляційними антибіотиками у пацієнтів із муковісцидозом на клінічні результати, якість життя та небажані явища.

В даний систематичний огляд було включено одне дослідження Schuster et al., 2013¹⁷, де порівнювали колістин у формі випуску сухого порошку (дана форма випуску наразі не зареєстрована в Україні) проти небулізованого тобраміцину, а його метою було оцінити ефективність та безпеку нової сухої порошкової форми інгаляційного колістину у пацієнтів з муковісцидозом віком ≥ 6 років з хронічною інфекцією легень, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*. Це було проспективне, рандомізоване, відкрите дослідження III фази. Перед рандомізацією всі пацієнти повинні були пройти щонайменше два 28-денні цикли терапії тобраміцином для інгаляцій за схемою 28 днів лікування – 28 днів перерви, або як попереднє лікування, або в межах підготовки до участі в дослідженні. Після цього пацієнтів рандомізували або до безперервної терапії протягом 24 тижнів колістином у вигляді сухого порошку для інгаляцій (одна капсула 1,6625 млн ОД двічі на добу), або до трьох 28-денних курсів терапії тобраміцином (тобраміцин 300 мг/5 мл двічі на добу) із використанням небулайзера.

Середня зміна показника ОФВ₁ (% від прогнозованого значення) від вихідного рівня до 24-го тижня становила 0,964 у групі колістину та 0,986 у групі тобраміцину. Скоригована середня різниця між групами щодо зміни ОФВ₁ (% від прогнозованого) на 24-му тижні становила $-0,98\%$ (95% СІ від $-2,74\%$ до $0,86\%$). Також для ІТТ популяції не було статистично значущої різниці між групами щодо скоригованої різниці лікування у зміні форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) від вихідного рівня до 24-го тижня (0,01 л; 95% СІ від $-0,09$ до $0,10$; $p=0,886$).

Окрім результатів клінічної ефективності щодо показників функції легень, також наявні дані щодо впливу терапії на частоту легневих загострень та показники виживаності пацієнтів. Результати аналізу щодо легневих загострень за 24 тижні спостереження при порівнянні колістину із тобраміцином продемонстрували тенденцію до більшої частоти загострень у групі колістину, без статистично значущої різниці: $RR=1,19$ (95% СІ від $0,86$ до $1,64$). Щодо результату за показником виживаності за період спостереження від 3 місяців до 12 місяців, в групі тобраміцину було 2 випадки смерті, обидва з яких вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом, та відсутність смертей в групі колістину ($RR=0,21$ (95% СІ від $0,01$ до $4,32$)).

Таким чином, результати систематичного огляду Smith et al., 2022, в який для порівняння інгаляційного колістину та інгаляційного тобраміцину включено дослідження Schuster et al., 2013, свідчать про відсутність різниці за досліджуваними кінцевими точками між інгаляційним колістином та інгаляційним тобраміцином через 24 тижні. Водночас варто зазначити, що всі пацієнти до рандомізації застосовували тобраміцин, що наразі не є поширеною поточною практикою лікування пацієнтів визначеної цільової популяції в Україні за кошти державного бюджету.

За результатом аналізу безпеки за даними дослідження, що описане у публікації Hodson et al., 2002, встановлено, що загалом профіль безпеки тобраміцину є прийнятним, що також підтвердили фахівці закладів охорони здоров'я. Як зазначено заявником, фарингіт був найпоширенішою реакцією, що виникла під час лікування у групі лікування тобраміцину, а

¹⁶ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001021.pub4/references#CD001021-bbs2-0016>

¹⁷ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3595146/>

посилення кашлю – у групі лікування колістину. Також при опитуванні клінічних фахівців закладів охорони здоров'я встановлено, що при довготривалому застосуванні тобраміцину може спостерігатись посилення кашлю, дисфонія, підвищення печінкових проб, ототоксичність та нефротоксичність.

Таким чином, аналіз наданих заявником даних щодо порівняльної клінічної ефективності небулізованого тобраміцину та небулізованого колістину ґрунтується на результатах рандомізованого клінічного дослідження, представленого у публікаціях Hodson et al., 2002 та Adeboyeke et al., 2006. За період спостереження 4 тижні результати порівняльної клінічної ефективності показали, що при застосуванні тобраміцину спостерігалась тенденція до покращення щодо зміни ОФВ₁ ($p=0,008$). Інтерпретація отриманих результатів обмежується низькою методологічною якістю дослідження, а разом з тим, більшість пацієнтів до включення у дослідження попередньо отримували колістин, що могло вплинути на результати у групі колістину через попереднє лікування інгаляційним колістином та ймовірний розвиток резистентності. За результатами 5-місячного спостереження (Adeboyeke et al., 2006), у пацієнтів після переходу з колістину на тобраміцин спостерігалось покращення функції легень зі збільшенням ОФВ₁ на 0,35%, тоді як після переходу з тобраміцину на колістин – погіршення зі зниженням ОФВ₁ на 0,88% ($p=0,0002$).

Додатковий аналіз даних Кокранівського систематичного огляду (Smith et al., 2022), який включав дослідження Schuster et al., 2013, не виявив статистично значущих відмінностей між інгаляційними колістином та тобраміцином у пацієнтів із муковісцидозом через 24 тижні лікування. Однак можливість прямої екстраполяції отриманих результатів на популяцію пацієнтів в Україні обмежена, через попереднє лікування пацієнтів тобраміцином до рандомізації, що наразі не є поточною клінічною практикою за кошти державного бюджету.

В той же час, хоча наявні докази порівняльної клінічної ефективності надані заявником (дослідження Hodson et al., 2002) та проаналізовані додатково уповноваженим органом (Smith et al., 2022) мають обмеження, тобраміцин рекомендований міжнародними клінічними настановами, включений до Клінічного протоколу “Муковісцидоз” та широко застосовується в світі, зокрема у почергових схемах застосування із колістином для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у пацієнтів із муковісцидозом.

Тобраміцин для інгаляцій не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**¹⁸.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України тобраміцин у формі інгаляцій включений до **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971)¹⁹.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Муковісцидоз”, затверджений Наказом МОЗ України від 15.07.2016 №723²⁰, де тобраміцин рекомендований як інгаляційний антибіотик для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, у хворих на муковісцидоз.

