



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 за
скороченою процедурою: антиінгібіторний коагулянтний комплекс

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України 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 аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Представлені дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 01.09.2022.

Державна ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу антиінгібіторний коагулянтний комплекс за показанням лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А та В була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 5 пункту 8 (лист МОЗ України від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22) та підпункту 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого

постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 12.08.2021 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ФЕЙБА, порошок та розчинник для розчину для інфузій по 500 Од, 1000 Од, 2500 Од, порошок у флаконах та розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах; по 1 флакону з порошком у комплекті з 1 флаконом з розчинником та з пристосуванням для розведення ВАХЖЕСТ II Хай Флоу та набором для введення (1 одноразовий шприц, 1 одноразова голка, 1 голка-метелик) у коробці.

Виробник - Бакстер АГ, Австрія Зігфрід Хамельн ГмбХ, Німеччина.

Заявник - Бакстер АГ, Австрія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ФЕЙБА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Factor VIII inhibitor bypassing activity

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

1 флакон містить:

білок плазми людини - 200-600 мг з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII - 500 Од;

білок плазми людини - 400-1200 мг з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII - 1000 Од;

білок плазми людини - 1000-3000 мг з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII - 2500 Од;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію цитрат, дигідрат; флакон з розчинником містить воду для ін'єкцій.

5) форма випуску:

порошок та розчинник для розчину для інфузій

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Доза та тривалість лікування залежить від тяжкості порушення гемостазу, локалізації і сили кровотечі, а також клінічного стану хворого.

При виборі дози та частоти введення потрібно керуватись клінічною ефективністю у кожному конкретному випадку індивідуально.

Загалом рекомендується вводити препарат Фейба у дозі 50-100 Од/кг. При цьому не слід перевищувати разову дозу 100 Од/кг і максимальну добову дозу 200 Од/кг, окрім випадку, коли тяжкість кровотечі виправдовує використання вищих доз.

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%E4%E8%EC%E5%F2%E8%EB%F4%F3%EC%E0%F0%E0%F2>

Діти. Досвід застосування препарату дітям віком до 6 років обмежений, то ж режим дозування, як і для дорослих, потрібно адаптувати до клінічного стану дитини.

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

ФЕЙБА, реєстраційне посвідчення: №UA/16800/01/01, №UA/16800/01/02, термін дії РП з 15.06.2018 по 01.04.2023;

ФЕЙБА, реєстраційне посвідчення: №UA/16954/01/01, №UA/16954/01/02, №UA/16954/01/03, термін дії РП з 20.09.2018 по 20.09.2023.

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

Фактори згортання крові. Білки з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора VIII. Код АТХ B02B D03.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У зверненні МОЗ (від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22) вказане одне показання до медичного застосування: лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А або В.

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

Реєстраційне посвідчення №UA/16954/01/

Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії А.

Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії В за відсутності іншого специфічного лікування.

Лікування кровотеч у пацієнтів не хворих на гемофілію з набутими інгібіторами до фактора VIII.

Профілактика кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які пережили значну кровотечу або мають високий ризик значної кровотечі.

Як зазначено в інструкції для медичного застосування щодо профілактичного застосування лікарського засобу пацієнтам з гемофілією В з наявністю інгібіторів, то через рідкість захворювання існують лише обмежені клінічні дані щодо застосування препарату ФЕЙБА для профілактики кровотечі у пацієнтів, хворих на гемофілію (клінічні випадки, описані у літературі (n=7), і клінічні дані, отримані у ході досліджень 090701 з вивчення профілактичного застосування препарату (n=1)).

Реєстраційне посвідчення №UA/16800/01/

У затвердженій наказом МОЗ України інструкції для медичного застосування у розділі, який призначений для медичних працівників, зазначений режим введення лікарського засобу при спонтанних кровотечах (при крововиливах в суглоби, м'язи

і м'які тканини, при кровотечах зі слизових оболонок та інших тяжких кровотечах); при хірургічних втручаннях; в якості профілактики у пацієнтів, з гемофілією А та інгібіторами (а саме в якості профілактики кровотеч у пацієнтів з високими титрами інгібіторів і частими кровотечами після невдалої індукції імунної толерантності (далі - ІТ) або коли ІТ не розглядається; в якості профілактики кровотеч у пацієнтів з високими титрами інгібіторів під час індукції імунної толерантності (ІТ)); застосування препарату Фейба особливим категоріям пацієнтів.

Щодо лікування пацієнтів з гемофілією В з наявністю інгібіторів до фактора ІХ, то досвід застосування у таких пацієнтів обмежений через рідкість захворювання. П'ять пацієнтів з гемофілією та інгібіторами до фактора ІХ отримали лікування препаратом ФЕЙБА у ході проведення клінічних досліджень у разі необхідності, з метою профілактики або у разі хірургічних втручань.

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

У листі зверненні МОЗ (від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22) зазначено, що державна ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу антиінгібіторний коагулянтний комплекс (МНН Factor VIII inhibitor bypassing activity) має бути проведена за показанням лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А або В.

Спадкова недостатність фактора VIII, гемофілія А та спадкова недостатність фактора ІХ, гемофілія В включені до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216.

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)

Гемофілія — це рідкісне спадкове порушення згортання крові, пов'язане з мутацією в Х-хромосомі. Гемофілія А обумовлена дефіцитом фактора коагуляції VIII (FVIII), гемофілія В — дефіцитом фактора ІХ (FIX).

«Інгібіторами» при гемофілії називають антитіла класу IgG до екзогенного фактора згортання крові VIII (FVIII) або фактора ІХ (FIX), які нейтралізують функцію введених концентратів фактора згортання крові. Інгібітори вимірюються за допомогою аналізу Бетезда або аналізу Бетезда у модифікації Ніймегена. За визначенням, позитивний аналіз на інгібітор — це титр $>0,6$ одиниць Бетезда (ОБ) для FVIII та $\geq 0,3$ ОБ для FIX. Низький титр/низькорреагуючий інгібітор — це інгібітор з титром $<5,0$ ОБ, а високий титр/високореагуючий інгібітор — інгібітор з титром $\geq 5,0$ ОБ.

Інгібітори розвиваються із кумулятивною частотою приблизно 30% у раніше нелікованих пацієнтів з гемофілією А, з яких 79% виникають протягом перших 20 експозицій, а решта (21%) протягом перших 75 експозицій (**експозиція визначається як будь-який 24-годинний період, протягом якого вводиться препарат, що містить фактор коагуляції FVIII або FIX*). Формування інгібіторів у пацієнтів з гемофілією В відбувається нечасто, з кумулятивною частотою до 5%. Виявлення інгібіторів при гемофілії В подібне до їхнього виявлення при гемофілії А, причому більшість інгібіторів утворюється після медіанного значення у 9–11 експозицій та до 20 експозицій, і як правило, до 2 років.²

Інгібітори до FVIII або FIX пов'язані з підвищеним тягарем захворювання, включаючи підвищений ризик ускладнень з боку опорно-рухового апарату, болю, фізичних обмежень та проблем із лікуванням, які можуть впливати на фізичне функціонування пацієнта, здатність до фізичних навантажень та якість життя. Розвиток інгібітору до FIX вважається найсерйознішим ускладненням у пацієнтів з гемофілією В, не тільки через втрату відповіді на замісну терапію FIX, але й пов'язані з цим ризики розвитку анафілактичних реакцій та нефротичного синдрому.

Сучасні стратегії менеджменту інгібіторів полягають у триетапному підході:

- ерадикація інгібітора: якнайшвидше використання ІТ після діагностики інгібітора;
- профілактика кровотеч: запобігання епізодам кровотеч упродовж ІТ, або коли ІТ неефективна/недоступна пацієнту;
- лікування препаратами із шунтуючим механізмом дії: застосування препаратів із шунтуючим механізмом дії з метою лікування у разі гострих епізодів кровотеч або при хірургічних втручаннях³.

Найточніші оцінки поширеності гемофілії, які ґрунтуються на достовірних даних національних реєстрів пацієнтів та щорічних міжнародних звітів Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) свідчать, що розрахункова кількість чоловіків із гемофілією в усьому світі становить 1 125 000 осіб, у більшості з яких діагноз не встановлений, при цьому близько 418 000 чоловіків мають гемофілію тяжкої форми.

Гемофілія А зустрічається набагато частіше, ніж гемофілія В. За оцінками, частка гемофілії А становить 80–85% усіх випадків гемофілії; на гемофілію В припадає 15–20% усіх випадків. За оцінками, поширеність гемофілії А усіх ступенів тяжкості становить 17,1 випадків на 100 000 чоловічого населення (з них 6,0 випадків тяжкої гемофілії А), а поширеність усіх ступенів тяжкості гемофілії В складає 3,8 випадків на 100 000 чоловічого населення (з них 1,1 випадків тяжкої гемофілії В). Поширеність гемофілії А усіх ступенів тяжкості серед

² <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1922.pdf>

³ <https://www.umj.com.ua/article/198028/algoritmi-vedennya-patsiyenta-z-ingibitornoyu-formoyu-gemofiliyi>

новонароджених дітей оцінюють на рівні 24,6 випадків на 100 000 хлопчиків (з них 9,5 випадків тяжкої гемофілії А), поширеність гемофілії В усіх ступенів тяжкості — 5,0 випадків на 100 000 хлопчиків (з них 1,5 випадки тяжкої гемофілії В).

