



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

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____ На № _____ від _____

ВИСНОВОК

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
пегвісомант**

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 22.02.2023.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 22.02.2023 за даними Державного реєстру лікарських засобів (ДРЛЗ)¹:

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

РП UA/17108/01/01, термін дії з 30.11.2018 по 30.11.2023.

Виробник: Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія.

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

2) торговельна назва лікарського засобу:

СОМАВЕРТ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:
пегвісомант/pegvisomant

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

діюча речовина: pegvisomant;

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

¹<http://www.drlz.com.ua/>

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

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

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

5) форма випуску: ліофілізат та розчинник для розчину для ін'єкцій.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована навантажувальна доза препарату становить 80 мг підшкірно під наглядом лікаря. З наступного дня після введення навантажувальної дози пацієнт повинен отримувати підшкірні ін'єкції препарату по 10 мг щоденно.

Потім дозу титрують до нормалізації концентрації інсуліноподібного фактору росту (ІФР-1) у сироватці крові (концентрацію ІФР-1 у сироватці слід вимірювати кожні 4–6 тижнів).

Якщо концентрація ІФР-1 є підвищеною, слід збільшувати дозу препарату з кроком 5 мг кожні 4–6 тижнів. Якщо концентрація ІФР-1 нижча нормального діапазону, слід зменшувати дозу препарату з кроком 5 мг кожні 4–6 тижнів.

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

Таблиця 1. Спосіб застосування лікарського засобу пегвісомант (СОМАБЕРТ)

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

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні реєстраційне посвідчення UA/17108/01/01, термін дії з 30.11.2018 по 30.11.2023.

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

Механізм дії

Пегвісомант селективно зв'язується з рецепторами гормону росту (далі-СТГ) на поверхні клітини, де він блокує зв'язування ендogenous гормону росту і, таким чином, перешкоджає передачі сигналу гормону росту. Інгібування дії гормону росту призводить до зменшення сироваткової концентрації ІФР-1, а також інших сироваткових білків, чутливих до гормону росту, таких як вільний ІФР-1, кислотолабільна субодинаця ІФР-1 та білка зв'язування інсуліноподібного фактора росту типу 3.

Фармакотерапевтична група: Інші гормони передньої частки гіпофіза та їх аналоги. Пегвісомант. Код АТС Н01А Х01.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

Лікування акромегалії у пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня ІФР-1 в сироватці крові.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) проводилася в межах вищевказаного показання для підгрупи пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними.

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

Сомаверт показаний для лікування акромегалії в пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня ІФР-1 в сироватці крові.

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

За даними досьє пегвісомант застосовується при станах, визначених як пріоритетні Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України, а саме у разі акромегалії (код за МКХ-10 - E22.0). Нижче наведені вікові групи, у яких акромегалія зазначена як пріоритетний стан згідно рекомендацій Експертного комітету з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України (*Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати Версія 1.1. 2018*):

1. Люди віком від 15 до 49 років (Таблиця 6, рядок 82 - Ендокринні, метаболічні, імунні розлади та розлади системи крові);
2. Люди віком від 50 до 69 років (Таблиця 7, рядок 59 - Ендокринні, метаболічні, імунні розлади та розлади системи крові).

Акромегалія, при якій застосовується заявлений лікарський засіб, належить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань згідно наказу МОЗ України №778 від 27.10.2014 року².

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Акромегалія - це хронічне захворювання, спричинене надмірним виділенням СТГ секретуючою аденомою гіпофізу. У разі несвоєчасного лікування акромегалія асоціюється із підвищеною смертністю та коморбідністю. Зокрема у цих пацієнтів може розвиватися артеріальна гіпертензія, порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет 2 типу, аменорея, апное сну та інші захворювання. Згідно міжнародних даних, поширеність акромегалії складає 60 випадків на 1 мільйон населення, а захворюваність - 3-4 випадки на 1 мільйон населення на рік³. У досьє наведена екстраполяція міжнародних даних та надані наступні епідеміологічні показники акромегалії в Україні: поширеність - 2 495 випадків акромегалії станом на 01.01.2021, захворюваність - від 125 до 166 нових випадків акромегалії на рік.

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

Лікування акромегалії передбачає 4 основні цілі:

- біохімічний контроль захворювання, а саме нормалізація рівнів ІФР-1 до вікової та статевої норми;
- повне видалення пухлини або зменшення розміру та запобігання подальшому росту пухлини, яка спричиняє захворювання;

²<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14?fbclid=IwAR0kPHgQ3EQs4K5uHXSKou4L8vX9dFSRktdCtWzvcUWn2DmEuAcZLD2ZWOA#n14>

³ Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary. 1999 Jun;2(1):29-41. doi: 10.1023/a:1009965803750. PMID: 11081170.

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

- зняття або контроль клінічних симптомів захворювання, профілактика та лікування пов'язаних з акромегалією супутніх/коморбідних захворювань, зокрема гіпертензії та гіпертрофії серця, цукрового діабету та непереносимості глюкози, апное уві сні та остеопатії;
 - запобігання ранньої смертності.
- При цьому відмічаються наступні критерії біохімічної та клінічної ремісії акромегалії:
- повернення рівнів ІФР-1 до вікової та статевої норми;
 - досягнення випадкового рівня СТГ після тесту на толерантність до глюкози <1 мкг/л;
 - контроль клінічних симптомів та пов'язаних з акромегалією супутніх/коморбідних захворювань.

За даними досьє клінічний маршрут пацієнта в Україні на сьогодні не формалізовано, оскільки відсутній затверджений уніфікований клінічний протокол лікування пацієнтів із акромегалією. Однак на основі опитування експертів щодо звичайної клінічної практики заявником сформований маршрут пацієнта з акромегалією з акцентом на центральну роль лікарів-ендокринологів третинної ланки, які приймають рішення про лікування та призначення специфічної фармакотерапії захворювання, та нейрохірургів, які проводять хірургічне лікування акромегалії та іноді також приймають участь у призначенні препаратів для контролю захворювання.

Першою лінією лікування є хірургічне видалення пухлини гіпофізу, яке проводиться нейрохірургами у високоспеціалізованих клініках. Частота ремісії після хірургічного видалення мікроаденоми гіпофіза складає від 70 до 90%, а після макроаденоми - від 30 до 60%. У випадку неуспішності хірургічного лікування пацієнтам рекомендовано прийом аналогів соматостатину (АСС) першого покоління - октреотид та ланреотид. Ці препарати можуть призначатися в якості терапії першої лінії у разі неможливості проведення хірургічної операції або у разі підвищеної ймовірності неуспішності операції. Також на цьому етапі лікування у разі неефективності АСС першого покоління та їх комбінації з агоністом дофаміну рекомендовано застосування АСС другого покоління - пасиреотиду, який має кращу ефективність, ніж АСС першого покоління.

У разі неефективності АСС у лікуванні акромегалії пацієнтам показано застосування антагоніста рецептора гормону росту (далі – АРГР). Єдиним представником цієї групи препаратів відповідно до АТХ-класифікації на сьогодні є препарат пегвісомант (торговельна назва Сомаверт). Препарат забезпечує ефективність у 75%-97% випадків. У разі неефективності останньою лінією лікування вважається променева терапія, яка також може застосовуватися у разі неефективності хірургічного лікування та за наявності залишкової пухлинної маси після операції і непереносимості медикаментозної терапії.

Зважаючи на описані особливості лікування пацієнтів з акромегалією, цільовою когортою у досьє є хворі, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними.

У досьє для розрахунку потреби системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі (ЛЗ) використовувались дані з інформаційних запитів, наданих департаментами охорони здоров'я областей України та м. Києва. Враховуючи відсутність даних з Дніпропетровської та Рівненської областей, заявником була здійснена імпутація даних на основі розрахованого середнього значення поширеності акромегалії. Згідно вказаних даних сумарна кількість хворих на акромегалію в Україні склала 752 пацієнти. Для проведення державної ОМТ заявником також були надані результати опитування клініцистів, згідно яких визначено, що 752 пацієнти - це кількість зареєстрованих пацієнтів та тих, хто отримував лікування, а реальна кількість хворих на акромегалію приблизно у два рази більша.