У протоколі зазначено, що коли не вдається викорінення, і розвивається хронічна інфекція *Pseudomonas aeruginosa*, інгаляційна антибактеріальна терапія з доведеною ефективністю скорочує легеневі загострення, покращує функцію легень і полегшує респіраторні симптоми, тому вона є частиною стандартної допомоги. Інгаляційна антибактеріальна терапія повинна призначатися як тривала підтримуюча терапія, з лікуванням або єдиним препаратом, або з чергуванням різних антибіотиків. Користь від лікування переважає ризик, пов'язаний з

¹⁸ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

¹⁹ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

²⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_723_ykpmk_mkvsz.pdf

розвитком резистентності мікробів, яку зазвичай долають високі місцеві концентрації антибіотика.

Хронічна легенева інфекція визначається результатами аналізів за критеріями шкали Leeds:

- ніколи: жодного разу не висівалася;
- відсутня: висівалася раніше, але не в минулому році;
- минула: висівалася в менш 50% зразків торік (повинно бути 4 зразки на рік);
- хронічна: висівалася в більш ніж 50% зразків.

Якщо дитина є клінічно здоровою, то рекомендовано проводити інгаляції колістину двічі на день; якщо відмічається погіршення стану дитини – чергування інгаляцій тобраміцину та колістину.

Якщо функція легень продовжує знижуватись – додати антибіотики внутрішньовенно 2 тижні. При проведенні більш ніж одного курсу внутрішньовенних антибіотиків на день та функція легень продовжує знижуватись – постійні інгаляції тобраміцину 300 мг двічі на день, 28 днів, що чергується з перервами лікування на 28 днів.

Перша лінія внутрішньовенного введення антибіотиків: тобраміцин + цефтазидим; друга лінія – меропенем + тобраміцин (якщо виділений St.aureus, може використовуватися як перша лінія); наступні варіанти (в будь-якому порядку) – азитроміцин, амікацин, тикарцилін+клавуланова кислота, піперацилін, фосфоміцин.

У досє представлені наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн в яких тобраміцин рекомендовано як лікарський засіб для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої Pseudomonas aeruginosa, у хворих на муковісцидоз:

1. Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і досконалість медичної допомоги Великої Британії щодо діагностики та лікування муковісцидозу. Cystic fibrosis: diagnosis and management. NICE guideline, 2017²¹.

Уповноважений орган зауважує, що опубліковані рекомендації у 2017 році, залишаються чинними з урахуванням послідовних редакційних оновлень, що були внесені до документа, зокрема актуалізованої редакції станом на 2026 рік. Зазначені оновлення не передбачали перегляду клінічних підходів до інгаляційної терапії, тому відповідні рекомендації в цій частині залишаються без змін порівняно з первинною версією документу.

Рекомендація 1.6.39

Для пацієнтів із хронічною інфекцією, спричиненою Pseudomonas aeruginosa, у яких відзначається клінічне погіршення стану попри регулярне застосування інгаляційного колістину, слід розглянути призначення азтреонаму для небулайзера, тобраміцину для небулайзера або порошок для інгалятора (англ. dry powder for inhalation) з тобраміцином.

Рекомендація 1.6.40

Тобраміцин у порошок для інгаляцій рекомендується як варіант у керівництві NICE для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої Pseudomonas aeruginosa, у людей з муковісцидозом, лише якщо небулайзерний тобраміцин вважається відповідним лікуванням, тобто коли колістин протипоказаний, не переноситься або не дав адекватної клінічної відповіді.

2. Рекомендації Європейського конгресу з муковісцидозу щодо найкращої практики: перегляд 2018 року. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision²².

Якщо ерадикаційна терапія не дала результатів, діагностується хронічна інфекція та розпочинається довготривала інгаляційна антибіотикотерапія. Згідно з рекомендаціями США, пацієнтам старше 6 років із хронічною Pseudomonas aeruginosa рекомендується проводити інгаляції тобраміцином через місяць, незалежно від тяжкості захворювання легень, та продовжувати її необмежено довго. Хоча досліджень для дітей віком до 6 років бракує, у цій віковій групі також рекомендується лікування еквівалентними дозами. Ліцензована схема лікування становить 300 мг двічі на день протягом 28 днів, чергуючись з 28-денною перервою на

²¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506920/>

лікування. Було показано, що інгаляція сухого порошку тобраміцину (TOBI Podhaler™) має еквівалентну ефективність. Як європейські, так і американські рекомендації рекомендують інгаляцію азтреонаму лізину як альтернативу. Колістин (2 МО двічі на день) широко використовується в Європі, а тепер також доступний у вигляді сухого порошку. Спеціаліст-фізіотерапевт повинен консультувати щодо часу застосування інгаляційних препаратів та відповідних методів інгаляції.

Уповноваженим органом проаналізовано публікацію **Burgel P, Southern K, Addy C. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. Journal of Cystic Fibrosis, 2024; 23, 187-202²³**, яка є третьою із серії чотирьох публікацій, що оновлюють стандарти надання медичної допомоги пацієнтам з муковісцидозом, підготовлених European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Після встановлення хронічної інфекції *Pseudomonas aeruginosa* європейські та американські настанови рекомендують лікування із застосуванням довготривалої інгаляційної терапії антибіотиками, активними проти *Pseudomonas aeruginosa*. Обидва керівництва рекомендують інгаляційний тобраміцин як терапію першої лінії, що застосовується циклами 28 днів лікування/28 днів перерви, а азтреонам лізин – як рекомендовану альтернативу. Європейські рекомендації також рекомендують інгаляційний колістин як додаткову альтернативу інгаляційному тобраміцину.

3. Клінічні рекомендації: Догляд за дітьми з муковісцидозом. Королівська лікарня Бромптон, Велика Британія. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2023²⁴.

Лікування хронічної інфекції Pseudomonas aeruginosa:

- першою лінією терапії при хронічній легеневої інфекції є тривале застосування інгаляційного колістину;

- для дітей із хронічною персистенцією *Pseudomonas aeruginosa*, що супроводжується вираженими респіраторними симптомами та зниженням функції легень, слід розглянути можливість чергування небулайзерів тобраміцину та колістину. Тобраміцин треба розглянути, якщо, незважаючи на продовження терапії і добру прихильність до лікування, функція легень продовжує знижуватись або є потреба в більш ніж одному курсі внутрішньовенного антибіотику впродовж попереднього року;

- рекомендований поетапний підхід. Колістин залишається першою лінією терапії, а чергування тобраміцину з колістином залишається другою лінією лікування. Азтреонам є третьою лінією, що чергується з колістином;

- азтреонам може бути розглянутий, якщо все ще спостерігається прогресуюча втрата функції легень (визначається як зниження ОФВ1 на >2 % на рік у відсотках від прогнозованого) або є постійна потреба у внутрішньовенній терапії при загостреннях, тобто >2 на рік, незважаючи на терапію за схемою чергування тобраміцину та колістину;

- колістин можна призначати по чергові з тобраміцином залежно від клінічної відповіді на попередні лікарські засоби.

