



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: ельтромбопаг

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 за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 31.10.2022.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу ельтромбопаг, таблетки, вкриті оболонкою, по 25 мг, 50 мг, за показанням для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, була проведена за зверненням МОЗ України з підстави, зазначеної у підпункті 3 пункту 8 Порядку

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 08.09.2022 № 24-04/20764/2-22 та від 13.09.2022 №24-04/21170/2-22) відповідно до листа від компанії «Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед».

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 28.10.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів¹ зареєстровано:

РЕВОЛАД™ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг; по 7 таблеток у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

РЕВОЛАД™ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг; по 7 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці

Виробник: Глаксо Оперейшнс ЮК ЛТД (виробництво, контроль якості), Велика Британія

Заявник: Новартіс Фарма АГ, Швейцарія

2) торговельна назва лікарського засобу:

РЕВОЛАД™

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ельтромбопаг/ Eltrombopag

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

РЕВОЛАД™

діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну);

допоміжні речовини: магнію стеарат, маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, натрію крохмальгліколят (тип А); оболонка Opadry White YS-1-7706-G: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), полісорбат 80 (для таблеток по 25 мг); оболонка Opadry Brown 03B26716: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172) (для таблеток по 50 мг).

5) форма випуску:

таблетки, вкриті оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

РЕВОЛАД™

Початкова доза ельтромбопагу становить 50 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів східно/південносхідного азійського походження прийом ельтромбопагу слід

¹<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&titlem=Eltrombopag>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу. Лікування не слід розпочинати, якщо пацієнти мають встановлені цитогенетичні дефекти хромосоми 7.

Моніторинг та коригування дози. Гематологічна відповідь потребує титрування дози, зазвичай до 150 мг, і може зайняти до 16 тижнів з початку прийому ельтромбопагу. Дозу ельтромбопагу слід коригувати з кроком 50 мг кожні 2 тижні для досягнення необхідної кількості тромбоцитів $\geq 50\,000/\text{мкл}$. Для пацієнтів, що приймають 25 мг 1 раз на добу, дозу слід спочатку збільшити до 50 мг на добу, а вже потім збільшувати дозу на 50 мг. Дозу 150 мг на добу не слід перевищувати. Під час терапії із застосуванням ельтромбопагу слід проводити моніторинг клінічних гематологічних показників та печінкових проб і змінювати дозу ельтромбопагу відповідно до кількості тромбоцитів, як зазначено у таблиці 1.

Таблиця 1. Коригування дози ельтромбопагу у пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня

Кількість тромбоцитів	Коригування дози або відповідь
< 50 000/мкл після щонайменше 2 тижнів терапії	Збільшувати добову дозу на 50 мг до досягнення максимальної дози 150 мг на добу. Для пацієнтів, що приймають 25 мг 1 раз на добу, спочатку підвищити до 50 мг на добу, а вже потім збільшувати дозу на 50 мг.
Від $\geq 50\,000/\text{мкл}$ до $\leq 150\,000/\text{мкл}$	Застосовувати найменшу дозу ельтромбопагу, достатню для підтримки кількості тромбоцитів.
Від $> 150\,000/\text{мкл}$ до $\leq 250\,000/\text{мкл}$	Зменшити добову дозу на 50 мг. Зачекати два тижні для оцінки ефектів та подальшого коригування дози (у разі необхідності).
$> 250\,000/\text{мкл}$	Припинити застосування ельтромбопагу; протягом принаймні одного тижня. При досягненні кількості тромбоцитів $\leq 100\,000/\text{мкл}$ відновити терапію, зменшивши добову дозу на 50 мг.

Поступове зниження дози для пацієнтів з відповіддю за трьома показниками (рівні лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів). Для пацієнтів, що досягли відповіді за трьома показниками, включаючи відсутність необхідності в трансфузіях, що триває принаймні 8 тижнів: доза ельтромбопагу може бути знижена на 50%. Якщо аналіз крові залишається стабільним через 8 тижнів при зниженій дозі, слід припинити прийом ельтромбопагу і проводити моніторинг за результатами аналізу крові. Якщо кількість тромбоцитів падає до $< 30\,000/\text{мкл}$, гемоглобін до $< 9\text{ г/дл}$ або абсолютне число нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, прийом ельтромбопагу може бути відновлено в попередній ефективній дозі.

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

Припинення лікування. Якщо жодної гематологічної відповіді не спостерігається через 16 тижнів терапії, застосування ельтромбопагу слід припинити. Якщо не виявлено жодних нових цитогенетичних дефектів, слід оцінити, чи доцільно продовжувати приймати ельтромбопаг. Застосування ельтромбопагу слід припинити при надмірних змінах кількості тромбоцитів або значних відхиленнях значень печінкових проб від нормальних.

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

РЕВОЛАД™ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг; реєстраційне посвідчення UA/11300/01/01, термін дії необмежений з 30.11.2020

РЕВОЛАД™ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг; реєстраційне посвідчення UA/11300/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2020.

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

Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви.

Показання до медичного застосування за даними наданими у додатку до листа МОЗ України (від 08.09.2022 № 24-04/20764/2-22) - лікування дорослих пацієнтів з набутою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

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

Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою віком від одного року, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами).

Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону.