Для визначення розміру цільової популяції для терапії пегвісомантом у досьє також було прийнято декілька припущень:

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

- пегвісомант буде призначатися тільки після неефективності хірургічного лікування та терапії АСС;
- відсоток пацієнтів, які проходять хірургічне лікування складає 88,5%⁴
- рівень неефективності хірургічного лікування – 35,7%^{5,6,7}
- рівень ефективності АСС - 55%⁸.

З огляду на ці припущення, за даними досьє, в Україні станом на 01.12.2020 року є близько 146 пацієнтів з акромегалією, які потребують лікування пегвісомантом.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію наведених у досьє даних. З метою уточнення інформації щодо алгоритму ведення хворих з акромегалією, зокрема у закладах охорони здоров'я в Україні були надіслані листи із запитом до ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” та Громадської спілки “Орфанні захворювання України”. У листах відповідях зазначено, що хірургічне лікування (трансназальна трансфеноїдальна аденектомія) серед пацієнтів з акромегалією є методом лікування першої лінії у $\approx 68\%$ пацієнтів. Кількість пацієнтів, що отримали променево-хірургічне лікування, склала 12%, з яких 80% випадків променево-хірургічне лікування поєднувалося з хірургічним лікуванням та в 20% проводилося як монотерапія. За даними ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” медикаментозне лікування акромегалії серед пацієнтів інституту отримали 59%, з них прооперованих - 48%. При цьому потребували медикаментозного лікування 81% хворих. Серед отримуючих медикаментозну терапію, кількість пацієнтів, які приймали АСС склала 21%, пегвісомант 7%, агоністи дофаміну 72%, хоча за даними літератури тільки $\approx 30\%$ пацієнтів досягають біохімічного контролю при лікуванні каберголіном. Низький відсоток основної медикаментозної терапії та переважання серед препаратів агоністів дофаміну пов'язані з відсутністю в Україні доступу пацієнтів до дороговартісного патогенетичного лікування. Тактика ведення пацієнтів з акромегалією в умовах реальної клінічної практики в Україні визначається наявністю доступу до медикаментозного лікування.

У листі відповіді від ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” зазначено, що в Україні в 2018 році за офіційними даними загальна кількість пацієнтів з акромегалією становила 844. Розрахункова поширеність акромегалії у світі складає 2,8-13,7 випадків на 100 000 населення, захворюваність 0,2-1,1 нових випадків на 100 000 населення в рік. Виходячи з цих даних, розрахункова кількість хворих на акромегалію для України, згідно з ймовірною популяційною поширеністю повинна складати 1 158 – 5 661 пацієнтів. Щодо кількості вперше виявлених хворих, то за 2021 рік до реєстру включено 10 пацієнтів з вперше встановленим діагнозом, що не відображає об'єктивну дійсність, оскільки пацієнти можуть спостерігатися як у нейрохірургів, так і за місцем проживання.

За даними ГС “Орфанні захворювання України” в Україні відсутні точні дані щодо кількості пацієнтів з акромегалією. Розрахункова кількість таких пацієнтів за даними епідеміології становить біля 2500 пацієнтів. За даними, наданими обласними спеціалістами

⁴ Marek Bolanowski, Marek Ruchała, Wojciech Zgliczyński et al. Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień. *Acromegaly — a novel view of the patient. Polish proposal of diagnostic and therapeutic procedure in the light of recent reports.* *Endokrynol Pol* 2014; 65 (4): 326–331

⁵ Krzentowska-Korek et al. “Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly.” *Pituitary*, vol. 14, no. 2, 2011, pp. 157 - 162, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11102-010-0273-0>.

⁶ Fuss-Chmielewska et al. “Biochemiczna ocena skuteczności leczenia pacjentów z akromegalią.” *Folia Medica Lodziensia*, vol. 41, no. 2, 2014, pp. 181 - 194, <http://psjd.icm.edu.pl/psjd/element/bwmeta1.element.psjd-c853cc14-1578-4490-881e-6e7b989d07d5/c/>.

⁷ Bolanowski et al. “A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre.” *Neuro Endocrinology Letters*, vol. 27, no. 6, 2006, pp. 828 - 832, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17187024/>.

⁸ Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes Shlomo Melmed, Marcello D. Bronstein, Philippe Chanson, Anne Klibanski, Felipe F. Casanueva, John A. H. Wass, Christian J. Strasburger, Anton Luger, David R. Clemmons and Andrea Giustina] A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes (nih.gov)

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

на 2021 рік, в Україні налічується 844 хворих на акромегалію, за даними національного реєстру на 2022 рік кількість внесених пацієнтів складає до 500.

Отже, відповідно до даних з листа від ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” розрахункова кількість (за відсутності об’єктивних статистичних даних) хворих на акромегалію в Україні повинна складати від 1 158 до 5 661 пацієнтів (за офіційними даними загальна кількість пацієнтів з акромегалією становила 844). Відповідно до цих даних цільова когорта пацієнтів за даними альтернативних розрахунків може складати від 308 до 2063 пацієнтів. Відповідно, вказана у досьє 146 пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними та які потребують терапію пегвісомантом, є заниженою.

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

Відповідно до інформації у досьє щодо заявленого лікарського засобу пегвісомант вивчалися:

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

Втручання (I, intervention) – пегвісомант.

Компаратор (C, comparator) – ланреотид.

Кінцеві точки (O, outcomes) – первинні результати: смертність, якість життя, пропорція пацієнтів з біохімічним контролем (ІФР-1 в межах вікової норми відповідно статі), зміна вираженості симптомів, побічні дії; вторинні результати: зміна рівня ІФР-1, зміни метаболізму глюкози.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявник у досьє посилається на міжнародні протоколи лікування акромегалії, відповідно до яких у разі неефективності або непереносимості АСС першого покоління (октреотид, ланреотид) пацієнтам показаний пегвісомант або АСС другого покоління (пасиреотид)⁹. За даними досьє пасиреотид не є зареєстрованим препаратом в Україні і не може вважатися поточною клінічною практикою у визначеній когорти пацієнтів з акромегалією. Заявник звертає увагу на відсутність затвердженого МОЗ України уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при лікуванні акромегалії, що регламентувало б процес лікування акромегалії. В рамках проведення державної ОМТ заявником було проведено опитування експертів для встановлення реальної поточної практики вибору медикаментозної терапії. Спеціалісти наводять суперечливі дані, що свідчать про відсутність єдиного патерну призначення, але відмічають, що часто основним критерієм вибору препарату є його доступність. При обґрунтуванні вибору компаратора відзначено, що прийом АСС, незважаючи на відсутність ефекту щодо контролю ІФР-1, є поширеною клінічною практикою у інших країнах, що зумовлено відсутністю вибору альтернативних методів або наявністю інших ефектів від АСС – позитивний вплив на розмір пухлини, частковий вплив на рівні гормону росту та ІФР-1 без досягнення контролю, що робить ланреотид найкращим з точки зору заявника компаратором.

Також заявник надіслав інформаційний запит до ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” щодо реальної клінічної практики лікування пацієнтів з акромегалією та отримав відповідь, в якій, зокрема, зазначено, що поточна практика лікування пацієнтів з акромегалією в Україні зазвичай спирається на Консенсусні рекомендації Європейської асоціації ендокринологів щодо лікування акромегалії 2014 та 2018 рр. Наразі найбільш призначуване лікування в Україні - це агоністи дофаміну

⁹ Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol. 2018 Sep;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5. PMID: 30050156; PMCID: PMC7136157.

(каберголін, бромкриптин). Якщо агоністи дофаміну виявляються неефективними, призначають АСС - здебільшого ланреотид, оскільки октреотид хоча і зареєстрований в Україні, але нечасто доступний в аптеках, при високих рівнях ІФР-1 призначають пегвісомант. Зважаючи на високу вартість пролонгованих АСС та пегвісоманту, лікарі йдуть на вимушений крок, щоб не залишити пацієнта без специфічного лікування, та призначають октреотид короткої дії, хоча це і не прописано міжнародними рекомендаціями.

При високих рівнях ІФР-1 з остаточною пухлиною, а також при неефективності попередньої терапії, згідно міжнародних рекомендацій, призначається комбінована терапія у вигляді агоністів дофаміну та АСС, АСС та пегвісомант, пегвісомант та агоністи дофаміну. Саме такі рекомендації мають пацієнти зазначеної установи з неконтрольованою акромегалією у своїх виписках з історії хвороби після стаціонарного лікування.