За відкритими даними, опублікованими 08.07.2019 на офіційному сайті Національної академії медичних наук України,⁴ розповсюдженість гемофілії у більшості європейських країн становить 13-18 випадків на 100 тис. чоловічого населення, або за даними ВООЗ та Всесвітньої Федерації Гемофілії 1:10 000 новонароджених хлопчиків. У всьому світі нараховується біля 350 тис. хворих на гемофілію. Станом на 01 грудня 2013 р. в Україні на диспансерному обліку, за даними регіонів, перебувало 2076 хворих дорослого віку на гемофілію та хворобу Віллебранда. На дату публікації інформації 245 дітей з гемофілією А потребують профілактичного лікування у постійному режимі, 36 дітей з гемофілією В та 4 дитини з третім типом хвороби Віллебранда.

Відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 кількість пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу В становить 2 дорослих та 3 дітей, а з інгібіторною формою гемофілії типу А - 49 дорослих та 103 дітей за даними 2022 року.

Гемофілія А та В входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216.

Слід відзначити, що розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки⁵ (далі - Концепція). Мета Концепції - зменшити смертність від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищити якість життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу. Відповідно до Концепції 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.

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

⁴ <http://amnu.gov.ua/zagolovok-292/>

⁵ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

З метою пошуку рекомендацій щодо застосування антиінгібіторного коагулянтного комплексу (далі - АКК) для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А або В проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, Trip Database.

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України:

Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011⁶ - включений.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁷ відсутній стандарт медичної допомоги, клінічний протокол для лікування гемофілії А та В.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Рекомендації Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією, США (MASAC - Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation) щодо препаратів, схвалених для лікування гемофілії та інших розладів згортання крові (MASAC Document 272 - MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders, 2022)⁸

Лікування пацієнтів зі спадковою гемофілією А або В та інгібіторами фактора VIII або фактора IX

Мають показання для лікування та/або профілактики епізодів кровотечі у пацієнтів із інгібіторами кілька лікарських засобів, які не є взаємозамінними. Вибір лікарського засобу залежить від багатьох факторів, включаючи тип інгібітора (низькореагуючий/високореагуючий інгібітор), поточний титр інгібітора, місце кровотечі, попередню реакцію на лікарські засоби, наявність даних клінічних досліджень, що підтверджують застосування лікарських засобів, і доступність нефакторних лікарських засобів (наприклад, еміцизумаб). При високих титрах інгібіторів ІТ є найкращим варіантом ведення таких пацієнтів. Настійно рекомендується проконсультуватися з лікарями Центру лікування гемофілії щодо вибору лікарського засобу для ведення пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії А або В.

До препаратів шунтуючої дії (bypassing agents, BPA) для лікування інгібіторної форми гемофілії А або В відносять АКК (FEIBA⁹) і концентрат рекомбінантного активованого фактора VII (ептаког альфа (NovoSeven RT¹⁰) та

⁶ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

⁷ <https://www.dec.gov.ua/mtd/gemofiliya/>

⁸ <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-272-masac-recommendations-concerning-products-licensed-for-the-treatment-of-hemophilia-and-other-bleeding-disorders>

⁹ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/feiba-nf-anti-inhibitor-coagulant-complex>

¹⁰ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/novosevenrt>

ептаког бета (SEVENFACT¹¹)). Еміцизумаб-kxwh (Hemlibra¹²) — це гуманізоване, рекомбінантне, біоспецифічне моноклональне антитіло, яке замінюючи частину функції кофактора FVIII зв'язується з FIX/FIXa і FX/FXa, запобігає або зменшує кровотечі у дорослих, підлітків, дітей і немовлят з гемофілією А та інгібіторами.

Ризик тромбоемболії: при застосуванні препаратів шунтуючої дії існують ризики тромбоутворення, тому важливо, щоб лікарі та пацієнти не перевищували рекомендовані дози. Пацієнтам, хто застосовує еміцизумаб з профілактичною метою, слід уникати супутнього застосування АКК під час і до шести місяців після застосування еміцизумабу, оскільки залишкові рівні еміцизумабу можуть зберігатися в плазмі.

Лікування хворих на набуту гемофілію А з інгібіторами

За певних умов у осіб, які не народилися з гемофілією, можуть вироблятися антитіла або інгібітори, які викликають руйнування фактора VIII, що призводить до клінічної кровотечі через дуже низький рівень цього фактора згортання крові. Такі інгібітори можуть утворюватись у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, системним червоним вовчаком та іншими аутоімунними захворюваннями, однак часто не вдається виявити супутні захворювання. Особи з набутою гемофілією А повинні лікуватися гематологами, які мають досвід ведення таких пацієнтів. Такі пацієнти можуть лікуватися ептакогом альфа, АКК, обізуrom¹³ (схвалений Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для використання лише при набутій гемофілії А).

2. Рекомендації Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією, США (MASAC) щодо введення в домашніх умовах препаратів шунтуючої дії пацієнтам із гемофілією та з інгібіторами до факторів згортання (MASAC Document 271 - Recommendation on Administration of Inhibitor Bypassing Agents in the Home for Patients with Hemophilia and Inhibitors, 2022)¹⁴

Лікування кровотечі препаратами шунтуючої дії, а саме АКК або рекомбінантним FVIIa (rFVIIa) може бути показане у разі гострої травми, кровотечі та при необхідності хірургічного втручання. Ці лікарські засоби також можна використовувати для профілактики окремо або при проведенні ПТ.

Для профілактики кровотечі у пацієнтів із інгібіторними формами гемофілії А застосовують еміцизумаб, який не показаний для лікування гострих кровотеч.

Повідомлялось про виникнення тромботичних явищ і тромботичної мікроангіопатії у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А на фоні терапії еміцизумабом та введення АКК у дозі понад 100 Од/кг/добу протягом 24 годин або

¹¹ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/sevenfact>

¹² <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors>

¹³ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/obizur>

¹⁴ <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-271-recommendation-on-administration-of-inhibitor-bypassing-agents-in-the-home-for-patients-with-hemophilia-and-inhibitors>

більше. Повідомлялося також про випадки тромбоутворення під час застосування АКК (без еміцизумабу) у високих дозах (200 ОД/кг/день) та/або у пацієнтів із факторами ризику тромбозу; про серйозні артеріальні та венозні тромботичні події після застосування ептакогу альфа (без одночасного застосування еміцизумабу) та після введення ептакогу бета.

MASAC рекомендує пацієнтам з інгібіторними формами гемофілії призначати відповідні препарати шунтуючої дії для введення вдома з метою лікування або запобігання кровотечі, відповідно до персоналізованого плану лікування кровотечі. Про будь-яку побічну реакцію, що виникла під час застосування лікарських засобів слід повідомляти Центр лікування гемофілії, фармацевтичну компанію та Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA).

3. Міжнародні узгоджені рекомендації щодо лікування осіб з гемофілією В 2022 року (International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B, 2022)¹⁵

Міжнародна група була скликана в липні 2020 року, до складу якої увійшли 15 членів з 12 країн (Австралія, Велика Британія, Бельгія, Франція, Німеччина, Іспанія та Швеція, Японія, Бразилія, Колумбія, Канада, Сполучені Штати), та включала у склад гематологів з досвідом лікування дітей і дорослих з гемофілією В, експертів з молекулярної біології та біомедичних наук.

Для пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії В, які мають гостру кровотечу, травму або потребують хірургічного втручання доступні два лікарські засоби: АКК або rFVIIa. rFVIIa має бути першим вибором, АКК може бути терапевтичним варіантом, однак він містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.

ІТ може використовуватись при веденні пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії В, однак потрібно зважувати на співвідношення ризиків та користі та проводитись під наглядом команди лікарів з досвідом ведення таких пацієнтів у спеціалізованому центрі. Необхідно проводити постійний моніторинг стану пацієнта щодо можливого розвитку нефротичного синдрому та/або тяжких алергічних реакцій.