Уповноваженим органом проаналізовано також **Іспанський консенсус щодо профілактики та лікування бронхіальних інфекцій, спричинених Pseudomonas aeruginosa, у пацієнтів із муковісцидозом. Spanish Consensus on the Prevention and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Bronchial Infections in Cystic Fibrosis Patients, 2015**, де зазначено, що у дослідженні, що порівнювало небулізований тобраміцин та небулізований колістин, більшість пацієнтів раніше уже отримували колістин. В обох групах спостерігалось значне зниження кількості колоній *Pseudomonas aeruginosa*, однак лише у групі тобраміцину було продемонстровано статистично значуще покращення функції легень. Станом на дату розробки консенсусу доступні декілька терапевтичних опцій для лікування хронічної бронхолегеневої інфекції, включаючи безперервне застосування інгаляційного колістину або 28-денні цикли

²³ [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(24\)00005-5/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(24)00005-5/fulltext)

²⁴ https://www.rbht.nhs.uk/sites/default/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202023/CF%20guideline%202023%20FINAL_081223.pdf

терапії тобраміцином чи азтреонамом. Оскільки більшість переваг, досягнутих під час лікування, не зберігаються у періоди без терапії, були розроблені альтернативні режими, зокрема безперервне інгаляційне застосування антибіотиків, почергові або ротаційні схеми, а також скорочені цикли (наприклад, 14-денні цикли «on/off») (рівень доказовості III-A).

Отже, за результатом аналізу Клінічного протоколу “Муковісцидоз” встановлено, що інгаляційна антибактеріальна терапія є частиною стандартної допомоги для лікування пацієнтів з муковісцидозом та хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, що скорочує легеневі загострення, покращує функцію легень і полегшує респіраторні симптоми. Якщо пацієнт з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa* є клінічно здоровим, рекомендовано застосування інгаляцій колістину двічі на день. При погіршенні стану дитини рекомендовано проводити чергування інгаляцій тобраміцину та колістину. Хоча Клінічний протокол “Муковісцидоз” застарілий та потребує оновлення, відповідно до найновіших актуальних міжнародних рекомендацій королівської лікарні Бромптон, 2023 для лікування пацієнтів з хронічною інфекцією, що спричинена *Pseudomonas aeruginosa*, при погіршенні стану пацієнта рекомендовано також чергування тобраміцину з колістином.

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

Ефективність витрат тобраміцину в досє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування тобраміцину. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу “витрати-ефективність” обґрунтовується статистично значущою різницею в зміні ОФВ₁ від вихідного рівня при застосуванні тобраміцину порівняно із колістином у хворих на муковісцидоз, ускладнений хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу “витрати-користь” як окремого виду аналізу “витрати-ефективність” обґрунтований визначеними в літературі, в тому числі за результатами клінічних досліджень, показниками корисності в станах здоров'я відповідно до різних рівнів функції легень (ОФВ₁) і показників зниженої якості життя при легневих загостреннях, частота виникнення яких також залежить від ОФВ₁.

Враховуючи наявність результатів клінічної ефективності для вікових підгруп в дослідженні (публікація *Hodson et al., 2002*²⁵), заявником було проведено аналіз ефективності витрат для трьох підгруп пацієнтів: діти (6-12 років), підлітки (13-17 років), дорослі (старше 18 років).

Фармакоеконічні розрахунки методом “витрати-ефективність” та “витрати-користь” базуються на моделі Маркова з циклами тривалістю 28 днів та позитивним часовим горизонтом тривалістю 90 років для дітей, 83 – для підлітків та 78 – для дорослих до досягнення 95 років. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Структура моделі фармакоеконічного аналізу передбачає 5 станів: “ОФВ₁ ≥70–99 %”, “ОФВ₁ 40–69 %”, “ОФВ₁ <40 %”, “після трансплантації легень” та “смерть”. Всі пацієнти в межах моделі починають рух з одного зі станів, які характеризуються рівнем ОФВ₁: «ОФВ₁ ≥70–99 %», «ОФВ₁ 40–69 %» та «ОФВ₁ <40 %». Первинний розподіл пацієнтів на початку входження в модель був визначений на основі даних про розподіл пацієнтів за рівнем ОФВ₁ для України з Реєстру ECFS²⁶. В кожному із циклів моделі пацієнти можуть залишитись в їхньому поточному стані за рівнем ОФВ₁, перейти у стан з вищим рівнем ОФВ₁, з нижчим рівнем ОФВ₁ або померти.

²⁵ Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J. 2002 Sep; 20(3): 658–64.

²⁶ <https://pr.ecfs.eu/annual-reports/>

Пацієнти з дуже низьким рівнем ОФВ₁ (<40 %) можуть зазнати трансплантації легень і в подальшому не отримувати інгаляційної терапії із застосуванням тобраміцину або колістину для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*. Ймовірність проведення трансплантації легень в моделі враховувала фактичні потужності української системи охорони здоров'я у сфері трансплантології, яка становить 0% відповідно до даних Реєстру ECFS.

Звертаємо увагу, що за даними заявника фактична ймовірність трансплантації легень пацієнтам із муковісцидозом становить 0% в Україні і, відповідно, в моделі не врахована ймовірність трансплантації легень та її вартість. Також фахівцями спеціалізованої державної установи “Український центр трансплант-координації” зазначено, що за наявними даними Єдиної державної інформаційної системи трансплантації органів та тканин серед реципієнтів, яким проведено трансплантації легень та комплексу серце-легені у період з 01 січня 2021 року по 20 листопада 2025, відсутні реципієнти з діагнозом «Муковісцидоз», незалежно від їх віку. Враховуючи все вищезазначене, в реальній клінічній практиці в Україні пацієнтам з муковісцидозом не проводять трансплантацію легень, тому у висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій не враховано трансплантацію легень, крім аналізу чутливості, та не представлено припущення, пов'язані з трансплантацією.