За даними листа ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ" реальна клінічна практика в Україні у разі відсутності біохімічного контролю ІФР-1 після первинного хірургічного лікування, терапії АСС 1 покоління та променевої терапії полягає у тому, що згодом пацієнта можуть відправити на повторну операцію. Що стосується медикаментозного лікування, то у разі коли пацієнти оплачують самостійно за препарати та приймають АСС, навіть маючи неконтрольовану акромегалією, вони продовжують лікування АСС, щоб попередити зростання остаточної пухлини та хоч якось стримувати зростання рівнів гормона росту, який в свою чергу призводить до підвищення ІФР-1, що призводить до прогресії клінічних симптомів акромегалії, виникненню супутніх захворювань та різкому погіршенню якості життя пацієнта. Але така терапія не є ефективною та не відповідає міжнародним рекомендаціям з лікування акромегалії. Це є підтримуюча терапія відчаю. У разі коли пацієнти забезпечені державою, залежно від можливостей фінансування в тому чи іншому регіоні України - пацієнти або мають комбіновану терапію АСС + пегвісомант або залишаються на АСС у зв'язку з економічною недоступністю пегвісоманту та у зв'язку із вищевказаними причинами. Представник АСС 1 покоління для продовження лікування, який найчастіше використовується, є ланреотид.

Заявником також було проаналізовано номенклатуру лікарських засобів та медичних виробів, які закупаються за кошти державного бюджету, Національний перелік основних лікарських засобів (далі - Національний перелік) та було встановлено, що у вказаних переліках відсутні препарати, які застосовуються для лікування акромегалії.

Додатково при обґрунтуванні вибору компаратора у досьє був проведений аналіз ринку закупівлі препаратів (пегвісомант, ланреотид) для лікування акромегалії за кошти місцевих бюджетів у період з кінця 2017 до середини 2020 року за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro. Згідно результатів аналізу частка ланреотиду у вартісному вираженні (ТН СОМАТУЛІН АУТОЖЕЛЬ) складає 90,2%, або 8 010 238 грн, в структурі закупівель серед знайдених тендерів. Враховуючи, що специфіка даних вказаної платформи не дозволяє детально проаналізувати популяцію пацієнтів, для якої закуповується препарат, заявник припустив, що вона включає як пацієнтів, які досягли клініко-лабораторної ремісії, так і резистентних до АСС. Відтак заявник вважає, що ланреотид з точки зору платника є найбільш доцільним в якості компаратора. Також заявник відмічає, що схожі припущення щодо вибору компаратора, засновані на локальній практиці, були зроблені при проведенні державної ОМТ в Австралії.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору компаратора для проведення державної ОМТ в Україні. Станом на дату підготовки висновку уповноваженого органу з державної ОМТ (далі – висновок) в Україні відсутні затверджені наказом МОЗ України галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я, які регламентують надання медичної допомоги хворим на акромегалію. На запит уповноваженого органу у листі відповіді ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ" зазначено, що згідно наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 року, українським лікарям дозволено використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні протоколи. Для лікарів є доступними

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

та використовуються наступні міжнародні клінічні протоколи щодо лікування акромегалії: “A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes” (2018) та “A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines” (2021). За даними консенсусу (“A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes”, 2018) для пацієнтів, які досягли часткової відповіді (зменшення рівня гормону росту та/або ІФР-1 $\geq 50\%$) після використання АСС першого покоління тривалої дії як терапії першої лінії, рекомендовано збільшити дозу АСС та/або збільшити частоту введення ланреотиду або додати каберголін до АСС, якщо рівень ІФР-1 помірно підвищений. Якщо залишок пухлини піддається хірургічній резекції, що дозволить значно зменшити масу пухлини, можна запропонувати друге хірургічне втручання перед повторним початком лікування АСС. Якщо присутня клінічно значуща залишкова пухлина, яка непридатна для резекції, рекомендовано перевести пацієнтів із АСС першого покоління на пасиреотид LAR; якщо виникає тяжка гіперглікемія, пацієнтів слід перевести на пегвісомант. Якщо є клінічно значуща залишкова пухлина та наявне порушення метаболізму глюкози, рекомендується продовжити застосування АСС першого покоління та додати пегвісомант.

Таким чином, з посиланням на “A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes” (2018), який є доступним та використовується у практиці клініцистами в Україні, варіанти медикаментозної терапії 2 лінії пацієнтів, які досягли часткової відповіді (зменшення рівня гормону росту та/або ІФР-1 $\geq 50\%$) після використання АСС першого покоління тривалої дії як терапії першої лінії є збільшення дози/частоти АСС першого покоління; при наявній клінічно значущій залишковій пухлині, яка непридатна для резекції, рекомендовано перехід на АСС другого покоління; при наявній супутній тяжкій гіперглікемії - перехід на терапію пегвісомантом або комбінована терапія (АСС + каберголін при помірному підвищенні ІФР-1 та АСС + пегвісомант при клінічно значущій залишковій пухлині та наявному порушенні метаболізму глюкози).

У листі до уповноваженого органу від ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” зазначено, що серед отримуючих медикаментозну терапію, кількість пацієнтів які приймали АСС склала 21%, пегвісомант 7%, агоністи дофаміну 72%. Низький відсоток основної медикаментозної терапії та переважання серед препаратів агоністів дофаміну пов'язані з відсутністю в Україні програми щодо забезпечення лікування пацієнтів з акромегалією (доступу пацієнтів до дороговартісного патогенетичного лікування). Ефективність контролю акромегалії у пацієнтів, що отримували медикаментозне лікування, оцінити складно, оскільки більшість з них приймають препарати нерегулярно з порушенням кратності прийому та нерегулярним біохімічним контролем.

Уповноважений орган не розглядав каберголін або бромокриптин (у складі комбінованої терапії) як компаратор для представлення порівняльної клінічної ефективності та безпеки пегвісоманту при лікуванні дорослих пацієнтів з акромегалією, яким після проведення хірургічного втручання, або яким хірургічне втручання не є прийнятним, з подальшим лікуванням АСС не було досягнуто цільового рівня ІФР-1. За даними ДРЛЗ відповідно до інструкцій для медичного застосування каберголін не має показання для лікування акромегалії, а бромокриптин застосовують у деяких спеціалізованих відділеннях як доповнення до хірургічного втручання та/або променевої терапії з метою зниження рівня гормону росту в системному кровотоці при лікуванні пацієнтів з акромегалією, що не відповідає визначеній у досьє популяції.

Додатково необхідно звернути увагу, що за даними “A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes” (2018), монотерапія каберголіном призводить до біохімічного контролю приблизно на рівні 35%. Подібна ефективність також спостерігалася при додаванні каберголіну до АСС у пацієнтів з неадекватним контролем терапією АСС (низька якість доказів). Однак переваги в основному обмежені пацієнтами з

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

незначно підвищеним рівнем ІФР-1 на початку лікування, при цьому найбільша користь спостерігалася у тих, у кого рівень ІФР-1 $\leq 1,5$ рази перевищує верхню межу норми (помірна якість доказів). Тому каберголін рекомендований як медикаментозна терапія першої лінії або як доповнення до АСС першого покоління у пацієнтів з рівнем ІФР-1 $< 2,5$ рази вище верхньої межі норми (слабка рекомендація).

Використання АСС першого покоління на 2-й лінії терапії за даними сучасних міжнародних рекомендацій (“A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes”, 2018) обмежується тільки пацієнтами, які мають часткову відповідь на попереднє лікування АСС. Уповноважений орган під час проведення експертизи звертав увагу заявника, що у досьє цільовою когортою для проведення державної ОМТ з перспективи державного платника є пацієнти, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту або були неприйнятними.