4. Оновлення консенсусної заяви педіатричної Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation UKHCDO) щодо індукції імунної толерантності при тяжкій гемофілії А (Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update, 2021)¹⁶

Центр гемофілії Великобританії (UKHCDO) вважає, що довготривала індукція толерантності до фактора VIII та довгострокова підтримка залишаються важливою метою лікування нещодавно підтверджених інгібіторів у пацієнтів з мінімальним

¹⁵ https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20406207221085202#_i7

¹⁶ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14381>

курсом лікування <150 експозиції і, отже, ІТ залишається рекомендованим у Великобританії стандартом лікування у цій групі пацієнтів. До схвалення еміциумабу UKHCDO при проведенні ІТ рекомендували застосовувати помірні (100 Од/кг) і високі (200 Од/кг) дози, високочастотне (щоденне) введення концентрату FVIII. Наразі, при застосуванні еміциумабу як лікарського засобу для профілактики кровотеч, Робоча група UKHCDO переглянула консенсусну заяву та представляє рекомендації щодо застосування доз та частоти введення концентрату FVIII при ІТ.

ІТ слід пропонувати дітям з тяжкою гемофілією А та інгібітором фактора VIII $\geq 0,6$ ОБ за результатами аналізу Бетезда у модифікації Ніймегена. ІТ слід починати, як тільки буде підтверджено наявність інгібітору, незалежно від титру, без переривання лікування у випадку пацієнтів, які отримують профілактику FVIII.

У якості першої лінії для проведення ІТ слід використовувати концентрат рекомбінантного FVIII. За відсутності поточних високоякісних даних, що демонструють перевагу будь-якого окремого препарату, зазвичай ІТ проводять тим лікарським засобом, який використовує пацієнт під час діагностування утворення інгібітора.

Титр інгібітора < 2 ОБ: якщо новонародженому або дитині вводять у якості першої лінії концентрат FVIII з метою профілактики кровотечі, тоді необхідно розпочати ІТ, підвищивши дозу FVIII до 50 МО/кг через день. Якщо піковий титр залишається < 2 ОБ і у пацієнта не виникають епізоди кровотечі, профілактика еміциумабом не потрібна. Якщо виникають суглобові або клінічно значущі крововиливи у м'які тканини, що потребує лікування концентратом FVIII, слід розпочати вводити еміциумаб з метою профілактики майбутніх кровотеч.

Титр інгібітора 2-5 ОБ: стартова доза ІТ - 50 МО/кг через день. Для вирішення необхідності введення еміциумабу необхідно враховувати фенотип кровотечі та тенденцію утворення інгібітора.

Титр інгібітора > 5-200 ОБ: стартова доза ІТ - 50 МО/кг через день. Одночасно розпочніть профілактику еміциумабом. Збільшити дозу рекомбінантного FVIII до 100 МО/кг/добу, якщо на фоні цього режиму ІТ титр інгібітора > 200 ОБ.

Титр інгібітора > 200 ОБ: стартова доза ІТ - 100 МО/кг/добу. Одночасно розпочніть профілактику еміциумабом.

Не слід переривати та змінювати дози FVIII, оскільки це може поставити під загрозу успіх ІТ.

UKHCDO та Національна база даних гемофілії продовжують збирати дані про результати ІТ та дані про несприятливі події.

5. Рекомендації Всесвітньої федерації гемофілії щодо лікування гемофілії (World Federation of Hemophilia (WFH) Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, 2020)¹⁷.

Рекомендації для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А для лікування гострих кровотеч:

- Всесвітня федерація гемофілії (ВФГ) рекомендує проводити лікування з урахуванням типу інгібітору:

- низькореагуючі - концентрат FVIII;

- виськореагуючі - препарати шунтуючої дії (АКК, rFVIIa).

- Для тих, хто отримує профілактику еміцизумабом, ВФГ рекомендує замісну терапію фактором згортання крові та, у випадку призначення препаратів шунтуючої дії, рекомендує надавати перевагу використанню rFVIIa над АКК для уникнення ризику тромботичної мікроангіопатії.

Рекомендації щодо проведення ІТ у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А: при стійких низькореагуючих інгібіторах, ВФГ пропонує розглянути доцільність ІТ. Пацієнтам з гемофілією А та стійкими інгібіторами, у яких ІТ не була успішною, або які ніколи не проходили ІТ, ВФГ рекомендує профілактику еміцизумабом порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії (rFVIIa або aPCC), оскільки еміцизумаб є більш ефективним у профілактиці кровотеч та простішим у введенні завдяки підшкірному введенню раз на тиждень.

Рекомендації для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які готуються до хірургічного втручання або інвазивної процедури:

- при низькореагуючих інгібіторах - ВФГ пропонує використовувати більш високі дози та частіше введення FVIII, також визнає як можливий варіант безперервну інфузію з коригуванням дози FVIII. Якщо пацієнт отримувал еміцизумаб - рекомендує надавати перевагу використанню rFVIIa над АКК;

- при виськореагуючих інгібіторах - ВФГ рекомендує терапію препаратами шунтуючої дії (АКК, rFVIIa на розсуд лікаря). Якщо терапія одним препаратом шунтуючої дії не спрацьовує, іншим терапевтичним підходом є чергування rFVIIa з АКК. Для пацієнтів, які отримують еміцизумаб, ВФГ рекомендує концентрат FVIII або низькодозову замісну терапію фактором, або її відсутність (у випадку незначної операції або інвазивної процедури).

Рекомендації для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії В для лікування гострих кровотеч:

ВФГ рекомендує проводити лікування з урахуванням типу інгібітору:

- низькореагуючі - препарат, що містить FIX, якщо відсутні алергічні реакції на FIX;

- виськореагуючі - ВФГ надає перевагу rFVIIa перед АКК, оскільки АКК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.

¹⁷ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>

Рекомендації щодо проведення ІТ у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії В: ВФГ не може надати рекомендації щодо використання ІТ, оскільки досвід застосування ІТ при гемофілії В є обмеженим.

Рекомендації для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії В, які готуються до хірургічного втручання або інвазивної процедури:

- при низькореагуючих інгібіторах, ВФГ не надає переваги типу препаратів FIX, але рекомендує частіші введення.
- ВФГ рекомендує rFVIIa, а не АКК, оскільки АКК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.
- Для пацієнтів, які мають алергічну реакцію на FIX, ВФГ надає перевагу rFVIIa перед АКК, оскільки АКК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.

6. Рекомендації Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією (MASAC) щодо застосування та контролю перебігу захворювання еміцизумабом-kxwh (Hemlibra®) у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами до FVIII або без них (MASAC Document 258 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors, 2020)¹⁸

Рекомендації щодо лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до FVIII, які отримували еміцизумаб. Незважаючи на високу ефективність еміцизумабу у запобіганні кровотеч, епізоди кровотеч все одно можуть виникати, що потребує одночасного застосування альтернативної гемостатичної терапії.

Гострі кровотечі слід лікувати за допомогою рекомбінантного FVIIa (rFVIIa) у дозі 90-120 мкг/кг як початкової дози. Переважну більшість кровотеч слід контролювати за допомогою 1-3 доз, введених не частіше, ніж через кожні 2 години. Слід уникати застосування АКК для лікування епізодів кровотечі, які виникають на фоні профілактики еміцизумабом. rFVIIa має бути першим варіантом лікування гострих кровотеч, оскільки застосування цієї комбінації не змінює профіль безпеки rFVIIa. Якщо використовується АКК, його слід застосовувати у дозі не більше ніж 50 МО/кг, що вводиться як початкова доза, і не перевищувати 100 МО/кг/добу. Тривалість терапії АКК також слід звести до мінімуму, оскільки тривале застосування протягом > 24 годин у дозах вище 100 МО/кг/добу може бути пов'язане з тромбозом та розвитком тромботичної мікроангіопатії.

7. Тимчасові рекомендації Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation UKHCDO) щодо лікування епізодів кровотеч при гемофілії А, ускладненої утворенням інгібіторів до фактора VIII у пацієнтів, які отримували еміцизумаб (Treatment of bleeding episodes in haemophilia A

¹⁸<https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>

complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee, 2018)¹⁹

Щоб звести до мінімуму ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням еміцизумабу, Центр гемофілії Великобританії (UKHCDO) видає дане проміжне оновлення своїх поточних рекомендацій щодо лікування епізодів кровотеч при гемофілії А, ускладнених наявністю інгібіторів до FVIII, на основі обмеженої кількості опублікованих даних, доступних у лютому 2018 року. Ці вказівки є консенсусною заявою і написані з перспективи британських лікарів та клініцистів.

Основні рекомендації:

- Перед початком застосування еміцизумабу слід виміряти титр інгібіторів FVIII.
- Перша лінія лікування епізодів кровотеч має бути проведена за допомогою rFVIIa. FVIII людини або рекомбінантний свинячий FVIII можуть бути застосовані, якщо кровотеча не зникає при введенні rFVIIa, а титр інгібіторів низький.
- Епізоди кровотеч не слід лікувати АКК, крім випадку, коли немає інших варіантів. При використанні АКК початкова доза не повинна перевищувати 50 ОД/кг. Якщо потрібна друга доза АКК, пацієнт повинен бути госпіталізований для спостереження щодо потенційного розвитку тромботичної мікроангіопатії.
- Через тривалий період напіввиведення еміцизумабу слід дотримуватися цих рекомендацій щодо лікування протягом 6 місяців після припинення прийому зазначеного лікарського засобу.