У кожному зі станів здоров'я, яке характеризується рівнем ОФВ₁, пацієнт може зазнати помірного або важкого легеневого загострення. Важке загострення є небезпечним для життя пацієнта, тому його необхідно лікувати в умовах стаціонару.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоеконічного аналізу тобраміцину із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: тобраміцин. Компаратор: колістин. Модель Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: пацієнти з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Позитивний часовий горизонт моделювання становить 90 років для дітей, 83 – для підлітків та 78 – для дорослих. Заявник зазначає, що початок лікування в кожній із вікових когорт відбувається у найнижчому значенні вікового діапазону, таким чином модель дозволяє уникнути завищення економічної ефективності тобраміцину, оскільки охоплює витрати на лікування в найдовшому можливому періоді. Тому початковий вік для дітей становить 6 років, для підлітків – 13 років, для дорослих – 18 років. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: для перших 4 тижнів моделювання заявником були використані дані щодо ефективності з публікації <i>Hodson et al, 2002</i> , при цьому тривалість моделювання відповідає

		<p>тривалості спостереження в дослідженні. Для наступних 5 місяців моделювання заявником були використані дані з публікації <i>Adeboyeke et al, 2006</i>²⁷, що також відповідає тривалості застосування тобраміцину чи колістину після періоду вимивання в дослідженні. В подальшому при моделюванні легенева функція пацієнтів знижується зі швидкістю, визначеною за результатами дослідження натурального перебігу хвороби <i>Earnest et al, 2020</i>²⁸. Заявник зазначає, що таким чином в умовах відсутності довготривалих спостережень за пацієнтами в межах досліджень ефективність технологій в моделі не буде переоцінюватися. Дані щодо безпеки: публікація <i>Hodson et al, 2002</i>. Дані щодо корисності: публікації <i>Panguluri S. et al., 2017</i>²⁹ та <i>Tappenden P. et al., 2014</i>³⁰. За результатами економічної оцінки у межах позитивного часового горизонту, враховуючи дисконтування, було отримано результат:</p> <table border="1" data-bbox="555 779 1501 1160"> <thead> <tr> <th></th> <th>Тобраміцин</th> <th>Колістин</th> <th>Різниця</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Результати методу “витрати-ефективність”, LYG</td> </tr> <tr> <td>Діти</td> <td>15,33</td> <td>9,54</td> <td>5,79</td> </tr> <tr> <td>Підлітки</td> <td>14,49</td> <td>10,30</td> <td>4,19</td> </tr> <tr> <td>Дорослі</td> <td>12,01</td> <td>10,09</td> <td>1,92</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Результати методу “витрати-користь”, QALY</td> </tr> <tr> <td>Діти</td> <td>12,54</td> <td>7,48</td> <td>5,06</td> </tr> <tr> <td>Підлітки</td> <td>11,71</td> <td>8,03</td> <td>3,68</td> </tr> <tr> <td>Дорослі</td> <td>9,37</td> <td>7,70</td> <td>1,67</td> </tr> </tbody> </table>		Тобраміцин	Колістин	Різниця	Результати методу “витрати-ефективність”, LYG				Діти	15,33	9,54	5,79	Підлітки	14,49	10,30	4,19	Дорослі	12,01	10,09	1,92	Результати методу “витрати-користь”, QALY				Діти	12,54	7,48	5,06	Підлітки	11,71	8,03	3,68	Дорослі	9,37	7,70	1,67
	Тобраміцин	Колістин	Різниця																																			
Результати методу “витрати-ефективність”, LYG																																						
Діти	15,33	9,54	5,79																																			
Підлітки	14,49	10,30	4,19																																			
Дорослі	12,01	10,09	1,92																																			
Результати методу “витрати-користь”, QALY																																						
Діти	12,54	7,48	5,06																																			
Підлітки	11,71	8,03	3,68																																			
Дорослі	9,37	7,70	1,67																																			
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на курс терапії лікарськими засобами; ● витрати на діагностичні процедури, які супроводжують призначення і моніторинг терапії; ● витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; ● витрати на лікування важкого легеневого загострення, що призводить до госпіталізації (в межах змодельованого аналізу). <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Заявлена цінова пропозиція заявника на лікарський засіб тобраміцин (ТН БРАМІТОБ), розчин для інгаляцій, 300 мг/4 мл по 4 мл в ампулі, №56 становить 58 767,89 грн, що відповідає задекларованій ціні в Національному каталозі (наказ від 17.10.2025 № 1588). З урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 8 % та ПДВ 7 % ціна тобраміцину становить 67 912,17 грн.</p>																																				

²⁷ Adeboyeke D., Scott S., Hodson M.E. et al. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006 Dec; 5 (4): 261–3.

²⁸ Earnest A., Salimi F., Wainwright C.E. et al. Lung function over the life course of paediatric and adult patients with cystic fibrosis from a large multi-centre registry. *Sci Rep* 10, 17421 (2020)

²⁹ Panguluri S., Gunda P., Debonnett L., Hamed K. Economic Evaluation of Tobramycin Inhalation Powder for the Treatment of Chronic Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Drug Investig.* 2017 Aug; 37 (8): 795–805. doi: 10.1007/s40261-017-0537-9.

³⁰ Tappenden P., Harnan S., Uttley L. Et al. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics.* 2014 Feb; 32 (2): 159–72. doi: 10.1007/s40273-013-0122-x.