Додатково уповноважений орган звертав увагу заявника, що для визначеної у досьє популяції компаратор має бути доступною терапією в Україні, що відображає реальну клінічну практику ведення таких пацієнтів та просив додаткові пояснення та/або обґрунтування щодо вибору компаратором ланреотиду для використання як 2-у лінію медикаментозної терапії у пацієнтів, у яких не було досягнуто цільового рівня ІФР-1 після застосування АСС. У відповідь на дане зауваження заявник у додатку до досьє надав лист відповідь ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” та опитування експертів для встановлення реальної поточної практики вибору медикаментозної терапії для лікування пацієнтів з акромегалією в разі неефективності АСС. За результатами аналізу уповноваженим органом даного опитування встановлено, що дані суперечливі, а саме: клініцисти застосовують або ланреотид, або комбінують ланреотид з пегвісомантом (при можливості), або змінюють ланреотид на пегвісомант. Клініцисти також відмітили, що діють згідно з міжнародними протоколами, виходячи з доступності препарату.

Також заявник у досьє додав інформацію з локальної практики ОМТ Австралії, де описане припущення, що у разі неефективності лікування пацієнтів АСС першого покоління у разі відсутності інших препаратів для лікування акромегалії можуть продовжувати використання АСС першого покоління, але слід зазначити, що таке припущення було ретрансльовано з ОМТ пасиреотиду (2015 року) із зауваженням про невизначену ефективність витрат такої терапії.

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

Уповноваженим органом проаналізовано закупівлі зареєстрованих в Україні АСС (октреотид ЛАР, ланреотид, пасиреотид) за 2020-2022 роки за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України “PharmXplorer” (таблиця 2).

За результатами маркетингового аналізу було встановлено, що найбільшу кількість реалізованих добових доз (DDD) на ринку лікарських засобів серед зареєстрованих в Україні АСС має ланреотид. Дані щодо пасиреотиду відсутні в базі даних “PharmXplorer”, октреотид (продовженої дії) було реалізовано у незначних кількостях в аптечному сегменті ринку. Проте, зауважимо, що відповідно до інструкції для медичного застосування лікарський засіб ланреотид показаний не лише для лікування акромегалії, а також показаний для лікування клінічних симптомів карциноїдних пухлин та нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах.

Таблиця 2. Обсяги реалізації лікарських засобів за МНН (октреотид ЛАР, ланреотид, пасиреотид*) за даними “PharmXplorer” у період з 2020 по 2022 рр, тис. DDD

Рік	Октреотид ЛАР		Всього	Ланреотид		Всього
	г/с	а/с		г/с	а/с	
2020	-	0,01	0,01	6,98	2,75	9,73
2021	-	0,02	0,02	12,38	5,31	17,69
2022	-	0,02	0,02	1,24	4,32	5,56

г/с - госпітальний сегмент, а/с - аптечний сегмент

* - дані щодо пасиреотиду відсутні в базі даних “PharmXplorer”

У листах від ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” та Громадської спілки “Орфанні захворювання України” наголошено, що наразі в Україні немає національної програми по забезпеченню пацієнтів з акромегалією лікуванням, тому точну кількість пацієнтів, що приймають неперервну медикаментозну терапію визначити неможливо. В деяких регіонах періодично проводяться закупівлі за регіональні кошти та поодинокі пацієнти час від часу купують препарати самостійно.

Отже, зважаючи на вищевикладене та керуючись рекомендаціями Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова), щодо вибору лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора) ланреотид для проведення оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування лікарського засобу пегвісомант за визначеним показанням для проведення державної ОМТ, встановлено:

- відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи лікування акромегалії в Україні;
- згідно наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 року, українським лікарям дозволено використовувати в своїй роботі міжнародні клінічні протоколи. Для лікарів є доступними та використовуються наступні міжнародні клінічні протоколи щодо лікування акромегалії: “A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes” (2018) та “A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines” (2021);
- ланреотид відсутній у переліках гарантованих лікарських засобів, що фінансуються за кошти державного бюджету;
- у листах/опитуванні клінічних експертів зазначається, що клініцисти діють згідно з міжнародними протоколами, виходячи з доступності препарату;
- в Україні відсутня програма щодо забезпечення лікуванням пацієнтів з акромегалією, тобто відсутній доступ пацієнтів до дороговартісного патогенетичного лікування з перспективи державного платника;
- аналіз закупівлі АСС (реалізацію лікарських засобів за 2020-2022 роки за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України “PharmXplorer”) може свідчити про спорадичні закупівлі ланреотиду за бюджетні кошти, однак отримані дані не дозволяють виокремити обсяги реалізації лікарського засобу саме для пацієнтів з акромегалією.

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

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

За даними досьє для оцінки клінічної та практичної ефективності пегвісоманту при лікуванні пацієнтів з акромегалією, що не досягли біохімічного контролю (ІФР-1) внаслідок хірургічного лікування та/або променевої терапії, а також після терапії АСС, або її непереносимості у порівнянні з ланреотидом був проведений пошук ймовірних джерел використовуючи бази даних Medline (PubMed), CENTRAL (Cochrane), NICE - NHS Evidence та clinicaltrials.gov та Cochrane protocols. Зважаючи на те, що в результаті пілотного пошуку не було знайдено досліджень, які б напряду порівнювали пегвісомант та ланреотид у обраній популяції пацієнтів, заявником було розширено список компараторів (ланреотид, плацебо, октреотид, пасиреотид, відсутність компаратора), а також було проведено окремо пошук досліджень для ланреотиду з метою проведення непрямого порівняння. У результаті відбору досліджень заявником було ідентифіковано 6 систематичних оглядів, 2 рандомізованих клінічних дослідження (РКД) та 26 публікацій з аналізом обсерваційних досліджень. При аналізі систематичних оглядів у досьє зазначено, що 2 систематичні огляди аналізували ефективність і безпеку пегвісоманту для лікування акромегалії на основі рандомізованих і нерандомізованих клінічних досліджень (Moore et al., 2009¹⁰ та Leonart et al., 2018¹¹). Систематичний огляд Leonart et al., 2019¹² оцінював ефективність пегвісоманту (монотерапія та у комбінації) при лікуванні пацієнтів з акромегалією, враховуючи дані з обсерваційних досліджень реальної клінічної практики. Систематичний огляд Feola et al., 2019¹³ оцінював ефективність пегвісоманту (монотерапія та у комбінації з АСС) за впливом на метаболізм глюкози у пацієнтів з акромегалією. Результати систематичних оглядів, які визначені заявником за допомогою шкали AMSTAR-2 як критично низької якості, до розгляду порівняльної клінічної ефективності пегвісоманту у досьє не включали (Gereads et al., 2017¹⁴ та Qiao et al., 2020¹⁵).

За результатами пошукової стратегії, розробленої з метою представлення доказових даних порівняльної клінічної ефективності пегвісоманту та обраними у досьє компараторами заявником були відібрані дослідження Ghigo et al., 2009¹⁶ та Trainer et al., 2000¹⁷. Так як РКД Ghigo et al., 2009 не відповідало визначеному досліджуваному клінічному питанню, тому в досьє представили результати основного дослідження, на якому базувалася реєстрація препарату (Trainer et al., 2000) та результати якого були включені у фармакоеконічний

¹⁰ Moore et al. "Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation." *BMC endocrine disorders*, vol. 9, 2009, Article number 20, <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-9-20>

¹¹ Leonart et al. "Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Value In Health : The Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research*, vol. 21, no. 7, 2018, pp. 874 - 880, [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)30003-2/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518300032%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)30003-2/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518300032%3Fshowall%3Dtrue)

¹² Leonart et al. "Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies." *Endocrine*, vol. 63, 2019, pp. 18 - 26, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12020-018-1729-7>

¹³ Feola et al. "Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 104, no. 7, 2019, pp. 2892 - 2902, <https://academic.oup.com/jcem/article/104/7/2892/5376631?login=true>

¹⁴ Gereads et al. "Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters." *Frontiers In Endocrinology*, vol. 8, 2017, Article 40, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00040/full#h9>

¹⁵ Qiao et al. "COMPARATIVE EFFICACY OF MEDICAL TREATMENT FOR ACROMEGALY: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF INTEGRATED RANDOMIZED TRIALS AND OBSERVATIONAL STUDIES." *AACE Endocrine practice*, vol. 26, no. 3, 2020, pp. 545 - 462, [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)35094-1/fulltext#secst0065](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35094-1/fulltext#secst0065)

¹⁶ Ghigo et al. "Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy." *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 32, 2009, pp. 924 - 933, <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03345774>