У листах МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22) було визначене показання для медичного застосування - лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А або В та компаратори до АКК - рекомбінантний фактор згортання крові VIIa (ептаког альфа активований), еміцизумаб, терапія індукції імунної толерантності.

ІТ - це окрема стратегія ведення пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії, мета якої ерадикація інгібітора, та передбачає часте введення людині з інгібіторами доз фактора згортання крові протягом кількох місяців, а іноді і років, щоб привчити організм приймати лікарський засіб, не пригнічуючи його. Дана стратегія не націлена на лікування гострих кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, тому при проведенні пошуку даних порівняльної ефективності АКК для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії ІТ у якості компаратора не розглядалась.

¹⁹http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-Collins_et_al-2018-Haemophilia.pdf

Наступною стратегією менеджменту інгібіторів у пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії є профілактика кровотеч (запобігання епізодам кровотеч упродовж ІТ, або коли ІТ неефективна/недоступна пацієнту). Відповідно до інструкції для медичного застосування еміцизумабу даний лікарський засіб показаний для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII. Таким чином, еміцизумаб для пацієнтів (дорослих та дітей) з інгібіторною формою гемофілії А показаний для профілактики, а не лікування епізодів кровотеч, тому при проведенні пошуку даних порівняльної ефективності АКК для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії еміцизумаб у якості компаратора не розглядався. Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки препаратів шунтуючої дії та еміцизумабу наведена у висновку з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою (еміцизумаб) від 06.10.2021²⁰.

Додатково необхідно зауважити щодо лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії В. За даними Всесвітньої федерації гемофілії у пацієнтів з гемофілією В та високореагуючими інгібіторами до FIX перевага надається rFVIIa перед АКК; пацієнтам з гемофілією В та низькореагуючими інгібіторами до FIX для лікування гострих кровотеч рекомендовано використовувати препарат, що містить FIX, якщо відсутні алергічні реакції на FIX. У випадку алергічної реакції/анафілаксії на введення FIX, для лікування гострих кровотеч Всесвітня федерація гемофілії рекомендує використовувати rFVIIa, але виступає проти використання АКК, оскільки він містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.

Для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії В Всесвітня федерація гемофілії не може надати рекомендації щодо використання терапії ІТ, оскільки досвід застосування ІТ при гемофілії В є обмеженим.

Відповідно до інструкції для медичного застосування (РП №UA/16954/01/) Фейба показана для лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії В за відсутності іншого специфічного лікування. Щодо застосування у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії В, то, як зазначено в інструкції для медичного застосування щодо профілактичного застосування лікарського засобу пацієнтам з гемофілією В з наявністю інгібіторів, через рідкість захворювання існують лише обмежені клінічні дані щодо застосування препарату ФЕЙБА для профілактики кровотечі у пацієнтів, хворих на гемофілію (клінічні випадки, описані у літературі (n=7), і клінічні дані, отримані у ході досліджень 090701 з вивчення профілактичного застосування препарату (n=1)).

²⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/10/dodatok_emicyzumab_vysnovok.pdf

Таким чином, для подальшого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу АКК було сформульоване наступне **досліджуване клінічне питання**: визначити ефективність та безпеку застосування антиінгібіторного коагулянтного комплексу у порівнянні з рекомбінантним фактором VIIa (ептаког альфа) для лікування гострих кровотеч у пацієнтів будь-якого віку з інгібіторною формою гемофілії А.

Досліджуваний лікарський засіб (ЛЗ): антиінгібіторний коагулянтний комплекс (АКК) (B02BD03).

ЛЗ порівняння: рекомбінантний фактор VIIa (ептаког альфа) (B02BD08).

Досліджувана популяція: пацієнти будь-якого віку з інгібіторною формою гемофілії типу А.

Основні досліджувані результати: час припинення епізоду гострої кровотечі, кількість пацієнтів, які потребують додаткової дози чи альтернативного ЛЗ.

Стратегія пошуку даних: пошук даних проведено у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, PROSPERO. Роки пошуку 2010-2022. Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями.

Критерії включення: систематичні огляди та мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення застосування АКК у порівнянні з rFVIIa для лікування гострих кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А.

Критерії виключення: рандомізовані контрольовані дослідження; дослідження на тваринах, здорових добровольцях; відсутність представлення результатів дослідження.

Ключові слова пошуку: hemophilia A, FVIII inhibitors, bypassing agents, recombinant activated factor VIIa, rFVIIa, eptacog alfa, activated prothrombin complex concentrate, aPCC, prothrombin complex concentrate. Під час пошуку інформації використано оператори «Boolean» (AND, OR). Застосовувалися фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

Узагальнення отриманих даних: за даними двох баз були виявлені 33 цитати щодо вторинних джерел інформації. Після виключення дублікатів, вчитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу був відібраний систематичний огляд Matino et al., 2015²¹.

Метою систематичного огляду результатів рандомізованих (РКД) та квазірандомізованих контрольованих клінічних досліджень було вивчення клінічної ефективності рекомбінантного фактору VIIa (rFVIIa) порівняно з неактивованим антиінгібіторним коагулянтним комплексом (Prothrombin complex concentrates, PCC) або АКК (activated prothrombin complex concentrates) для лікування епізодів гострої кровотечі у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії.

²¹ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004449.pub4/full#CD004449-sec-0054>

Первинні результати клінічної ефективності

Рання зупинка кровотечі:

1) що визначається за змінами будь-якої суб'єктивної або об'єктивної оцінки за шкалою болю і рухливості (*ефективну реакцію було визначено шляхом створення дихотомії ефективної та частково ефективної відповіді порівняно з малоефективною та неефективною реакцією, застосовуючи метод граничних ймовірностей (marginal probabilities method)*);

2) що визначається за об'ємом гематоми, що рентгенологічно оцінювався в будь-який момент протягом перших 48 годин.

Вторинні результати клінічної ефективності: кількість учасників, які потребують додаткового або альтернативного лікування; кількість учасників з побічними ефектами (тромбози, алергічні реакції); результати лабораторних тестів гемостазу.

Пошук РКД та квазірандомізованих клінічних досліджень rFVIIa та PCC, АКК для лікування дітей та дорослих з гемофілією будь-якого ступеня тяжкості з діагностованим зниженням рівня FVIII або FIX у крові та наявності інгібіторів до FVIII або FIX будь-якого титру був проведений у Реєстрі випробувань коагулопатій Групи муковісцидозу та генетичних розладів (Group's Coagulopathies Trials Register) та Кокренівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), базі даних MEDLINE та використовуючи ручний пошук в журналі "Haemophilia".

З 15 досліджень, знайдених у результаті пошуку, 2 РКД були включені для проведення систематичного огляду (далі - дослідження Astermark, 2007 та дослідження Young, 2008). Обидва дослідження порівняльної клінічної ефективності rFVIIa та АКК були багатоцентровими перехресними відкритими РКД.

Авторами публікації проведена оцінка якості включених досліджень, що передбачала оцінку методу рандомізації, засліплення, застосування аналізу наміру лікувати (intention-to-treat analyses), оцінка кількості втрачених учасників для спостереження або згодом виключено з дослідження. Загалом обидва включені клінічні дослідження показали методологічні недоліки, а саме існували серйозні проблеми щодо того, як були розроблені обидва дослідження, стосовно того, до якої групи лікування входила кожна особа (як до початку, так і під час випробування), а також щодо того, як оброблялися відсутні результати.

Дослідження Astermark, 2007 включало 66 пацієнтів (дорослих та дітей) з інгібіторною формою гемофілії А, пацієнтам вводили АКК у дозі від 75 до 100 МО/кг та rFVIIa у дозі від 90 до 120 мкг/кг (за необхідності дозу повторювали через 2 години), з перехресним варіантом при наступному епізоді кровотечі.

У дослідження Young, 2008 було включено 42 пацієнта (дорослих та дітей) з інгібіторною формою гемофілії А та В (не зазначено точної кількості пацієнтів з гемофілією А та гемофілією В). Для лікування гострої кровотечі пацієнтам вводили

rFVIIa 90 мкг/кг у години 0, 3, 6 (далі - група rFVIIa 90 мкг/кг) або rFVIIa 270 мкг/кг (далі - група rFVIIa 270 мкг/кг) у вигляді одноразового внутрішньовенного болюсу (з наступним двома інфузіями плацебо), або АКК 75 МО/кг.