		<p>Ціна на колістин, порошок для розчину для ін'єкцій, інфузій або інгаляцій, 2 млн МО у флаконі № 1 (КОЛОМЩИН ІН'ЄКЦІЯ), була визначена на основі укладеного договору про закупівлю колістиметату натрію ДП «Медичні закупівлі України» з електронної платформи публічних закупівель Prozorro станом на 22.04.2025 рік та становить 180 грн за флакон. З урахуванням ПДВ 7 % ціна колістину становить 192,60 грн за флакон.</p> <p>Витрати на цикл (28 днів) застосування тобраміцину становлять 67 912,17 грн, а на колістин – 10 785,60 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання у межах позитивного часового горизонту, враховуючи дисконтування:</p> <table border="1" data-bbox="555 633 1506 943"> <thead> <tr> <th data-bbox="555 633 794 835"></th> <th data-bbox="794 633 1034 835">Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (тобраміцин), грн</th> <th data-bbox="1034 633 1273 835">Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (колістин), грн</th> <th data-bbox="1273 633 1506 835">Різниця витрат, грн</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="555 835 794 875">Діти</td> <td data-bbox="794 835 1034 875">7 200 101,45</td> <td data-bbox="1034 835 1273 875">1 603 214,99</td> <td data-bbox="1273 835 1506 875">5 596 886,46</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 875 794 916">Підлітки</td> <td data-bbox="794 875 1034 916">6 812 891,76</td> <td data-bbox="1034 875 1273 916">1 732 784,74</td> <td data-bbox="1273 875 1506 916">5 080 107,02</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 916 794 943">Дорослі</td> <td data-bbox="794 916 1034 943">5 672 675,22</td> <td data-bbox="1034 916 1273 943">1 708 606,45</td> <td data-bbox="1273 916 1506 943">3 964 068,77</td> </tr> </tbody> </table>		Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (тобраміцин), грн	Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (колістин), грн	Різниця витрат, грн	Діти	7 200 101,45	1 603 214,99	5 596 886,46	Підлітки	6 812 891,76	1 732 784,74	5 080 107,02	Дорослі	5 672 675,22	1 708 606,45	3 964 068,77
	Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (тобраміцин), грн	Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (колістин), грн	Різниця витрат, грн															
Діти	7 200 101,45	1 603 214,99	5 596 886,46															
Підлітки	6 812 891,76	1 732 784,74	5 080 107,02															
Дорослі	5 672 675,22	1 708 606,45	3 964 068,77															
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER) для когорти дітей:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 966 661,68 грн/LYG, ● 1 106 126,39 грн/QALY. <p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER) для когорти підлітків:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1 212 294,09 грн/LYG, ● 1 381 031,11 грн/QALY. <p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER) для когорти дорослих:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2 063 978,72 грн/LYG, ● 2 374 638,84 грн/QALY. 																
		<p>Аналіз чутливості</p> <p>Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 20%, зміною на +/- 5 років горизонту моделювання та зміною показників корисності у межах показника стандартного відхилення для базового значення. Параметрами, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник витрат ICER, є ціна тобраміцину, показники корисності та ціна колістину. При цьому ICER коливається у межах від 837 058,39 грн/QALY до 1 375 194,39 грн/QALY для підгрупи дітей, у межах від 1 031 225,23 грн/QALY до 1 730 837,00 грн/QALY для підгрупи підлітків та у межах від 1 735 010,93 грн/QALY до 3 014 266,75 грн/QALY для підгрупи дорослих.</p> <p>За висновком заявника, проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоеконімічної моделі до зміни вхідних ключових параметрів. Технологія тобраміцину для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, залишається більш витратною та одночасно більш ефективною за показником</p>																

		<p>QALY порівняно із колістином. Додатково зазначаємо, що при збільшенні відсотку ймовірності трансплантації легень у пацієнтів із муковісцидозом в Україні з 0% до 5% значення інкрементального показника ефективності витрат ICER зменшується до 1 085 687,11 грн/QALY для підгрупи дітей, 1 356 279,41 грн/QALY для підгрупи підлітків та 2 334 053,56 грн/QALY для підгрупи дорослих, таким чином ймовірність проведення трансплантації легень незначно впливає на результати аналізу ефективності витрат.</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оскільки побічні реакції, представлені в публікації <i>Hodson et al, 2002</i>, не відносились до серйозних, у розрахунках було зроблено припущення, що лікування побічних реакцій відбувається в амбулаторних умовах. 2. Впродовж 1 циклу принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в 1 пацієнта. 3. Інша терапія, яку отримують пацієнти із муковісцидозом, є ідентичною в групах лікування незалежно від схем інгаляційної антибіотикотерапії. 4. Оскільки лікування легневих загострень помірного ступеня, які лікують амбулаторно, потребує застосування антибіотикотерапії, яка не забезпечується коштами державного бюджету в межах програми “Доступні ліки”, тобто не відповідає перспективі державного бюджету, в фармакоекономічному аналізі була врахована лише вартість важких легневих загострень, які потребують стаціонарного лікування. <p>Обмеження проведеного аналізу:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Офіційних статистичних даних щодо вікового розподілу та кількості хворих на муковісцидоз, в тому числі з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, в Україні немає. 2. Пряме порівняльне дослідження тобраміцину та колістину (публікації <i>Hodson, 2002</i> та <i>Adeboyeke, 2006</i>) не звітує про якість життя пацієнтів, тому показники корисності у визначених станах моделі були визначені з інших опублікованих досліджень, присвячених оцінці якості життя пацієнтів із муковісцидозом, але це є загальним обмеженням в економічних оцінках для України, враховуючи відсутність національних тарифних наборів/таблиць для України. 3. Вітчизняні протоколи та настанови з лікування муковісцидозу не оновлюються кілька років і не відображають сучасних актуальних рекомендацій з лікування муковісцидозу в світі. <p>Хоча Клінічний протокол “Муковісцидоз” є застарілим та потребує оновлення, лікування пацієнтів з муковісцидозом з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, відповідає актуальним міжнародним рекомендаціям. Тому оскільки цільовою популяцією є саме пацієнти з</p>

		<i>муковісцидозом з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, зазначене обмеження не має суттєвого впливу на результати фармакоеконічного аналізу.</i>
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування тобраміцину для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, порівняно із колістином забезпечує додаткові 5,79 LYG та 5,06 QALY для підгрупи дітей, 4,19 LYG та 3,68 QALY для підгрупи підлітків, 1,92 LYG та 1,67 QALY для підгрупи дорослих. Сукупні витрати на застосування тобраміцину є більшими за сукупні витрати на колістин на 5 596 886,46 грн для підгрупи дітей, на 5 080 107,02 грн для підгрупи підлітків та на 3 964 068,77 грн для підгрупи дорослих.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні тобраміцину для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, порівняно із застосуванням колістину становить 966 661,68 грн/LYG та 1 106 126,39 грн/QALY для підгрупи дітей, 1 212 294,09 грн/LYG та 1 381 031,11 грн/QALY для підгрупи підлітків, 2 063 978,72 грн/LYG та 2 374 638,84 грн/QALY для підгрупи дорослих.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³¹.