¹⁷ Trainer et al. "Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant." *The New England journal of medicine*, vol. 342, 2000, pp. 1171-1177, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200004203421604#t=article>

аналіз. За даними досьє у РКД *Trainer et al., 2000*¹⁸ досліджуваною популяцією були пацієнти з акромегалією, мінімум через 2 тижні після відміни АСС або агоністів дофамінових рецепторів, з рівнем ІФР-1 в плазмі в >1,3 рази вище за верхню межу норми під час 2 скринінгу, втручання - пегвісомант у дозах 10 мг, 15 мг, 20 мг (навантажувальна доза 80 мг лише на початку лікування), компаратор - плацебо, кінцеві точки - кількість пацієнтів з нормальним рівнем ІФР-1 відповідно віку та статі, зміна концентрації ІФР-1 в порівнянні з початком, оцінка симптомів за шкалою PASQ, оцінка небажаних явищ. У досьє наголошено, що профіль попереднього лікування пацієнтів хоч і не точно співпадає із запропонованою індикацією, проте близький до неї: 83% - пацієнтів проходили хірургічне лікування, 57% - променеву терапію, 72% попередньо приймали АСС, 48% приймали агоністи дофамінових рецепторів.

Додатково у досьє проведений аналіз даних щодо практичної ефективності (результативності) пегвісоманту. У досьє представлені огляди досліджень реальної практики застосування пегвісоманта при лікуванні пацієнтів із акромегалією, а саме: міжнародного післяреєстраційного дослідження ACROSTUDY (*Buchfelder et al., 2018*¹⁹, *Freda et al., 2015*²⁰) та післяреєстраційного дослідження за участі пацієнтів з Японії (*Yamaguchi et al., 2020*²¹).

З метою проведення непрямого порівняння між пегвісомантом та ланреотидом заявником був здійснений пошук клінічних досліджень, що вивчали б продовження застосування ланреотиду у пацієнтів з неконтрольованою акромегалією. В результаті заявником була відібрана одна публікація *Gadelha et al., 2014*²², яка описує дослідження PAOLA. Дане дослідження мало на меті оцінити ефективність і безпеку двох різних доз АСС пасиреотиду тривалої дії порівняно з активним контролем (октреотид або ланреотид) у пацієнтів з неадекватно контрольованою акромегалією.

У досьє вказано, що незважаючи на відсутність прямого порівняння пегвісоманту та ланреотиду, не проводилося непряме порівняння клінічної ефективності даних препаратів через обмежену кількість досліджень, що вивчали б продовження застосування АСС 1 покоління у пацієнтів, що не досягли біохімічного контролю. За даними досьє дослідження *Gadelha, et al., 2014* та дослідження *Trainer, et al., 2000* не можуть бути порівняні через відсутність спільного компаратора та різну тривалість дослідження. Але в досьє зроблено припущення, що в обраній індикації та популяції клінічний ефект за первинною кінцевою точкою (кількість пацієнтів, що досягають біохімічного ІФР-1 контролю) у препараті ланреотид ідентична до плацебо, що підкріплюється результатами з *Gadelha et al 2014*.

Для фармакоеконімічного аналізу заявником було обрано показник ефективності лікування пацієнтів з акромегалією - ІФР-1 в крові, що є показником біохімічного контролю у пацієнтів з акромегалією і доведено кореляцію з рівнем смертності. Як зазначено у досьє з посиланням на публікацію *Bolfi et al., 2018*²³ активна акромегалія, що характеризується підвищеним рівнем ІФР-1 в крові більше в 1,3 рази від норми, призводила до стандартизованого показника смертності (SMR - standardized mortality ratio) 2,04 (CI 95% від

¹⁸ Trainer et al. "Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant." *The New England journal of medicine*, vol. 342, 2000, pp. 1171-1177, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200004203421604#t=article>

¹⁹ Buchfelder et al. "Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY." *European journal of endocrinology*, vol. 179, no. 6, 2018, pp. 419 - 427, <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/179/6/EJE-18-0616.xml?body=fullHtml-10422#bib8>

²⁰ Freda et al. "Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY." *AACE Endocrine practice*, vol. 21, no. 3, 2015, pp. 264 - 274, [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)43358-0/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)43358-0/fulltext)

²¹ Yamaguchi et al. "Long-term safety and treatment outcomes of pegvisomant in Japanese patients with acromegaly: results from the post-marketing surveillance." *Endocrine Journal*, vol. 67, no. 2, 2020, pp. 201 - 210, https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/67/2/67_EJ19-0266/_html/-char/en

²² Gadelha et al. "Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial." *Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 2, no. 11, 2014, pp. 875 - 884, [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(14\)70169-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(14)70169-X/fulltext)

²³ F Bolfi, A F Neves, C L Boguszewski, and V S Nunes-Nogueira. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2018) 179, 59–71. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0255>

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

1,45 до 2,85), а у пацієнтів з нормальним рівнем ІФР-1 в крові смертність не відрізнялася від очікуваної смертності в загальній популяції 0,88 (СІ 95% від 0,69 до 1,13). У фармакоеконічному аналізі використано адаптовану модель, що використовує як основний показник ефективності пегвісоманту у дозуванні 15 мг/добу відсоток пацієнтів, які досягали біохімічного контролю ІФР-1 (75%) з єдиного рандомізованого плацебо контрольованого дослідження *Trainer et al., 2000*. Також в досьє з посиланням на дослідження *Gadelha et al., 2014* робиться припущення, що у досліджуваній когорті ефективність ланреотиду ідентична до плацебо.

Аналіз даних щодо безпеки заявленого лікарського засобу проводили за результатами клінічного дослідження ACROSTUDY за участі 2221 пацієнтів з акромегалією, що приймали пегвісомант, з періодом спостереження до 10 років в умовах реальної клінічної практики. З дослідження у досьє представлений детальний опис найпоширеніших побічних явищ, які виникали у 2090 з 2221 пацієнтів (*Buchfelder et al., 2018*²⁴). Додатково в досьє представлені профілі безпеки пегвісоманту 10 мг, 15 мг, 20 мг (*Trainer et al., 2000*²⁵), пегвісомант, в режимі відтитрування до 40 мг/добу (*Van der Lely et al., 2001*²⁶), сукупний результат пацієнтів, які отримували або октреотид 30 мг, або ланреотид 120 мг (*Gadelha et al., 2014*²⁷), ланреотиду 120 мг (*Melmed et al., 2010*²⁸) у порівняльній таблиці.

Отже, у клінічному розділі досьє не були представлені результати порівняльної клінічної ефективності пегвісоманту та ланреотиду, а ефективність медичної технології порівняння надана на основі припущення заявника про її подібність з ефективністю плацебо для визначеної у досьє популяції. Уповноважений орган зазначає, що оскільки обраний заявником ланреотид як компаратор для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки з пегвісомантом, не відповідає реальній клінічній практиці ведення пацієнтів з акромегалією, яким після проведення хірургічного втручання, або яким хірургічне втручання не є прийнятним, з подальшим лікуванням АСС не було досягнуто цільового рівня ІФР-1, доказові дані, що надані у досьє у клінічному розділі, не можуть бути використані в локальних умовах України для визначення наявності чи відсутності достовірних результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки із заявленим компаратором.

Пегвісомант не включений до 22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року²⁹.

Пегвісомант не включений до 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ від 13.06.2022 № 1011³⁰.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при акромегалії³¹.

У досьє представлена інформація з міжнародних клінічних настанов щодо лікування акромегалії:

²⁴ Buchfelder et al. "Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY." *European journal of endocrinology*, vol. 179, no. 6, 2018, pp. 419 - 427.

