

ЗАЯВА на проведення державної оцінки медичних технологій

1. Інформація про заявника

1) Найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника

ТОВ "Ново Нордіск Україна" як офіційний представник А/Т Ново Нордіск, Данія

2) Місцезнаходження (місце проживання)

Україна, місто Київ, 01014, вулиця Болсуновська, будинок 13-15.

3) Номер телефону контактної особи

+38095 710 02 41

4) Адреса електронної пошти

MPRV@novonordisk.com

1¹. Інформація про виробника заявленого лікарського засобу

1) Найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника

А/Т Ново Нордіск, Данія

2) Місцезнаходження (місце проживання)

Ново Алле 1, 2880, Багсваерд, Данія

3) Номер телефону контактної особи

+38095 710 02 41

4) Адреса електронної пошти

MPRV@novonordisk.com

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу

1) Торговельна назва лікарського засобу

Торговельна назва лікарського засобу: НовоСевен®.

2) Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування

Міжнародна непатентована назва: фактор коагуляції крові VII (coagulation factor VIIa) – ептаког альфа активований (eptacog alfa activated).

3) Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини)

Діюча речовина: eptacog alfa (activated) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого).

Допоміжні речовини: натрію хлорид; кальцію хлорид, дигідрат; гліцилгліцин; полісорбат 80; метіонін; сахароза; маніт (E421).

Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакогу альфа (активованого) після відновлення з розчинником.

Розчинник: гістидин, вода для ін'єкцій.

4) Форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів)

Для включення до позитивного списку – Національного переліку основних лікарських засобів або номенклатури (переліків, списків, реєстрів) пропонується форма випуску:

Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

1 картонна коробка містить 1 скляний флакон з білим порошком для приготування розчину для ін'єкцій, закритий хлорбутиловою гумовою пробкою і закупорений алюмінієвим ковпачком із захисним знімним ковпачком з поліпропілену, та 1 попередньо заповнений шприц зі скла типу 1, що містить 2 мл або 5 мл розчинника (гістидин, вода для ін'єкцій).

Шприц закритий з одного боку ковпачком з бромбутилової гуми та поліпропілену, а з іншого – поршнем з бромбутилової гуми та стопором з поліпропілену. Також у комплекті до шприца надається шток поршня з поліпропілену. Перехідник для флакона з фільтром тонкої очистки в індивідуальній упаковці.

5) Відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні

Лікарський засіб НовоСевен® зареєстровано в Україні (див. таблицю нижче).

Таблиця 1. Відомості про державну реєстрацію ЛЗ КСЕЛЬЯНЗ в Україні

Р/п	Строк дії	Склад діючих речовин	Виробник
UA/5178/01/05	необмежений з 10.11.2016	1 флакон містить 2 мг (100 КМО) ептакогу альфа (активованого)	А/Т Ново Нордіск (виробник діючої речовини, готового продукту та виробник, відповідальний за випуск серій готового продукту; дільниця виробництва, на якій проводиться контроль/випробування серії готового продукту; дільниця виробництва, на якій проводиться вторинне пакування готового продукту; дільниця виробництва, на якій проводиться виробництво нерозфасованого продукту, фільтрування, наповнення та ліофілізація порошку), Данія
UA/5178/01/04	необмежений з 10.11.2016	1 флакон містить 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого)	Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ унд Ко. КГ (дільниця, на якій проводиться виготовлення розчинника у попередньо наповненому шприці та його первинне пакування; дільниця виробництва, на якій проводиться контроль/випробування розчинника у попередньо наповненому шприці), Німеччина

6) Фармакологічна дія лікарського засобу

До складу препарату НовоСевен® входить активований рекомбінантний VII фактор коагуляції з молекулярною масою ~50000 дальтонів, вироблений методом генної інженерії з використанням як клітини-хазіяїна клітин нирок новонароджених хом'яків.

Механізм дії. Механізм дії полягає у зв'язуванні фактора VIIa з тканинним фактором. Цей комплекс переводить фактори IX і X в активну форму – IXa і Xa, що спричинює перетворення невеликих кількостей протромбіну в тромбін. Тромбін у місці ушкодження активує тромбоцити, V і VIII фактори, що спричинюють перетворення фібриногену у фібрин і утворення гемостатичного згустку. Препарат НовоСевен® у фармакологічних дозах незалежно від тканинного фактора прямо активує X фактор безпосередньо на поверхні активованих тромбоцитів, що знаходяться в зоні ушкодження. Це спричинює перетворення великої кількості протромбіну в тромбін без участі тканинного фактора.