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

Як було зазначено у підпункті 2 пункту 3, надані джерела даних клінічної ефективності через обмежену методологічну якість знижують надійність даних та ускладнюють коректну інтерпретацію отриманих результатів у клінічному аналізі. Крім того, за результатами додаткового аналізу даних Кокранівського систематичного огляду (Smith et al., 2022) не виявлено статистично значущих відмінностей між колістином та тобраміцином щодо впливу на функцію легень у пацієнтів з муковісцидозом при періоді спостереження 24 тижні. Однак попереднє лікування пацієнтів тобраміцином обмежує можливість екстраполювати отримані результати на популяцію пацієнтів в Україні. Тому використання клінічних даних з публікації низької методологічної якості у фармакоеконічному аналізі, а також наявність клінічних даних, що не підтверджують статистично значущу різницю в ефективності тобраміцину порівняно з колістином, створює значну невизначеність щодо результатів моделювання. Таким чином неможливо достовірно підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо результатів аналізу ефективності витрат, а результати моделювання, надані заявником, не можуть бути достовірно інтерпретовані.

*Отже, з огляду на наявність суперечливих даних щодо доданих клінічних переваг тобраміцину порівняно із колістином для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, вартість циклу (28 днів) лікування тобраміцином, на думку уповноваженого органу, не повинна значно перевищувати вартість циклу (28 днів) лікування колістином.*

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування тобраміцину порівняно із застосуванням колістину на підставі змодельованих недисконтованих прямих

³¹<https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

медицини витрат для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*.

Заявником було побудовано сценарій повного переходу цільової когорти пацієнтів до застосування тобраміцину. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, коливається у межах від 146 пацієнтів у 2026 році до 185 пацієнтів у 2030 році.

Аналіз впливу на бюджет був проведений заявником з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховує когортне розподілення пацієнтів впродовж курсу лікування тобраміцином та колістином. Заявник зазначає, що змодельований аналіз дозволяє врахувати кількість пацієнтів (у трьох вікових групах залежно від початку лікування), які на початку гіпотетичного року почнуть отримувати тобраміцин або колістин, а до закінчення першого року лікування із визначеною ймовірністю залишаться в поточному стані з визначеним рівнем ОФВ₁, перейдуть в один зі станів з вищим або нижчим рівнем ОФВ₁, перейдуть до стану “після трансплантації” або помруть.

Заявник зауважує, що врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічну кількість живих та померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку. Крім того, з огляду на результати моделювання, в аналізі впливу на бюджет можна врахувати різну кількість пацієнтів для альтернативних медичних технологій, які за результатами клінічного аналізу характеризуються різними показниками виживаності.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa* за даними заявника

	Рік				
	2026	2027	2028	2029	2030
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ, з них:	146	156	166	175	185
- діти	28	30	32	33	35
- підлітки	58	61	64	68	71
- дорослі	60	65	70	74	79
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують колістин	146	156	166	175	185
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати тобраміцин	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість	0	0	0	0	0

пацієнтів, які використовують колістин					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати тобраміцин	146	156	166	175	185
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без тобраміцину	23 757 095,70	24 266 009,40	24 507 396,08	24 410 169,87	24 374 591,16
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з тобраміцином	71 625 111,85	64 075 011,81	74 456 090,93	67 374 864,74	77 498 303,26
• з них витрати на тобраміцин	67 875 744,19	60 243 428,19	70 570 520,00	63 436 091,67	73 462 249,93
Додатковий вплив на бюджет, грн	47 868 016,16	39 809 002,41	49 948 694,85	42 964 694,87	53 123 712,11

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, за сценарієм повного переходу пацієнтів на тобраміцин встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від 47 868 016,16 грн до 53 123 712,11 грн залежно від року аналізу.

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 сценарії повного переходу пацієнтів на застосування тобраміцину вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн).

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоеконімічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. В аналізі впливу на показники бюджету заявником було представлено сценарій повного переходу пацієнтів із застосування колістину на застосування тобраміцину. Проте варто зауважити, що наданий заявником сценарій повного заміщення є змодельованим та не відповідає реальній клінічній практиці, оскільки відповідно до Клінічного протоколу “Муковісцидоз” та опитування клінічних фахівців тобраміцин та колістин застосовують по чергово. Таким чином, розглядати повне заміщення одного препарату іншим в аналізі впливу на бюджет є методологічно некоректним. При по черговому застосуванні лікарських засобів додатковий вплив на бюджет буде відрізнятися від представленого заявником.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє представлено для орієнтовної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може відрізнятися і, відповідно, додатковий вплив на бюджет тобраміцину теж може відрізнятися.

3. З огляду на використання клінічних даних з публікації низької методологічної якості, а також наявність клінічних даних, що не підтверджують статистично значущу різницю в ефективності тобраміцину порівняно з колістином, неможливо достовірно

підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо ступеня додаткових витрат на заявлену медичну технологію порівняно зі колістином за результатами аналізу впливу на бюджет в Україні.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування тобраміцину для лікування дорослих пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, призводить до додаткових витрат порівняно із колістином, проте оскільки заявником було використано змодельовані витрати з моделі Маркова, які мають значний ступінь невизначеності, а також те, що заявником розглядався сценарій повного витіснення колістину, що не відповідає реальній клінічній практиці, додатковий вплив на бюджет тобраміцину також може відрізнятись від розрахованого заявником.

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

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

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності тобраміцину в порівнянні із колістином у пацієнтів з муковісцидозом віком ≥ 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa* представлена за даними дослідження, що описане в 2 публікаціях (*Hodson et al., 2002* та *Adeboyeke et al., 2006*), згідно з якими застосування тобраміцину (публікація *Hodson et al., 2002*) протягом 4 тижнів може свідчити про покращення функції легень, зокрема щодо зміни ОФВ₁ в ІТТ-популяції ($p=0,008$). За результатом спостереження протягом 5 місяців (публікація *Adeboyeke et al., 2006*) у пацієнтів, які після періоду вимивання почали отримувати тобраміцин (після попереднього застосування колістину), функція легень покращувалася зі збільшенням ОФВ₁ на 0,35 %, тоді як у пацієнтів, які після тобраміцину почали отримували колістин, спостерігалось поступове погіршення функції легень зі зниженням ОФВ₁ на 0,88 % ($p=0,0002$).