<https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/179/6/EJE-18-0616.xml?body=fullHtml-10422#bib8>

²⁵ Trainer et al. "Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant." *The New England journal of medicine*, vol. 342, 2000, pp. 1171-1177, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200004203421604#t=article>

²⁶ van der Lely et al. "Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 97, no. 5, 2012, pp. 1589 - 1597, <https://academic.oup.com/jcem/article/97/5/1589/2536424>

²⁷ Gadelha et al. "Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial." *Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 2, no. 11, 2014, pp. 875 - 884, [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(14\)70169-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(14)70169-X/fulltext)

²⁸ Melmed et al. "Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel® therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension." *Pituitary*, vol. 13, no. 1, 2010, pp. 18 - 28, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2807598/>

²⁹ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

³⁰ <https://moz.gov.ua/article/public-discussions-archive/proekt-nakazu-moz-ukraini-pro-zatverdzhennja-chotirnadcatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

³¹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

1. Американська Асоціація клінічних ендокринологів. Медичні рекомендації щодо клінічної практики діагностики та лікування акромегалії — оновлення 2011 р.: резюме (American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly—2011 Update: Executive Summary)³²

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

Доступні два АСС пролонгованої дії: октреотид LAR (внутрішньом'язове введення) та ланреотид (підшкірне введення) (Grade - A; рівень доказів 1).

АСС ефективні для нормалізації рівнів ІФР-1 та гормону росту приблизно у 55% пацієнтів. Клінічні та біохімічні відповіді на АСС обернено залежать від розміру пухлини та ступеня гіперсекреції гормону росту. Октреотид LAR і ланреотид мають подібну клінічну ефективність (Grade - B; рівень доказів 2).

АСС помірно зменшують розмір пухлини гіпофіза приблизно у 25–70 % пацієнтів, залежно від того, чи використовуються вони як ад'ювантна терапія чи терапія de novo відповідно. Пацієнтам слід повідомити, що, незважаючи на те, що пухлина може зменшитися, не слід покладатися на АСС для декомпресії місцевих структур за наявності мас-ефектів (Grade - B; рівень доказів 3).

У пацієнтів з неадекватною відповіддю на АСС додавання каберголіну або пегвісоманта може бути ефективним для подальшого зниження рівнів гормону росту або ІФР-1 (або обох) (Grade - B; рівень доказів 3).

Пегвісомант є високоефективним у нормалізації значень ІФР-1 (>90%), включаючи пацієнтів, які частково або повністю резистентні до інших медикаментозних методів лікування (Grade - A; рівень доказів 2).

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

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

Пацієнтів слід проконсультувати щодо побічних ефектів пегвісоманта, включаючи грипоподібні захворювання, алергічні реакції та підвищення рівня печінкових ферментів. Пропонується моніторинг результатів тестів функції печінки з місячними інтервалами протягом перших 6 місяців, щоквартально протягом наступних 6 місяців, а потім кожні два роки (Grade - B; рівень доказів 3).

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

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

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

2. Практичне керівництво діагностики та лікування акромегалії, Іспанія, 2013 (Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia, 2013)³³

Рекомендації розроблені експертами групи нейроендокринологів Іспанського товариства ендокринології та харчування (Neuroendocrinology Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition).

В документі не наведений чіткий алгоритм медикаментозного лікування у випадку відсутності ІФР-1 контролю після хірургічного втручання, проте зазначено, що пегвісомант зареєстровано для використання у випадку неефективності АСС або коли АСС не можна

³² DOI: <https://doi.org/10.4158/EP.17.4.636>

³³ DOI: [10.1016/j.endoen.2013.10.012](https://doi.org/10.1016/j.endoen.2013.10.012)

використовувати через їх побічні ефекти. Пегвісомант необхідно розглянути у пацієнтів з дуже важкими клінічними ознаками або сильно підвищеними рівнями ІФР-1.

В даний час існує три класи препаратів для медикаментозної терапії акромегалії: АСС, агоністи дофаміну та антагоністи СТГ (клас А).

У деяких пацієнтів, у яких не досягнуто оптимальної клінічної або біохімічної відповіді, можна розглянути комбінацію вищезазначених препаратів. Комбіноване лікування зазвичай є більш ефективним і може дозволити зменшити дозування і, отже, токсичність, але ще одним важливим аспектом, який слід враховувати, є економічна вартість.

3. Акромегалія: Керівництво з клінічної практики Товариства Ендокринологів, 2014 (Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2014)³⁴.

Медикаментозна терапія акромегалії:

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

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

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

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

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

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

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

4. Настанова 00520. Пухлини гіпофіза. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Дата останнього оновлення: 2017-08-09.³⁵

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

5. Консенсус щодо результатів лікування акромегалії (за результатами 11-ї погоджувальної (консенсусної) конференції з акромегалії), 2018 (A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes, expert consensus document, 2018)³⁶

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

³⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356808/>

³⁵ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3356>

³⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050156/>

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

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

Медикаментозна терапія першої лінії

Первинна медикаментозна терапія АСС може бути розглянута, якщо операція протипоказана або очікується низька ймовірність успіху через специфічні для пацієнта та/або пухлинні фактори (слабка рекомендація).

Пацієнтам із стійким захворюванням після хірургічного втручання в якості медикаментозної терапії першої лінії рекомендовано АСС тривалої дії першого покоління (сильна рекомендація).

Вибір між октреотидом LAR і ланреотидом Аутожель визначається доступністю, зручністю введення та перевагами пацієнта (слабка рекомендація).

Каберголін можна спробувати застосувати як медикаментозну терапію першої лінії у пацієнтів з акромегалією та помірно підвищеним рівнем ІФР-І $< 2,5$ верхньої межі норми (слабка рекомендація).

Медикаментозна терапія другої лінії

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

Для пацієнтів, які досягли часткової відповіді (зменшення рівня гормону росту та/або ІФР-І $\geq 50\%$) після використання АСС першого покоління тривалої дії як терапії першої лінії, рекомендовано збільшити дозу АСС та/або збільшити частоту введення ланреотиду Аутожель (слабка рекомендація).

Рекомендовано додати каберголін до АСС, якщо рівні ІФР-І залишаються помірно підвищеними на фоні терапії АСС. Якщо залишок пухлини піддається хірургічній резекції, що дозволить значно зменшити масу пухлини, можна запропонувати друге хірургічне втручання перед повторним початком лікування АСС.

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

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

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

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

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

6. Діагностика та лікування акромегалії - оновлені рекомендації Польського товариства ендокринології, 2019 (Diagnostics and treatment of acromegaly — updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology, 2019)³⁷

У Польщі наразі доступні два АСС першого покоління тривалої дії для лікування першої лінії (ланреотид Аутожел, октреотид LAR).

Якщо АСС першого покоління виявляється неефективним, лікування другого ряду має включати АСС нового покоління з більш високою спорідненістю до рецепторів соматостатину 5 типу (пасиреотид — доступний за терапевтичною програмою) або антагоніст рецепторів СТГ (пегвісомант — відшкодування за терапевтичною програмою). Іншим варіантом є додавання пегвісоманту один-два рази на тиждень або агоніста дофаміну до АСС першого покоління.

Пегвісомант або каберголін, з іншого боку, можуть бути показані пацієнтам з невеликими пухлинами гіпофіза або пухлинами, які не візуалізувалися на МРТ, з неконтрольованим діабетом. Пегвісомант, який блокує активність гормону росту у тканинах-мішенях, нормалізує рівень ІФР-1 у понад 70% пацієнтів, досягаючи клінічного покращення та корекції метаболічних порушень (наприклад, підвищуючи чутливість до інсуліну, покращує вуглеводний обмін). Пегвісомант не має сприятливого впливу на розмір пухлини гіпофіза і через ризик зростання аденоми під час лікування об'єм пухлини слід оцінювати за допомогою МРТ. При зростанні аденоми можна використовувати АСС.

Ефективність агоністів дофаміну при лікуванні акромегалії знижується. Бромокриптин, доступний у Польщі, нормалізує концентрацію ІФР-1 лише у 10% пацієнтів з акромегалією і не повинен використовуватися для лікування цього захворювання. Каберголін, який коштує дорожче (не відшкодовується), нормалізує концентрацію ІФР-1 приблизно у 35% пацієнтів. Найбільшу користь отримують особи зі змішаними пухлинами, які секретують як гормон росту, так і пролактин. Застосування каберголіну в комбінації з АСС підвищує їх ефективність у пацієнтів, резистентних до максимальних доз АСС. Каберголін рекомендовано застосовувати пацієнтам з рівнем ІФР-1 нижче верхньої межі норми в 2,5 рази.