В обох дослідженнях, через особливості клінічного стану, що оцінювався, результати були суб'єктивними (ефективність лікування пацієнти оцінювали у вигляді загальної оцінки, припинення болю, покращення рухливості, потребі у додатковому лікуванні). Жоден із використаних показників не був загальним для обох досліджень. Первинний і вторинний результати клінічного дослідження Young, 2008 відповідали визначеним первинним та вторинним кінцевим точкам систематичного огляду. Оцінка профілю безпеки досліджуваних лікарських засобів проводилась лише у дослідженні Young, 2008. Авторами публікації зазначено, що оскільки два клінічних дослідження не мали загальних результатів ефективності, які можна було б об'єднати, мета-аналіз проведений не був.

Результат за визначеними у систематичному огляді кінцевими точками:

1. Рання зупинка кровотечі:

1.1. зміни будь-якої суб'єктивної або об'єктивної оцінки за шкалою болю та рухливості

Результати дослідження Astemark, 2007 були проаналізовані методом граничних ймовірностей. Гемостатичний ефект на 2 годину та на 6 годину спостереження у пацієнтів, які отримували АКК (75 - 100 МО/кг), та rFVIIa (90 - 120 мкг/кг x 2 дози) був порівняний (відношення шансів OR 1,96, 95% CI від 0,83 до 4,64 та OR 1,14 95% CI від 0,42 до 3,11 відповідно).

Оцінка граничної ймовірності була проведена для результатів дослідження Young, 2008 окремо для рухливості та болю для оцінок через 1, 3, 6 і 9 годин:

- результат оцінки рухливості у пацієнтів групи rFVIIa 270 мкг/кг та групи АКК, проведеної на 6 та 9 годину дослідження, був порівнюваним (OR 2,08, 95% CI від 0,51 до 8,51 та OR 1,00 95% CI від 0,24 до 4,10 відповідно);

- результат оцінки рухливості у пацієнтів групи rFVIIa 90 мкг/кг та групи АКК, проведеної на 6 та 9 годину дослідження, був порівнюваним (OR 1,00, 95% CI від 0,28 до 3,58 та OR 0,52 95% CI від 0,15 до 1,81 відповідно);

- результат оцінки больового синдрому у пацієнтів групи rFVIIa 270 мкг/кг та групи АКК, проведеної на 1, 3, 6 та 9 години дослідження, був порівнюваним (OR 1,00, 95% CI від 0,19 до 5,19; OR 0,61 95% CI від 0,05 до 6,96; OR 1,36, 95% CI від 0,35 до 5,27; OR 0,73 95% CI від 0,18 до 2,86 відповідно);

- результат оцінки больового синдрому у пацієнтів групи rFVIIa 90 мкг/кг та групи АКК, проведеної на 1, 3, 6 та 9 години дослідження, був порівнюваним (OR 0,61, 95% CI від 0,05 до 6,96; OR 1,00 95% CI від 0,11 до 8,98; OR 0,73, 95% CI від 0,25 до 2,09; OR 0,54 95% CI від 0,16 до 1,78 відповідно);

- кількість учасників, які потребували знеболюючих лікарських засобів, істотно не відрізнялася у групах лікування (rFVIIa 270 мкг/кг vs АКК - OR 0,33 95% CI від 0,08 до 1,48; rFVIIa 90 мкг/кг vs АКК - OR 0,26 95% CI від 0,04 до 1,67).

1.2. Зміни об'єму гематоми, що оцінювався рентгенологічно у будь-який момент протягом перших 48 годин - результат не оцінювався у жодному з включених досліджень.

2. Кількість учасників, які потребують додаткового або альтернативного лікування

За даними Astermark, 2007 час введення додаткових доз змінювався у дослідженні. Невелику кількість (дві) дози було введено протягом перших шести годин після початку лікування, інші протягом 48-годинного періоду спостереження.

За даними Young, 2008 загалом вісім епізодів кровотечі у пацієнтів групи АКК, два у групі rFVIIa 270 мкг/кг і два у групі rFVIIa 90 мкг/кг вимагали додаткового лікування. Різниця в ефективності між групою rFVIIa 270 мкг/кг і АКК була статистично значущою ($P = 0,032$), однак різниця в ефективності між групою лікування АКК і rFVIIa 90 мкг/кг не досягла статистично значущої різниці ($P = 0,069$).

3. Кількість учасників з побічними ефектами (тромбози, алергічні реакції)

У дослідженні Astermark, 2007 не повідомляли про будь-які побічні ефекти, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. У дослідженні Young, 2008 не було повідомлено про тромботичні, летальні або клінічні, лабораторні побічні ефекти; однак було зафіксовано 32 побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, у 14 учасників. Троє з них були в групі rFVIIa 270 мкг/кг, п'ятеро були у групі rFVIIa 90 мкг/кг і шість були у групі АКК. Жоден не вважався пов'язаним із досліджуваним лікарським засобом.

4. Результати лабораторних тестів гемостазу: цей результат не оцінювався у жодному дослідженні. Автори систематичного огляду зазначають, що не існує загальнодоступного тесту для моніторингу ефекту препаратів шунтуючої дії (як АКК, так і rFVIIa).

За висновками авторів публікації на основі аналізу двох доступних рандомізованих досліджень було встановлено, що rFVIIa та АКК мають подібну ефективність і низький ризик тромбоемболічних ускладнень.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено оцінку методологічної якості публікації Matino et al., 2015 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses²²), за якою публікація відповідає більшості критеріям оцінки SIGN, встановлено високу методологічну якість.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали

²² <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

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

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

Відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 кількість пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу В становить 2 дорослих та 3 дітей, а з інгібіторною формою гемофілії типу А - 49 дорослих та 103 дітей за даними 2022 року. Відповідно до даних МОЗ, цей розрахунок проведено з виключенням дублів та підрахунком пацієнтів, які отримують еміцизумаб, АКК та ептаког альфа активований.

Відповідно до листа МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 медичними технологіями порівняння для ЛЗ антиінгібіторний коагулянтний комплекс є еміцизумаб, рекомбінантний фактор згортання крові VIIa (ептаког альфа активований) та терапія індукції імунної толерантності. Наразі антиінгібіторний коагулянтний комплекс, еміцизумаб та ептаког альфа активований включено у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216, тобто дані ЛЗ забезпечуються за державний кошт пацієнтам в Україні.

Як було зазначено у п.2 даного висновку, стратегія ІТ не націлена на лікування гострих кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, тому при розрахунку вартості лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії ІТ у якості компаратора не розглядалась.

Еміцизумаб для пацієнтів (дорослих та дітей) з інгібіторною формою гемофілії А показаний для профілактики, а не лікування епізодів кровотеч, тому при розрахунку вартості лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А еміцизумаб у якості компаратора не розглядався. Відповідно до міжнародних рекомендацій у випадку виникнення епізоду кровотечі у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які отримували профілактику еміцизумабом, першим варіантом їх лікування має бути rFVIIa, а у випадку застосування АКК, то його слід

вводити у дозі не більше ніж 50 МО/кг (початкова доза) і не перевищувати 100 МО/кг/добу та звести тривалість терапії до мінімуму.

У зв'язку із вищезазначеним, а також враховуючи неможливість визначення потенційної кількості пацієнтів, які матимуть епізоди кровотечі протягом року та потребуватимуть застосування АКК та ептакогу альфа для їх лікування, уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено розрахунок витрат на одне введення та на річний курс застосування АКК та ептакогу альфа активованого на одного пацієнта.

Крім того, звертаємо увагу, що згідно з міжнародними рекомендаціями для лікування інгібіторної форми гемофілії В перевага надається rFVIIa (ептакогу альфа активованому), адже АКК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію, а згідно з інструкцією для медичного застосування АКК застосовується для лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії В лише за відсутності іншого специфічного лікування. Зважаючи на те, що досліджуваним лікарським засобом є саме АКК, який не є препаратом першого вибору для лікування інгібіторної форми гемофілії типу В, аналіз витрат на одне введення та на курс застосування для одного пацієнта було проведено лише за показанням лікування пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії типу А (таблиця 1).