Водночас слід враховувати, що дослідження *Hodson et al., 2002* має методологічні обмеження (невелика вибірка, відкритий дизайн, відсутність опису методу рандомізації), що ускладнює можливість зробити однозначний висновок щодо переваг інгаляційного тобраміцину над інгаляційним колістином. Крім того, у дослідженні *Hodson et al. 2002* значна частка пацієнтів (близько 82%) до включення вже отримувала інгаляційний колістин, що могло вплинути на результати у групі колістину через попереднє лікування та ймовірний розвиток резистентності.

Щодо порівняльної безпеки то за даними дослідження *Hodson et al., 2002* встановлено, що загалом профіль безпеки тобраміцину був прийнятним. Найбільш поширеними побічними реакціями у групі тобраміцину був фарингіт, а у групі колістину – посилення кашлю.

Результати проведеного заявником фармакоеконічного аналізу мають значний ступінь невизначеності, що зумовлено використанням клінічних даних із публікацій низької методологічної якості (*Hodson et al., 2002; Adeboyeke et al., 2006*), що обмежує можливість їх достовірної інтерпретації та використання як надійної основи для фармакоеконічного аналізу. Крім того, наявні дані Кокранівського систематичного огляду (*Smith et al., 2022*) не підтверджують клінічної переваги щодо ефективності тобраміцину порівняно з колістином при застосуванні протягом 24 тижнів, у зв'язку з чим неможливо достовірно підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо результатів аналізу ефективності витрат.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі має орієнтовний характер з огляду на відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості дорослих пацієнтів та дітей віком від 6 років із муковісцидозом, які мають хронічну легеневу інфекцію, спричинену *Pseudomonas aeruginosa*, у зв'язку з чим фактична кількість

пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб, може відрізнятись від розрахованої заявником.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, встановлено, що застосування тобраміцину є більш витратним порівняно із застосуванням колістину. Проте оскільки заявником було використано змодельовані витрати з моделі Маркова, які мають значний ступінь невизначеності, а також те, що заявником розглядався сценарій повного витіснення колістину, що не відповідає реальній клінічній практиці, додатковий вплив на бюджет тобраміцину також може відрізнятись від розрахованого заявником.

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 медичних технологій для лікарського засобу тобраміцин щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків лікарських засобів (номенклатур, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів за показанням для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, у хворих на муковісцидоз.

За результатом рандомізованого клінічного дослідження (*Hodson et al., 2002, Adeboye et al., 2006*) метою якого було оцінити ефективність і безпеку небулізованого тобраміцину та небулізованого колістину у пацієнтів із муковісцидозом, для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, тобраміцин продемонстрував перевагу щодо зміни ОФВ₁ через 4 тижні в ІТТ-популяції ($p=0,008$). За результатом спостереження протягом 5 місяців (публікація *Adeboye et al., 2006*) у пацієнтів, які після періоду вимивання почали отримувати тобраміцин (після попереднього застосування колістину), функція легень покращувалася зі збільшенням ОФВ₁ на 0,35 %, тоді як у пацієнтів, які після тобраміцину почали отримувати колістин, спостерігалося поступове погіршення функції легень зі зниженням ОФВ₁ на 0,88 %. Різниця в щомісячних ефектах лікування двома антибіотиками була статистично значущою ($p=0,0002$). Інтерпретація отриманих результатів обмежується низькою методологічною якістю дослідження, а більшість пацієнтів до включення у дослідження вже отримували інгаляційний колістин, що могло вплинути на отриманий показник ОФВ₁ в групі колістину, ймовірно через розвиток резистентності. Проте слід зазначити, що в Україні колістин широко використовується для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, у пацієнтів із муковісцидозом, тому популяцію в дослідженні *Hodson et al., 2002* можна розглядати як релевантну для України.

Таким чином, результати, надані заявником на основі дослідження, описаного у публікаціях *Hodson et al., 2002 та Adeboye et al., 2006*, свідчать про переваги заявленого лікарського засобу. Водночас за результатами додатково проаналізованого уповноваженим органом Кокранівського систематичного огляду (*Smith et al., 2022*) не було виявлено статистично значущих відмінностей

між колістином та тобраміцином у пацієнтів із муковісцидозом щодо зміни ОФВ₁, а також щодо частоти легневих загострень. Однак можливість прямої екстраполяції отриманих результатів на популяцію пацієнтів в Україні є обмеженою з огляду на те, що пацієнти до рандомізації отримували попереднє лікування тобраміцином, що наразі не відповідає поточній клінічній практиці за кошти державного бюджету.

Незважаючи на наявні обмеження доказової бази, що була подана заявником, тобраміцин рекомендований міжнародними клінічними настановами, включений до Клінічного протоколу “Муковісцидоз” та широко застосовується у світі для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, у хворих на муковісцидоз. Водночас сучасні рекомендації звертають увагу на доцільності чергування інгаляційного тобраміцину з інгаляційним колістином для зниження ризику резистентності та підтримання довгострокової ефективності терапії у пацієнтів з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*.

За результатом аналізу безпеки (публікація *Hodson et al., 2002*) встановлено, що найбільш поширеною побічною реакцією при застосуванні тобраміцину був фарингіт, а при застосуванні колістину - посилення кашлю. При опитуванні клінічних фахівців закладів охорони здоров'я встановлено, що при довготривалому застосуванні тобраміцину може спостерігатись посилення кашлю, дисфонія, підвищення печінкових проб, ототоксичність та нефротоксичність.