Стереотаксичну променеву терапію слід розглянути, якщо хірургічне або фармакологічне лікування виявилось неефективним, пам'ятаючи, що воно досягає нормалізації концентрації ІФР-1 протягом 10 років лише приблизно у 40% пацієнтів і може бути пов'язане з ускладненнями, найпоширенішим з яких є гіпопітuitarизм (у близько 80% осіб, які піддалися традиційній променевій терапії). Значно рідше зустрічаються радіаційні ураження зорових нервів, порушення мозкового кровообігу, виникнення вторинних новоутворень.

7. Оновлені рекомендації щодо лікування акромегалії Гіпофізарного товариства, 2021 (A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines, 2021)³⁸.

Рекомендації щодо медикаментозної терапії

Пегвісомант:

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

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

³⁷ https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2018.0093/47805

³⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079318/>

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

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

Комбінована терапія АСС+пегвісомант:

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

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

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

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

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні пегвісоманту порівняно з ланреотидом для лікування акромегалії в пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію, або для яких ці види терапії не є прийнятними, в Україні становить 7 194 540,12 грн на рік доданого життя (LYG) та 2 573 896,29 грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). За визначенням заявника, витрати на пегвісомант є ефективними, але затратними.

Відповідно до проведеної державної ОМТ було встановлено, що результати аналізу ефективності витрат при застосуванні пегвісоманту порівняно з ланреотидом не можуть бути розглянуті, оскільки обраний компаратор, як зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, не відповідає поточній практиці лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними.

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

Дані заявника щодо ефективності витрат

Для оцінки ефективності витрат було використано метод “витрати-ефективність” (cost-effectiveness analysis), в якому оцінювалися додані роки життя (life-years gained, LYG), та метод “витрати-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (quality-adjusted life-years, QALY).

За результатами розрахунків заявника застосування пегвісоманту забезпечує додаткові 1,58 LYG та 4,41 QALY порівняно з ланреотидом для пацієнтів з акромегалією. Сукупні витрати на пегвісомант та на ланреотид становлять 18 047 092,17 грн та 6 698 604,45 грн відповідно за 42-річного горизонту моделювання, враховуючи дисконтування.

Оскільки обраний компаратор, як зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, не відповідає поточній практиці лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, результати аналізу ефективності витрат при застосуванні пегвісоманту порівняно з ланреотидом не можуть бути розглянуті.

Дані заявника щодо аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування пегвісоманту порівняно з відсутністю лікування на підставі недисконтованих прямих медичних витрат на пегвісомант, а також враховуючи ефективність пегвісоманту³⁹ (75%).

³⁹ Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M,

Заявником було вказано, що ланреотид не може вважатися поточним сценарієм витрат у рамках розрахунку впливу на показники бюджету. Отже, враховуючи відсутність лікування в діючому сценарії, витрати на діючий сценарій прирівняні до нуля.

Заявником було представлено два сценарії переходу цільової когорти пацієнтів до застосування пегвісоманту. Перший сценарій передбачає поступовий перехід пацієнтів до пегвісоманту протягом трьох років. Другий сценарій передбачає повний перехід до заявленої медичної технології з першого року аналізу.

Розрахунок кількості пацієнтів для аналізу впливу на показники бюджету було здійснено заявником на основі інформаційних запитів у департаменти охорони здоров'я областей та міста Києва, з використанням припущень щодо частки пацієнтів, що мали хірургічне лікування⁴⁰ (88,5%), ефективності хірургічного лікування⁴¹ (64,3%), ефективності застосування АСС⁴² (55%). Також заявником було зроблено припущення, що пегвісомант буде призначатися тільки після неефективних хірургічного лікування та лікування АСС.

Відповідно до розрахунків заявника, кількість пацієнтів з акромегалією становить 752 особи, а розмір цільової когорти пацієнтів становить 146 осіб. В той же час, заявником зазначається, що наявна значна різниця між очікуваною та наявною кількістю хворих на акромегалію.

Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати аналізу представлено у вигляді торнадо-діаграми. Під час аналізу змінювалися значення вхідних параметрів на +/-50%, а саме кількість пацієнтів з акромегалією в Україні, частка пацієнтів, що мали хірургічне лікування, ефективність хірургічного лікування, ефективність застосування АСС, ефективність застосування пегвісоманту та його вартість. Фактор, що найбільше впливає на результати аналізу впливу на показники бюджету, визначено заявником як частка пацієнтів, що мали хірургічне лікування.

Під час проведення однофакторного аналізу чутливості значення вхідних параметрів змінювалися на +/-50%, а частка пацієнтів, що мали хірургічне лікування, визначено як фактор, що найбільше впливає на результати аналізу. Втім, значення цього параметру не може перевищувати 100%, тому факторами, що найбільше впливають на результати аналізу, є кількість пацієнтів з акромегалією, вартість лікування пегвісомантом та ефективність застосування АСС.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування пегвісоманту порівняно з відсутністю лікування представлені у таблиці 3.

Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000 Apr 20;342(16):1171-7. doi: 10.1056/NEJM200004203421604. PMID: 10770982.

⁴⁰ Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Bałdys-Waligórska A, Zieliński G, Bednarczuk T, Hubalewska-Dydejczyk A, Kamiński G, Marek B, Daroszewski J, Waśko R, Lewiński A. Acromegaly--a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol.* 2014;65(4):326-31. doi: 10.5603/EP.2014.0045. PMID: 25185857.

⁴¹ Bolanowski M, Zatonska K, Kaluzny M, Zielinski G, Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Daroszewski J, Szymczak J, Podgorski JK. A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27(6):828-32. PMID: 17187024.

⁴² Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5. PMID: 30050156; PMCID: PMC7136157.

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування пегвісоманту порівняно з відсутністю лікування

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом*	146	134	121	109	109
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (поступовий перехід)	48	85	121	109	109
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (повний перехід)	146	109	109	109	109
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	0	0	0	0	0
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн (поступовий перехід)	45 775 117,21	80 669 066,98	115 563 016,75	104 119 237,44	104 119 237,44

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід)	45 775 117,21	80 669 066,98	115 563 016,75	104 119 237,44	104 119 237,44
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн (повний перехід)	115 563 016,75	104 119 237,44	104 119 237,44	104 119 237,44	104 119 237,44
Додатковий вплив на бюджет, грн (повний перехід)	115 563 016,75	104 119 237,44	104 119 237,44	104 119 237,44	104 119 237,44

** - представлена заявником кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, кількості пацієнтів в сценарії повного переходу та враховує ефективність пегвісоманту (75%)*

Відповідно до значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, за результатами аналізу впливу на показники бюджету заявника в сценарії поступового переходу пацієнтів на лікування пегвісомантом вплив на бюджет у перші два роки – середній (від 38 до 100 млн грн), а у наступні роки – великий (перевищує 100 млн грн); в сценарії повного переходу – великий (перевищує 100 млн грн) щороку. В той же час, вплив на бюджет не перевищує значення фінансової доступності в 152 млн грн.

Сукупні витрати протягом часового горизонту аналізу (5 років) при застосуванні пегвісоманту (“новий сценарій”) в сценарії поступового переходу пацієнтів на лікування становлять 450 245 675,82 грн, в сценарії повного переходу – 532 039 966,52 грн.

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

В аналізі впливу на показники бюджету представлено порівняння діючого сценарію (відсутність терапії) та нового сценарію (пегвісомант). Незважаючи на те, що така медична технологія порівняння є коректною, компаратор в клінічному розділі досьє, аналізі ефективності витрат та аналізі впливу на показники бюджету має бути послідовним.

За даними альтернативних розрахунків кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування пегвісомантом у заявленому показанні, може скласти від 308 до 2063 пацієнтів. Таким чином, розраховані значення витрат є заниженими порівняно з потенційними сукупними витратами на всю популяцію пацієнтів.

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

За результатами державної ОМТ встановлено, що у досьє аналіз розв’язання проблеми, аналіз порівняльної клінічної ефективності та безпеки, аналіз ефективності витрат та аналіз впливу на показники бюджету не є послідовними щодо визначеного у досьє досліджуваного питання.

Уповноважений орган зазначає, що проведення державної ОМТ регламентується вимогами Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 (далі - Порядок) та нормативним документом, затвердженим наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 та який містить рекомендації щодо проведення державної ОМТ з урахуванням випадків, підстав для її проведення та (або) виду заявленої медичної технології, тобто рекомендаціями Настанови.