Розрахунки було проведено відповідно до рекомендованих доз, зазначених в інструкціях для медичного застосування ЛЗ, з урахуванням, що середня вага дорослого пацієнта становить 70 кг, вага дитини – 30 кг. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням необхідної кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 1. Аналіз витрат на одне введення та на курс застосування антиінгібіторного коагулянтного комплексу та ептакогу альфа активованого для лікування пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії типу А

Параметр	Антиінгібіторний коагулянтний комплекс	Ептаког альфа активований
Склад діючих речовин	1) на 1 мл розчину: білок плазми людини 10-30 мг, активність шунтуюча інгібітори до Фактора коагуляції крові людини VIII 25 Од. 2) на 1 мл розчину: білок плазми людини 20-60 мг, активність шунтуюча інгібітори до Фактора коагуляції крові людини VIII 50 Од.	1) 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) ептакогу альфа (активованого) 2) 1 флакон містить 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого)
Форма випуску та дозування	1) порошок та розчинник для розчину для інфузій по 500 Од., порошок у флаконах; розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах; по 1 флакону з порошком у комплекті з 1 флаконом з розчинником та набором для розчинення і введення у коробці 2) порошок та розчинник для розчину для інфузій по 1000 Од.; порошок у флаконах; розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах; по 1 флакону з порошком у	1) порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 2 мг (100 КМО), 1 скляний флакон з ліофілізованим порошком у комплекті з 1 попередньо заповненим шприцом, який містить 2 мл розчинника (гістидин, вода для ін'єкцій), штоком поршня, перехідником для флакона в індивідуальній упаковці у картонній коробці 2) порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 5 мг (250 КМО), 1

	комплекті з 1 флаконом з розчинником та набором для розчинення і введення у коробці		скляний флакон з ліофілізованим порошком у комплекті з 1 попередньо заповненим шприцом, який містить 5 мл розчинника (гістидин, вода для ін'єкцій), штоком поршня, перехідником для флакона в індивідуальній упаковці у картонній коробці	
Схема застосування	100 ОД/кг для помірних кровотеч 200 ОД/кг для тяжких кровотеч		270 мкг/кг	
Кратність введення в рік (к-сть епізодів кровотеч)*	29		29	
Ціна за 1 ОД, грн**	20,18 ²³		0,35 ²⁴	
	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>
Кількість флаконів на лікування 1 випадку кровотечі***	7 флаконів по 1000 ОД або 14 флаконів по 500 ОД - помірні кровотечі 14 флаконів по 1000 ОД або 28 флаконів по 500 ОД - тяжкі кровотечі	3 флакони по 1000 ОД або 6 флаконів по 500 ОД - помірні кровотечі 6 флаконів по 1000 ОД або 12 флаконів по 500 ОД - тяжкі кровотечі	4 флакони по 5 мг або 10 флаконів по 2 мг	2 флакони по 5 мг або 5 флаконів по 2 мг
Витрати на лікування 1 випадку кровотечі, грн	141 260,00 грн - помірні кровотечі 282 520,00 грн - тяжкі кровотечі	60 540,00 грн - помірні кровотечі 121 080,00 грн - тяжкі кровотечі	350 000,00 грн	175 000,00 грн
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	4 096 540,00 грн - помірні кровотечі	1 755 660,00 грн - помірні кровотечі	10 150 000,00 грн	5 075 000,00 грн

²³закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 23.11.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-005039-b>

²⁴закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 07.06.2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-06-07-001379-a>

	8 193 080,00 грн - тяжкі кровотечі	3 511 320,00 грн - тяжкі кровотечі		
--	--	--	--	--

*відповідно до результатів клінічного дослідження NCT00851721 (Antunes et al., 2014)²⁵ у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, що отримували лікування “на вимогу” АКК, спостерігалось 29 епізодів кровотеч на рік. Для уніфікації розрахунків, уповноваженим органом було зроблено припущення, що кількість епізодів кровотеч на рік при застосуванні ептакогу альфа активованого у режимі лікування “на вимогу” також буде 29

**відповідно до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro

***розрахунки було проведено з урахуванням, що середня вага дорослого пацієнта становить 70 кг, вага дитини – 30 кг

Результати аналізу витрат на одне введення та на річний курс лікування в Україні показали, що витрати на закупівлю АКК на річний курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (ідентифікатор закупівлі: UA-2021-11-05-005039-b), що становить 20,18 грн/ОД, становлять 4 096 540,00 грн у випадку помірних кровотеч і 8 193 080,00 грн у випадку тяжких кровотеч для дорослого та 1 755 660,00 грн у випадку помірних кровотеч і 3 511 320,00 грн у випадку тяжких кровотеч для дитини.

Проведений аналіз витрат на застосування лікарських засобів для лікування “на вимогу” інгібіторної форми гемофілії А на одного пацієнта свідчить про те, що застосування АКК є менш витратною опцією лікування порівняно із застосуванням ептакогу альфа активованого.

Також, відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.08.2022 (таблиця 2).

Таблиця 2. Ціни на лікарський засіб антиінгібіторний коагулянтний комплекс у референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна за флакон	Ціна за флакон в еквіваленті*	Ціна за ОД в еквіваленті*
Албанія ²⁶	інформація недоступна		
Білорусь ²⁷	відсутня		

²⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910578/>

²⁶ <https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

²⁷ https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drugprice/results

Болгарія ²⁸	617,14 болгарських лев (500 ОД/20 мл)	11 782,99 грн	23,57 грн
Боснія і Герцеговина ²⁹	відсутня		
Греція ³⁰	678,81 євро (1000 ОД/20 мл)	25 344,39 грн	25,34 грн
Естонія ³¹	відсутня		
Латвійська Республіка ³²	398,80 євро (500 ОД)	14 889,80 грн	29,78 грн
	797,59 євро (1000 ОД)	29 779,22 грн	29,78 грн
Литва ³³	766,91 євро (1000 ОД/20 мл)	28 633,74 грн	28,63 грн
Молдова ³⁴	відсутня		
Північна Македонія ³⁵	відсутня		
Республіка Польща ³⁶	відсутня		
Румунія ³⁷	1 712,53 румунських лей (500 ОД/20 мл)	12 957,52 грн	25,92 грн
	3 450,89 румунських лей (1000 ОД/20 мл)	26 110,47 грн	26,11 грн
Сербія ³⁸	49 786,40 динарів (500 ОД/20 мл)	15 842,03 грн	31,68 грн
Словацька Республіка ³⁹	615,29 євро (1000 ОД/20 мл)	22 972,78 грн	22,97 грн
Словенія ⁴⁰	422,50 євро (500 ОД/20 мл)	15 774,67 грн	31,55 грн

²⁸ <https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

²⁹ <http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

³⁰ <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihs-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

³¹ <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

³² <https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

³³ <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos/aktualijos-4>

³⁴ <http://www.cnam.md/?page=157&>

³⁵ https://fzo-org.mk.translate.googleusercontent.com/translate?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

³⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>

³⁷ <https://cnas.ro/lista-medicamente/>

³⁸ <http://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

³⁹ <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

⁴⁰ <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

Угорщина ⁴¹	202 824,00 форинтів (1000 ОД/20 мл)	18 692,46 грн	18,69 грн
Хорватія ⁴²	відсутня		
Чеська Республіка ⁴³	16 857,9 чеських крон (1000 ОД/20 мл)	25 575,12 грн	25,58 грн
Чорногорія ⁴⁴	відсутня		

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022⁴⁵

Отже, ціна антиінгібіторного коагулянтного комплексу за результатами торгів проведених ДП «Медичні закупівлі України», що становить 20,18 грн за 1 ОД, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті, але вищою, ніж ціна в Угорщині.

Також відповідно до листа МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 щодо доцільності укладання договорів керованого доступу уповноваженим органом було додатково проаналізовано рекомендації організацій з ОМТ інших країн щодо ЛЗ антиінгібіторний коагулянтний комплекс (таблиця 3).

Таблиця 3. Рекомендації організацій з ОМТ в інших країнах щодо ЛЗ антиінгібіторний коагулянтний комплекс

ОМТ організація	Рекомендація*
Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)	Оцінка не проводилась
Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC)	Оцінка не проводилась

⁴¹http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

⁴² <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

⁴³ <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

⁴⁴ https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20lijeckova%20decembar%202022_g.pdf

⁴⁵ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates?date=01.07.2022&period=daily>

Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS), 2001⁴⁶, 2005⁴⁷, 2018⁴⁸	Висновок на користь включення до переліку лікарських засобів, дозволених для застосування в стаціонарі за всіма показаннями та дозуваннями в Реєстраційному посвідченні. Фактична вигода Фейби є значною. Висновок на користь включення до переліку лікарських засобів, дозволених для використання громадянами та різними державними службами для лікування кровотеч та у разі хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією та інгібіторами до фактора VIII (розширення показання). Фейба не забезпечує жодного покращення фактичної вигоди порівняно з Новосевен (ASMR V). Фейба є додатковим терапевтичним засобом, призначення якого може розглядатися як лікування першої лінії або як альтернатива Новосевен. Заявка на реєстрацію двох дозувань 500 ОД/10 мл та 2500 ОД/50 мл на додаток до вже доступних дозувань 500 ОД/20 мл та 1000 ОД/20 мл. Фактична вигода (SMR) - суттєва. Реальна користь від нових дозувань є суттєвою для даного показання. Покращення фактичної вигоди (ASMR) - V (відсутнє) Нові дозування є доповненням до уже існуючих дозувань, тобто не забезпечують жодного покращення фактичної вигоди (ASMR V) порівняно з іншими дозуваннями. Економічна оцінка не проводилась.
Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH)	Оцінка не проводилась
Австралійський консультативний комітет з	Оцінка не проводилась

⁴⁶https://www.has-sante.fr/jcms/c_398933/fr/feiba-500-u/20-ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-feiba-1000-u/20-ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-boite-de-1