Результати проведеного заявником фармакоекономічного аналізу мають значний ступінь невизначеності, що зумовлено використанням клінічних даних із публікацій низької методологічної якості (*Hodson et al., 2002; Adeboyeke et al., 2006*), що обмежує можливість їх достовірної інтерпретації та використання як надійної основи для фармакоекономічного аналізу. Крім того, наявні дані Кокранівського систематичного огляду (*Smith et al., 2022*) не підтверджують клінічної переваги ефективності тобраміцину порівняно з колістином при застосуванні протягом 24 тижнів, у зв'язку з чим неможливо достовірно підтвердити чи спростувати висновки заявника щодо результатів аналізу ефективності витрат. З огляду на наявність суперечливих даних щодо доданих клінічних переваг тобраміцину порівняно із колістином для лікування пацієнтів з муковісцидозом віком від 6 років з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, вартість циклу (28 днів) лікування тобраміцином, на думку уповноваженого органу, не повинна значно перевищувати вартість циклу (28 днів) лікування колістином.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, встановлено, що застосування тобраміцину є більш витратним порівняно із застосуванням колістину. Проте оскільки заявником було використано змодельовані витрати з моделі Маркова, які мають значний ступінь невизначеності, а також те, що заявником розглядався сценарій повного витіснення колістину, що не відповідає реальній клінічній практиці, додатковий вплив на бюджет тобраміцину також може відрізнятись від розрахованого заявником.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення тобраміцину 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 за напрямом «Закупівля медикаментів для громадян, хворих на муковісцидоз» встановлено:

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

За результатами дослідження *Hodson et al., 2002*, у якому оцінювали ефективність та безпеку небулізованого тобраміцину порівняно з небулізованим колістином у пацієнтів із муковісцидозом і хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*, спостерігалось покращення функції легень (щодо зміни ОФВ₁) при застосуванні тобраміцину в ІТТ-популяції ($p=0,008$). За результатами 5-місячного спостереження (*Adeboyeke et al., 2006*), у пацієнтів, які після застосування колістину перейшли на тобраміцин, спостерігалось покращення функції легень (збільшення ОФВ₁ на 0,35 %), тоді як у пацієнтів, які після тобраміцину перейшли

на колістин, відзначалося зниження ОФВ₁ на 0,88 % ($p=0,0002$). Достовірність отриманих результатів обмежується короткою тривалістю спостереження та методологічними обмеженнями дослідження. Водночас важливо враховувати, що більшість учасників до включення в дослідження вже отримували інгаляційний колістин, що є наближеним до сучасної практики лікування в Україні.

Натомість у Кокранівському систематичному огляді (*Smith et al., 2022*) щодо функції легень, частоти легневих загострень та показників виживаності суттєвих відмінностей через 24 тижні між інгаляційним тобраміцином і колістином не встановлено. Разом з тим, попереднє лікування тобраміцином у включеному дослідженні ускладнює перенесення цих результатів на українську клінічну практику.

Обидва інгаляційні лікарські засоби (тобраміцин та колістин) рекомендовані міжнародними клінічними настановами, Клінічним протоколом “Муковісцидоз” у почергових схемах для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у пацієнтів із муковісцидозом та широко застосовуються в світі.

Безпечність

За результатом оцінки профілю безпеки (дослідження *Hodson et al., 2002*) суттєвих відмінностей між небулізованим тобраміцином та колістином щодо профілю безпеки не виявлено. За період спостереження 4 тижні, частота небажаних явищ, у тому числі з боку респіраторної системи та серйозних небажаних явищ, була загалом співставною між групами лікування, що свідчить про подібний профіль безпеки обох лікарських засобів. Найчастішою побічною реакцією у групі тобраміцину був фарингіт, тоді як у групі колістину переважало посилення кашлю. За результатами опитування клінічних спеціалістів відзначено, що при тривалому застосуванні тобраміцину можливі такі небажані явища, як посилення кашлю, дисфонія, підвищення рівня печінкових ферментів, а також прояви ототоксичності та нефротоксичності.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат

Результати поданого заявником фармакоекономічного аналізу характеризуються значною невизначеністю через використання клінічних даних низької методологічної якості (*Hodson et al., 2002; Adeboyeke et al., 2006*). Водночас дані Кокранівського систематичного огляду (*Smith et al., 2022*) не підтверджують клінічну перевагу тобраміцину над колістином при застосуванні протягом 24 тижнів, що також обмежує надійність результатів аналізу ефективності витрат, проведеного заявником.

Результати аналізу впливу на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет

За результатами аналізу впливу на бюджет, проведеного заявником, застосування тобраміцину супроводжується вищими витратами порівняно з колістином. Однак додатковий вплив на бюджет може відрізнитись від представленого заявником через використання змодельованих витрат із моделі Маркова, які мають значний ступінь невизначеності, та припущення про повне витіснення колістину, що не відповідає реальній клінічній практиці.

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

За розрахунками заявника кількість пацієнтів (дітей від 6 років та дорослих) хворих на муковісцидоз з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa* становить від 146 у 2026 році до 185 пацієнтів у 2030 році. Водночас, враховуючи відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості дорослих пацієнтів та дітей від 6 років з муковісцидозом, які мають хронічну легеневу інфекцію, спричинену *Pseudomonas aeruginosa*, кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб може відрізнитися від розрахованої заявником.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Наказом МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 "Про затвердження пріоритетних напрямів

розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки" визначено, що пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: орфанних захворювань.

Організаційні умови застосування тобраміцину не передбачають запровадження додаткових або специфічних заходів. Зокрема, його застосування не потребує додаткового спеціалізованого навчання персоналу закладів охорони здоров'я чи пацієнтів/їх законних представників, не зумовлює змін у підходах до діагностики, а також не вимагає обов'язкового супутнього призначення інших специфічних лікарських засобів. Водночас терапія повинна здійснюватися під наглядом лікаря, який має досвід ведення пацієнтів із муковісцидозом, із дотриманням вимог інструкції для медичного застосування, зокрема щодо безпеки та особливостей застосування препарату.

Враховуючи вищезазначене, орфанний статус захворювання, а також те, що відповідно до сучасних підходів до лікування хронічної інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у пацієнтів із муковісцидозом, тобраміцин та колістин мають застосовуватись у вигляді почергових схем антибактеріальної терапії з метою зменшення ризику розвитку антибіотикорезистентності та підтримання клінічної ефективності лікування, розширення доступу пацієнтів до тобраміцину є доцільним для забезпечення можливості чергування інгаляційних антибіотиків. Крім того, тобраміцин рекомендований міжнародними клінічними настановами та використовується в світі у рутинній практиці для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, у пацієнтів із муковісцидозом. Таким чином, рекомендовано включення лікарського засобу тобраміцин (розчин для інгаляцій 300 мг/4 мл) до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом "Закупівля медикаментів для громадян, хворих на муковісцидоз" з метою його застосування у складі почергової інгаляційної антибактеріальної терапії з колістином у пацієнтів із хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*. Враховуючи, що витрати на цикл (28 днів) лікування тобраміцином є майже у 6 разів більшими ніж на цикл лікування колістином, зниження закупівельної ціни тобраміцину є доцільним.

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

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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