Фармакодинамічна дія. Відповідно, фармакодинамічна дія VIIa фактора полягає в локальному збільшенні утворення Xa фактора, тромбіну і фібрину.

7) Фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією

Лікарський засіб НовоСевен® відноситься до гемостатичних засобів, а саме до факторів згортання крові. НовоСевен® має код АТХ B02BD08.

8) Одне показання до медичного застосування, за яким подається заява

Лікарський засіб НовоСевен® подається за показанням: лікування кровотеч у пацієнтів з уродженою гемофілією (А чи В) з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX >5 BU (одиниці Бетезда).

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

Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями:

- уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниці Бетезда);
- уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі;
- набута гемофілія;
- уроджений дефіцит VII фактора;
- тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa і/або HLA і резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час.

10) Спосіб застосування

Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.

Режим дозування. Гемофілія А або В з наявністю інгібіторів або набута гемофілія.

Препарат НовоСевен® слід вводити якнайшвидше після початку кровотечі. Початкову рекомендовану дозу вводять внутрішньовенно (болюсно) з розрахунку 90 мкг (4,5 КМО) на 1 кг маси тіла.

Після введення початкової дози може виникнути потреба у повторних введеннях. Тривалість лікування та інтервали між введеннями варіюють залежно від тяжкості кровотечі, виду інвазивної процедури або оперативного втручання.

Дозування для дітей. Наявний клінічний досвід свідчить про відсутність у цілому різниці між дозуванням для дорослих та дітей, хоча діти мають більш швидкий кліренс, ніж дорослі. У зв'язку з цим дітям можуть бути необхідні вищі дози rFVIIa для досягнення плазмової концентрації, подібної до такої у дорослих пацієнтів.

Інтервал між введеннями. Спочатку для досягнення гемостазу препарат повторно вводять через 2–3 години.

За необхідності продовження лікування після досягнення ефективного гемостазу введення повторюють через 4, 6, 8 або 12 годин стільки, скільки буде потрібно для лікування.

Легкі чи помірні кровотечі (у тому числі при амбулаторному лікуванні). В амбулаторних умовах раннє введення лікарського засобу виявляється ефективним при лікуванні слабких або помірних крововиливів у суглобах, м'язах, шкірі та слизових оболонках. Можна рекомендувати дві схеми введення лікарського засобу: 1) введення від двох до трьох доз лікарського засобу з розрахунку 90 мкг/кг маси тіла з інтервалом 3 години і потім введення ще однієї дози для підтримки гемостазу; 2) одноразове введення лікарського засобу у дозі 270 мкг/кг маси тіла.

Тривалість амбулаторного лікування не повинна перевищувати 24 годин. Продовження лікування вдома може розглядатися лише після консультації з центром лікування гемофілії.

Клінічного досвіду застосування одноразової дози 270 мкг/кг маси тіла пацієнтам літнього віку немає.

Тяжкі кровотечі. Рекомендується вводити початкову дозу 90 мкг/кг маси тіла під час транспортування хворого до лікарні, де він звичайно лікується. Величина наступних доз залежить від типу і тяжкості кровотечі. Спочатку препарат вводять кожну другу годину до досягнення поліпшення клінічного стану хворого. За необхідності продовження лікування інтервал між введеннями збільшують до 3 годин на 1–2 доби. Після цього на наступний період лікування інтервал між введеннями послідовно збільшують до 4, 6, 8 або 12 годин. Тяжкі кровотечі іноді потребують лікування протягом 2–3 тижнів і більше (залежно від клінічного стану хворого).

Моніторинг лікування – лабораторні тести. Проведення моніторингу лікування не є обов'язковою вимогою, оскільки тяжкість кровотечі і клінічна реакція на введення лікарського засобу НовоСевен® визначають необхідність подальшого його введення.