⁴⁷https://www.has-sante.fr/jcms/c_400783/fr/feiba-facteur-de-coagulation-ayant-une-activite-court-circuitant-l-inhibiteu

⁴⁸https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983172/fr/feiba-facteur-de-coagulation-ayant-une-activite-court-circuitant-l-inhibiteu

фармацевтичних переваг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)	
Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC), 2019⁴⁹	Для хворих на гемофілію АКК віддається перевага перед rFVIIa для прогнозованого використання >14 днів. Доступом до фінансування даного лікування керує Група лікування гемофілії спільно з Національною групою лікування гемофілії. Ціна за флакон 500 ОД = 1315,00 новозеландських доларів (30 160,58 грн) Ціна за флакон 1000 ОД = 2630,00 новозеландських доларів (60 321,15 грн) Ціна за флакон 2500 ОД = 6575,00 новозеландських доларів (150 802,89 грн) ⁵⁰ Конфіденційна знижка була застосована до ЛЗ Фейба, що зменшило її чисту ціну для закупівельника.
Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG)	Оцінка не проводилась
Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)	Оцінка не проводилась
Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT)	Оцінка не проводилась
Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів	Оцінка не проводилась

⁴⁹ <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/proposal-for-changes-to-funded-haemophilia-treatments/>

⁵⁰ <https://schedule.pharmac.govt.nz/ScheduleOnline.php?edition=&osq=bypassing>

(Zorginstituut Nederland, ZIN)	
Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic Review, ICER)	Оцінка АКК не проводилась. Проте у звіті “Еміцизумаб для лікування інгібіторної форми гемофілії А: ефективність і цінність” 2018 року ⁵¹ , було проведено розрахунок витрат для лікування “на вимогу” однієї кровотечі АКК та rFVIIa. За результатами проведених розрахунків було встановлено, що АКК є менш витратною опцією лікування. Вартість лікування одного епізоду кровотечі для пацієнта вагою 75 кг за допомогою АКК становила 19 122 доларів США (699 264,77 грн), а rFVIIa - 44 413 доларів США (1 624 121,23 грн) за ціни 1,94 долар США/ОД (70,94 грн/ОД) для АКК та 2,00 долари США/мкг (73,14 грн/мкг) для rFVIIa.

**для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022⁵².*

У зв'язку з відсутністю рекомендацій ОМТ організацій інших країн щодо ефективності витрат ЛЗ антиінгібіторний коагулянтний комплекс, уповноваженим органом було додатково проаналізовано публікації, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання АКК для лікування кровотеч “на вимогу”.

У публікації Нау JW et al., 2011⁵³, що являє собою систематичний огляд літератури щодо ефективності витрат лікування легких та помірних кровотеч за допомогою АКК порівняно з rFVIIa, було проаналізовано вісім публікацій, у яких проводився аналіз мінімізації витрат і одна публікація, у якій проводився аналіз вартість-ефективність. Середня вартість лікування епізоду кровотечі АКК становила 11 485 доларів США (419 990,37 грн*), а середня вартість лікування rFVIIa становила 25 490 доларів США (932 133,61 грн*). АКК був домінуючою стратегією у більшості часових проміжків, коли ефективність, про яку повідомляли пацієнти, і зупинка кровотечі були оцінюваними показниками ефективності. Коли зменшення болю використовувалося як показник ефективності, ICER коливався від -8 732 доларів США (-319 317,02 грн*) до 135 569 доларів США (4 957 568,53 грн*) залежно від оцінюваних часових проміжків. Усі дослідження проводилися з точки зору сторонніх платників. Усі дослідження були спонсоровані двома конкуруючими виробниками rFVIIa (сім досліджень) і АКК (два дослідження). За одним винятком, опубліковані економічні дослідження, як правило, надають перевагу ЛЗ свого спонсора, головним чином, припускаючи вищу ефективність і

⁵¹ https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia_Final_Evidence_Report_041618.pdf

⁵² <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

⁵³ <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3111/13696998.2011.595462?needAccess=true>

нижче дозування для спонсорованого ЛЗ, навіть якщо два наявні прямі клінічні дослідження не підтверджують вищої ефективності для жодного ЛЗ.

У публікації Jędrzejczak et al., 2016⁵⁴ було встановлено, що лікування кровотеч “на вимогу” rFVIIa є дешевшим, ніж лікування “на вимогу” АКК. Різниця у вартості лікування одного епізоду кровотечі для пацієнта з середньою вагою 72,51 кг та за ціною, визначеною на основі даних Національного центру крові та даних тендерів, оголошених Департаментом державних закупівель МОЗ Польщі (2,84 злотих/мкг (22,38 грн/мкг*) для rFVIIa та 3,79 злотих/ОД (29,87 грн/ОД*) для АКК), становить близько 10 000 злотих (78 820,00 грн*).

*для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022⁵⁵

Тобто, з огляду на міжнародні дані та вище представленої публікації, а також з огляду на порівнювану клінічну ефективність АКК та rFVIIa для лікування кровотеч “на вимогу”, можна зробити висновок, що підхід мінімізації витрат є найбільш доцільним методом фармакоекономічного аналізу у даному випадку.

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

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання 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

Станом на 01.09.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та листа уточнення МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 уповноваженим органом було проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу антиінгібіторний коагулянтний комплекс для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А та В.

⁵⁴ <https://www.jhpor.com/article/1873-treatment-and-prevention-of-bleeding-in-adult-hemophilia-a-patients-with-inhibitor---economic-analysis>

⁵⁵ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Державна ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу антиінгібіторний коагулянтний комплекс за показанням лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А та В була проведена за зверненням МОЗ України відповідно до підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 5 та підпункту 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наразі відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги для лікування гемофілії.

Були проаналізовані міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн, а саме Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією США 2022 та 2020 років, Міжнародні узгоджені рекомендації щодо лікування осіб з гемофілією В 2022 року, Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії 2021 та 2018 років, Всесвітньої федерації гемофілії щодо лікування гемофілії 2020 року. За результатами аналізу встановлено, що декілька лікарських засобів мають показання для лікування та/або профілактики епізодів кровотечі у пацієнтів із гемофілією та інгібіторами, які не є взаємозамінними. Вибір лікарського засобу залежить від багатьох факторів, включаючи тип інгібітора (низькорреагуючий/виськорреагуючий інгібітор), поточний титр інгібітора, місце кровотечі, попередню реакцію на лікарські засоби, наявність даних клінічних досліджень, що підтверджують застосування лікарських засобів, і доступність нефакторних лікарських засобів (наприклад, еміцизумаб).

Лікування кровотечі у пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії А препаратами шунтуючої дії, а саме АКК або rFVIIa може бути показане у разі гострої травми, кровотечі та при необхідності хірургічного втручання. Ці лікарські засоби також можна використовувати для профілактики окремо або при проведенні ПТ.

Рекомендовано використання концентрату FVIII для пацієнтів, які мають низькорреагуючі інгібітори (титр <5,0 ОБ), та препарати шунтуючої дії (rFVIIa або АКК) для пацієнтів з гемофілією А та виськорреагуючими інгібіторами. Якщо терапія одним препаратом шунтуючої дії не спрацьовує, рекомендовано їх чергування. Якщо гострі кровотечі виникли у пацієнта при застосуванні еміцизумабу, то rFVIIa має бути першим варіантом лікування гострих кровотеч у пацієнтів із гемофілією А, а у випадку застосування АКК, його слід вводити у дозі не більше ніж 50 МО/кг (початкова доза) і не перевищувати 100 МО/кг/добу та звести тривалість терапії до мінімуму.

Що стосується ІТ при інгібіторній формі гемофілії А, то за даними UKHCDO (2021) у дітей при тяжкій гемофілії ІТ рекомендовано починати якомога швидше, незалежно від титру інгібітора.

Щодо лікування гострих кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії В, то при високореагуючих інгібіторах до FІХ Всесвітня федерація гемофілії надає перевагу rFVІІа перед АКК; при низькореагуючих інгібіторах до FІХ для лікування гострих кровотеч рекомендує використовувати препарат, що містить FІХ, якщо відсутні алергічні реакції на FІХ. У випадку алергічної реакції/анафілаксії на введення FІХ, для лікування гострих кровотеч рекомендує використовувати rFVІІа, але виступає проти використання АКК, оскільки він містить FІХ і може спричинити або посилити алергічну реакцію.

Для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії В Всесвітня федерація гемофілії не може надати рекомендації щодо використання терапії ІТ, оскільки досвід застосування ІТ при гемофілії В є обмеженим, однак у Міжнародних узгоджених рекомендаціях щодо лікування осіб з гемофілією В 2022 року зазначено, що ІТ може використовуватись при веденні пацієнтів із інгібіторною формою гемофілії В, однак потрібно зважувати на співвідношення ризиків та користі та ІТ має проводитись під наглядом команди лікарів з досвідом ведення таких пацієнтів у спеціалізованому центрі.