Відповідно до діючих нормативних документів під час проведення державної ОМТ наукові дані щодо заявленого лікарського засобу мають бути представлені відповідно до

заявленої популяції та обраного відповідного лікарського засобу порівняння (компаратора). Дана інформація (що відповідає досліджуваному клінічному питанню та корелює з схемою РІСО) має бути послідовною з аналізом розв'язання проблеми, аналізом клінічної ефективності, безпеки, аналізом ефективності витрат та аналізом впливу на показники бюджету.

Згідно з інструкцією для медичного застосування пегвісомант показаний для лікування акромегалії в пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I) в сироватці крові. Визначена популяція у досьє була звужена до підгрупи пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними. Застосування пегвісоманта як другої медикаментозної лінії у визначеній заявником популяції відповідає міжнародним рекомендаціям, і тому може бути розглянута при проведенні державної ОМТ, однак за такої умови дані порівняльної клінічної ефективності, безпеки та фармакоеконімічного аналізу мають бути послідовними з досліджуваним клінічним питанням та усіма визначеними елементами схеми РІСО (популяція, інтервенція, компаратор, результати).

У досьє для визначеної популяції пацієнтів компаратором був обраний ланреотид. Зважаючи на те, що за даними досьє в результаті пошуку не було знайдено досліджень, які б напряму порівнювали пегвісомант та ланреотид у обраній популяції пацієнтів, у клінічному розділі досьє було розширено перелік компараторів, а саме: ланреотид, плацебо, октреотид, пасиреотид, відсутність компаратора, а також було проведено окремо пошук досліджень для ланреотиду з метою проведення непрямого порівняння. Розширення переліку медичних технологій порівняння через відсутність результатів порівняльної клінічної ефективності для визначеного у досьє компаратора не відповідає вимогам Порядку, методологічним підходам проведення державної ОМТ, описаних у Настанові, та міжнародним підходам проведення ОМТ в цілому. Тим не менше, у клінічному розділі досьє не були представлені результати порівняльної клінічної ефективності пегвісоманту та ланреотиду, а ефективність медичної технології порівняння надана на основі припущення заявника про її подібність з ефективністю плацебо для визначеної у досьє популяції.

За результатами проведеної експертизи, консультації з профільними спеціалістами, представниками пацієнтських організацій уповноваженим органом було встановлено, що ланреотид, який у досьє обраний компаратором для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки з пегвісомантом, не відповідає реальній клінічній практиці ведення пацієнтів з акромегалією, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними. Під час проведення експертизи матеріалів досьє уповноважений орган неодноразово звертався до заявника для обґрунтування вибору компаратором ланреотиду для визначеної у досьє та вказаної вище когорти пацієнтів використання якого буде відповідати реальній практиці лікування акромегалії в Україні з перспективи держави як платника.

Отже, враховуючи вищезазначене, дані клінічного розділу досьє не можуть бути використані в локальних умовах України для визначення наявності чи відсутності клінічних переваг застосування пегвісоманту.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що пегвісомант має додану корисність, проте є більш витратним порівняно з ланреотидом. Враховуючи те, що ланреотид не є релевантним компаратором, докази порівняльної клінічної ефективності представлено некоректно, а заявлені результати аналізу, зокрема значення ICER, мають незначні розбіжності з наданими у фармакоеконімічній моделі розрахунками, представлені результати аналізу ефективності витрат в поточній редакції

досьє не можуть бути використані для визначення наявності чи відсутності економічних переваг застосування пегвісоманту.

Незважаючи на те, що у клінічному розділі досьє та фармакоекономічному аналізі заявник обрав компаратором ланреотид, при проведенні аналізу впливу на показники бюджету заявник зазначає, що ланреотид не може вважатись діючим сценарієм витрат, адже він не закуповується за централізованими бюджетними програмами, тому у досьє результати аналізу впливу на показники бюджету використання пегвісоманту представлено порівняно з відсутністю лікування. В той же час, основним фактором, що може впливати на коректність результату аналізу впливу на показники бюджету, є розмір цільової когорти пацієнтів, яка є потенційно заниженою, враховуючи обмеженість епідеміологічних даних на локальному рівні.

Таким чином, представлена у поточній редакції досьє інформація не може бути використана в умовах України для визначення наявності чи відсутності клінічних та економічних переваг застосування заявленого лікарського засобу.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Номенклатури централізованих закупівель за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» за напрямом «Медикаменти для громадян, які страждають на орфанні метаболічні захворювання» / Національний перелік, а саме у розділ XVIII. Гормони, інші лікарські засоби, що використовуються при ендокринних захворюваннях, 9. Гормони гіпофіза та гіпоталамуса та їх аналоги.

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

Відповідно до Порядку рекомендація щодо включення лікарського засобу до Національного переліку та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що закуповуються за кошти державного бюджету, надається на основі результатів порівняльної клінічної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб, аналізу впливу на показники бюджету, якості доказових даних, із врахуванням організаційних критеріїв та епідеміологічних показників щодо захворювання (поширеності, захворюваності та смертності в Україні). Рекомендація за результатами проведеної державної ОМТ надається на основі комплексної оцінки всіх зазначених ключових компонентів досьє з урахуванням досліджуваного клінічного питання, які мають бути послідовні та обґрунтовані.

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

Акромегалія – захворювання, при якій застосовується заявлений лікарський засіб, належить до переліку орфанних хвороб згідно наказу МОЗ України №778 від 27.10.2014 року. Відповідно до Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, що затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

Відповідно до інформації з листів експертів ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ” та представників Громадської спілки “Орфанні захворювання України” наразі в Україні не існує спеціальної програми щодо лікування пацієнтів із акромегалією, тому такі пацієнти приймають препарати нерегулярно та, зважаючи на високу вартість пролонгованих АСС та пегвісоманту, такі пацієнти залишаються на доступній терапії, підтримуючій терапії відчаю, яка іноді не відповідає міжнародним рекомендаціям та не є ефективною.

Станом на дату підготовки висновку відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи лікування акромегалії в Україні. Клінічні експерти, до яких звертався уповноважений орган, висловлюють прохання щодо створення робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги пацієнтам з акромегалією в Україні.

Наразі в Україні відбувається наповнення реєстру хворих на акромегалію та гіпофізарний гігантизм з регіонів спеціалістами ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ”. За даними, наданими обласними спеціалістами, на 2021 рік в Україні 844 хворих на акромегалію, за даними національного реєстру на 2022 рік кількість внесених пацієнтів складає до 500 осіб, однак розрахункова кількість пацієнтів з акромегалією в Україні, враховуючи епідеміологічні показники акромегалії у світі, становить біля 2500 пацієнтів. Звертаємо увагу на важливість збору інформації про епідеміологію захворювання, даних щодо ефективності різних методів лікування і відповідності терапевтичної тактики міжнародним клінічним настановам та рекомендаціям, а також оцінку якості надання медичної допомоги в Україні.

Під час проведення державної ОМТ було встановлено методологічні розбіжності у підготовці досьє та непослідовність представлених даних, які описані у висновку вище. Таким чином, представлена у поточній редакції досьє інформація не може бути використана в локальних умовах України для визначення наявності чи відсутності клінічних та економічних переваг застосування заявленого лікарського засобу порівняно з релевантним компаратором для умов системи охорони здоров'я України з перспективи державного платника.

Таким чином, враховуючи орфанний статус захворювання, зобов'язання України щодо забезпечення пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, прогалини у наданні медичної допомоги, незадоволену медичну потребу та обмеженість доступу пацієнтів до дороговартісного патогенетичного лікування, уповноваженим органом рекомендовано заявнику актуалізувати дані щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу пегвісомант порівняно з компаратором, який регулярно застосовується в клінічній практиці в Україні, обраним з перспективи державного платника для повторного проведення державної ОМТ з метою розробки рекомендацій для ухвалення рішення в системі охорони здоров'я щодо включення лікарського засобу до Національного переліку та (або) переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

Пегвісомант для лікування пацієнтів, у яких хірургічне лікування, променева терапія та подальша терапія АСС не дали належного ефекту (а саме нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці) або були неприйнятними, 22.02.2023

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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