Після введення лікарського засобу НовоСевен® відзначено зменшення значень протромбінового часу і активованого питомого тромбопластинового часу, однак при цьому не було виявлено їх кореляції з клінічною ефективністю лікарського засобу.

11) 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

В рамках Національного переліку основних лікарських засобів передбачена група препаратів «Фактори згортання крові».

В рамках державних закупівель передбачена закупка рекомбінантного фактору згортання крові VIIa (ептаког-альфа активований) для забезпечення дітей та дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Вілебранда.

Існує декілька пакетів медичних гарантій, виходячи із змісту яких, можна стверджувати, що медична допомога при спонтанних кровотечах при гемофілії (в тому числі при інгібіторних формах) безпосередньо стосується пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я. До таких пакетів можна віднести наступні: (1) Лікування та супровід пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в стаціонарних та амбулаторних умовах; (2) Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах; (3) Хірургічні операції дорослим та дітям у стаціонарних умовах, хірургічні операції дорослим та дітям в умовах стаціонару одного дня, стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій; (4) Екстрена медична допомога; (5) Первинна медична допомога.

На проблематиці гемофілії (в тому числі і на суглобових кровотечах) в суспільстві наголошує НСЗУ у своїй публікації «Пацієнти з гемофілією мають право на безоплатну допомогу за Програмою медичних гарантій». Ця ж проблематика знайшла відображення у започаткуванні Всесвітнього дня гемофілії у 1989 році, який припадає на 17 квітня.

3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу. Зазначити перелік (номенклатуру) або документ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Якщо пункти 4-13 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, зазначити, які частини інформації в цих пунктах є конфіденційними та надати обґрунтування щодо конфіденційного характеру такої інформації.

Контекст цього досьє не стосується діагностики та лікування гемофілії в широкому розумінні, а стосується лише лікування кровотеч при ускладненій формі гемофілії А чи В, тобто того стану, коли на фоні лікування гемофілії в організмі пацієнта утворюються антитіла, які блокують дію відповідних факторів згортання (VIII або IX).

Слід зазначити, що ймовірність появи інгібіторної форми гемофілії залежить в тому числі і від рівня відповідного фактору згортання в крові. Згідно відкритих даних інгібітори рідко утворюються при наявності фактору згортання крові в концентрації понад 5%.

Впродовж визначення цільової популяції пацієнтів виявлено певну проблему – відсутність офіційних статистичних даних, що ускладнює розрахунок. За нашими даними, інгібіторну форму гемофілії в Україні встановлено приблизно у 100 пацієнтів.

При встановленні діагнозу інгібіторної форми гемофілії пацієнти мають декілька *незалежних* стратегій лікування: (1) ерадикація інгібіторів або індукція імунної толерантності; (2) профілактика кровотеч; (3) лікування кровотеч препаратами шунтуючої дії.

В контексті поданого досьє розглядається лише лікування спонтанних кровотеч препаратами шунтуючої дії.

Станом на сьогодні в Україні доступно два препарати шунтуючої дії: (1) активований рекомбінантний VII фактор коагуляції – ептаког альфа (активований) – НовоСевен®) та (2) білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII – Фейба.

Кожен із препаратів шунтуючої дії має достатньо високу ефективність, втім у випадках відсутності ефекту від лікування пацієнту слід підбирати інший метод лікування, зокрема перевести на інший препарат шунтуючої дії, що обумовлено різними механізмами дії обох ЛЗ. Підбір інших ЛЗ раціонально проводити в умовах стаціонару, до того ж тривале амбулаторне застосування препаратів шунтуючої дії без досягнення відповідного ефекту може мати негативні наслідки не тільки для здоров'я, але і для життя.

Дане досьє подається з **пропозицією включення ЛЗ НовоСевен® до Позитивного переліку** або у разі, якщо на момент розгляду Досьє рішення про єдиний позитивний перелік не буде врегульовано на законодавчому рівні, до одного із позитивних переліків, чинних

станом на сьогодні, за наступним показанням – лікування кровотеч у пацієнтів з уродженою гемофілією (А чи В) з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX >5 BU (одиниці Бетезда).

Генеральний Директор ТОВ «Ново Нордіск
Україна»
Мороз Владислав Вадимович

(найменування посади уповноваженої особи
заявника)



28 серпня 2023 р.