Дані щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки АКК та рекомбінантного фактору VІІа (rFVІІа) для лікування епізодів гострої кровотечі у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії проаналізовано та представлено за результатами систематичного огляду *Matino et al., 2015* (висока методологічна якість). Був проведений систематичний огляд результатів двох рандомізованих клінічних досліджень (*Astermark, 2007*, в яке було включено 66 пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А та *Young, 2008* за участі 42 пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А та В).

Гемостатичний ефект на 2 годину та на 6 годину спостереження у пацієнтів, які отримували АКК (75 - 100 МО/кг), та rFVІІа (90 - 120 мкг/кг x 2 дози) був порівняний (OR 1,96, 95% СІ від 0,83 до 4,64 та OR 1,14 95% СІ від 0,42 до 3,11 відповідно) (*Astermark, 2007*). Результат оцінки щодо рухливості (на 6 та 9 годину дослідження) був порівнюваним для групи rFVІІа 90 мкг/кг vs група АКК (OR 1,00, 95% СІ від 0,28 до 3,58 та OR 0,52 95% СІ від 0,15 до 1,81 відповідно) та групи rFVІІа 270 мкг/кг vs група АКК (OR 2,08, 95% СІ від 0,51 до 8,51 та OR 1,00 95% СІ від 0,24 до 4,10 відповідно); щодо оцінки больового синдрому (на 1, 3, 6 та 9 години дослідження) був порівнюваним для групи rFVІІа 90 мкг/кг vs група АКК (OR 0,61, 95% СІ від 0,05 до 6,96; OR 1,00 95% СІ від 0,11 до 8,98; OR 0,73, 95% СІ від 0,25 до 2,09; OR 0,54 95% СІ від 0,16 до 1,78 відповідно) та групи rFVІІа 270 мкг/кг vs група АКК (OR 1,00, 95% СІ від 0,19 до 5,19; OR 0,61 95% СІ від 0,05 до 6,96; OR 1,36, 95% СІ від 0,35 до 5,27; OR 0,73 95% СІ від 0,18 до 2,86 відповідно) (*Young, 2008*).

Кількість учасників, які потребували знеболюючих лікарських засобів, істотно не відрізнялася у групах лікування rFVIIa 90 мкг/кг vs АКК (OR 0,26 95% CI від 0,04 до 1,67) (Young, 2008). Різниця в ефективності (кількість учасників, які потребують додаткового або альтернативного лікування) між групою лікування АКК і rFVIIa 90 мкг/кг не досягла статистично значущої різниці ($P = 0,069$), однак була статистично значущою між групою rFVIIa 270 мкг/кг і АКК ($P = 0,032$) (Young, 2008).

У дослідженні Young, 2008 не було повідомлено про тромботичні, летальні або клінічні, лабораторні побічні ефекти; однак було зафіксовано 32 побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, у 14 учасників. Троє з них були у групі rFVIIa 270 мкг/кг, п'ятеро були у групі rFVIIa 90 мкг/кг і шість були у групі АКК. Жоден не вважався пов'язаним із досліджуваним лікарським засобом.

Таким чином, на основі аналізу двох доступних рандомізованих досліджень було встановлено, що rFVIIa та АКК мають подібну ефективність і низький ризик тромбоемболічних ускладнень.

Результати аналізу витрат на одне введення та на річний курс лікування в Україні показали, що витрати на закупівлю АКК на річний курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (ідентифікатор закупівлі: UA-2021-11-05-005039-b), що становить 20,18 грн/ОД, становлять 4 096 540,00 грн у випадку помірних кровотеч і 8 193 080,00 грн у випадку тяжких кровотеч для дорослого та 1 755 660,00 грн у випадку помірних кровотеч і 3 511 320,00 грн у випадку тяжких кровотеч для дитини.

Проведений порівняльний аналіз витрат на застосування лікарських засобів для лікування “на вимогу” інгібіторної форми гемофілії А на одного пацієнта свідчить про те, що застосування АКК є менш витратною опцією лікування порівняно із застосуванням ептакогу альфа активованого.

Отже, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою встановлено, що гемофілія А та В входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216. Слід відзначити, що розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки⁵⁶. З урахуванням положень Концепції рекомендовано продовжити забезпечення пацієнтів, які страждають на гемофілію А та В специфічним лікуванням. Відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 кількість пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу В становить 2 дорослих та 3 дітей, а з

⁵⁶ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

інгібіторною формою гемофілії типу А - 49 дорослих та 103 дітей за даними 2022 року.

Антиінгібіторний коагулянтний комплекс (500 МО, 1000 МО) включений у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216⁵⁷ за показанням *лікування пацієнтів (дорослих) з інгібіторною формою гемофілії типу В та гемофілії типу А з помірними кровотечами у режимі лікування “на вимогу” та лікування дітей з інгібіторною формою гемофілії типу А або В.*

Заявлений лікарський засіб антиінгібіторний коагулянтний комплекс є інноваційним, високовартісним, одностороннім на ринку України та в світі.

Ціна антиінгібіторного коагулянтного комплексу за результатами торгів проведених ДП «Медичні закупівлі України» станом на листопад 2021 року, що становить 20,18 грн за 1 ОД, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті, але вищою, ніж ціна в Угорщині.

За результатами аналізу рекомендацій організацій з ОМТ інших країн щодо лікарського засобу антиінгібіторний коагулянтний комплекс виявлено наступну інформацію: позитивні рекомендації - HAS (Франція), PHARMAC (Нова Зеландія), за відповідних умов; оцінка не проводилась - NICE (Велика Британія), SMC (Шотландія), CADTH (Канада), IQWiG (Німеччина), AIFA (Італія), ZIN (Нідерланди), PBAC (Австралія), AOTMiT (Польща), ICER (США).

У зв'язку з відсутністю рекомендацій ОМТ організацій інших країн щодо ефективності витрат ЛЗ антиінгібіторний коагулянтний комплекс, уповноваженим органом було додатково проаналізовано публікації, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання АКК для лікування кровотеч “на вимогу”. За результатами аналізу міжнародних публікацій, а також з огляду на порівнювану клінічну ефективність АКК та rFVIIa для лікування кровотеч “на вимогу”, можна зробити висновок, що підхід мінімізації витрат є найбільш застосовуваним методом фармакоекономічного аналізу у даному випадку.

Враховуючи додаткове звернення МОЗ щодо надання інформації щодо доцільності укладання договорів керованого доступу звертаємо увагу, що державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення фармакоекономічного аналізу і висновок має певні обмеження, а саме відсутні результати розрахованого інкрементального показника ефективності витрат ICER (якщо доцільно) та рекомендований відсоток знижки, необхідний для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

⁵⁷ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

Результати порівняльного аналізу витрат на застосування лікарських засобів для лікування “на вимогу” інгібіторної форми гемофілії А на одного пацієнта в Україні свідчать про те, що застосування АКК є менш витратною опцією лікування порівняно із застосуванням ептакогу альфа активованого відповідно до розрахунків з використанням останніх доступних цін на лікарські засоби за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель на момент проведення державної ОМТ за скороченою процедурою.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», що відбулось 30.08.2022, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи невизначеності щодо кількості пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, які будуть застосовувати заявлену медичну технологію, а також те, що антиінгібіторний коагулянтний комплекс (АКК) не є лікарським засобом першого вибору для лікування інгібіторної форми гемофілії типу В, зважаючи на великий вплив препарату АКК на бюджет, рекомендовано застосування процедури договорів керованого доступу до лікарського засобу АКК за показанням лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А.

З огляду на порівнювану клінічну ефективність та меншу витратність АКК у порівнянні з ептакогом альфа активованим у лікуванні «на вимогу» інгібіторної форми гемофілії А, рекомендовано при централізованій закупівлі надавати перевагу АКК.

Для досягнення ефективності витрат рекомендовано оцінити вплив на бюджет усіх лікарських засобів, які застосовуються в терапії гемофілії А та закуповуються централізовано. Наразі у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7.03.2022 р. №216, включено антиінгібіторний коагулянтний комплекс, еміцизумаб та ептаког альфа активований.

За результатами вивчення інформації про соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти, пов'язані із включенням (виключенням) відповідного лікарського засобу до (3) Національного переліку та (або) Номенклатури представлено, що:

АКК – інноваційний, високоякісний, одноступінчастий препарат на ринку України та світу для лікування рідкісного (орфанного) захворювання інгібіторної форми гемофілії. Поряд з тим, відповідно до Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затвердженої розпорядження Кабінету Міністрів України від

28.04.2021 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. З огляду на вищезазначене, для раціоналізації лікування та бюджетних витрат за результатами проведеної оцінки медичної технології рекомендовано:

- розробити Уніфікований клінічний протокол для лікування гемофілії;
- визначити чіткі критерії для призначення лікарського засобу АКК для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А, з урахуванням в т.ч. типу інгібітора.

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.