Лікування дорослих пацієнтів з набутою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

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:

Відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки», онкологічні захворювання входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточний рік.

Крім того, група гематологічних розладів апластична анемія (D61) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року 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)

Відповідно до інформації, що надана у додатку до листів МОЗ України від 08.09.2022 № 24-04/20764/2-22 та від 13.09.2022 №24-04/21170/2-22), апластична анемія, визначається як клінічний синдром, що характеризується панцитопенією з гіпоклітинними кістковим мозком за відсутності його патологічної інфільтрації або збільшення кількості ретикуліну. Прояви захворювання безпосередньо пов'язані з тяжкістю й етіологією цитопенії - дефіциту всіх трьох типів клітин крові: еритроцитів (анемія), лейкоцитів (лейкопенія) і тромбоцитів (тромбоцитопенія). Хоча захворюваність і поширеність апластичної анемії порівняно невеликі (в Україні захворюваність складає 0,20 на 100 000 населення), проте її клінічні прояви мають важкі наслідки для життя, здоров'я і працездатності пацієнтів: важкі інфекції, кровотечі, необхідність в трансфузії крові та її компонентів.

Також, за інформацією додатку до листа МОЗ, згідно даних “Показники діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів ДУ НАМНУ України в 2020 році”, в Україні налічувалось 582 пацієнти з апластичною анемією. Згідно з міжнародними статистичними даними² близько 80% пацієнтів з апластичною анемією мають ознаки тяжкої апластичної анемії (ТАА), не відповідають на стандартну імуносупресивну терапію, мають рецидив захворювання. Таким чином, в Україні є близько 460 пацієнтів з тяжкою апластичною анемією, що мають отримувати лікування у відповідності до свого діагнозу та клінічного стану.

²<https://www.haematologica.org/article/view/4811>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

Додатково при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) проведений аналіз епідеміологічних даних щодо тяжкої апластичної анемії в Україні та країнах світу.

За даними “Національного протоколу діагностики та лікування (PNDS): Набута та конституціональна апластична анемія” французького Референс-центру набутої та конституціональної апластичної анемії, 2019³, *апластична анемія - це кількісна недостатність кісткового мозку, що виникає внаслідок повного або часткового зникнення кровотворної тканини без аномальної проліферації клітин (апластична анемія не є раком)*. Припинення виробництва гемопоетичних стовбурових клітин (*cellules souches hématopoïétiques, HSC*) призводить до глобальної недостатності гемопоєзу, що відповідає цитопенії, яка спостерігається при загальному аналізі крові (*Numération Formule Sanguine, NFS*).

Існують різні механізми, що сприяють виникненню аплазії кісткового мозку: більшість аплазій вважаються ідіопатичними (апріорі аутоімунними), від 15 до 20% є конституційними (генетичними), їх слід шукати, зокрема, у дітей, а виникненню деяких сприяє вплив опромінення та токсичних або лікарських засобів (1-2%).

Апластична анемія більш поширена в Азії, ніж в Європі та Америці. Нині в Європі захворюваність становить приблизно 2 випадки на мільйон жителів на рік, поширеність становить 1 на 250 000 жителів. Захворюваність у Таїланді досягає 6 випадків на мільйон жителів, у Китаї досягає 7,4 випадків на мільйон жителів. Захворюваність на апластичну анемію описує бімодальну криву з першим піком у молодих суб'єктів та другим піком старше 50 років (Young et al., 2018). Група захворювань (об'єднує коди за МКХ-10 D61.0, D61.1, D61.2, D61.3, D61.8, D61.9) апластична анемія (*aplastic anemia*) за даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet)⁴ має код ORPHA:182040, дані щодо поширеності не представлені.

За даними Центру медичної статистики МОЗ⁵ останні доступні дані за 2017 рік (форма 12, Звіт про кількість захворювань у хворих, що проживають районі лікарняного закладу), згідно з якою у 2017 році серед дорослого населення було зареєстровано всього 608 захворювань на апластичні анемії (D60-D61). Після 2017 року скасована звітна форма 12. За 2020 рік доступна лише звітна форма 16 “Звіт про чисельність захворівших та причини смерті від радіації” (всі відомства, МОЗ та приватні заклади), згідно якої у 2020 році за кодом МКХ-10 D60-D61 (апластичні анемії) зареєстровано всього 36 випадків.

³https://www.has-sante.fr/jcms/p_3097479/fr/aplasies-medullaires-acquises-et-constitutionnelles

⁴https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=Aplastic+anemia

⁵<http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

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

До Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ⁶ ЛЗ ельтромбопаг не включений.

Ельтромбопаг включений до чинної (14) версії Державного формуляра лікарських засобів⁷, що затверджений наказом МОЗ від 13.06.2022 №1011.

Чинний до вересня 2023 року Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію⁸, затверджений наказом МОЗ України від 30.10.2010 року №647, згідно якого *апластична анемія* (МКХ-10 D61.3) характеризується недостатністю кровотворення - гіпоклітинним кістковим мозком і панцитопенією в периферичній крові. Виділяють вроджену та набуту форми апластичної анемії. Етіологія набуті апластичної анемії у більшості хворих невідома, таку форму характеризують як первинну або ідіопатичну апластичну анемію. Виділяють три ступені тяжкості апластичної анемії:

- тяжка форма - кількість гранулоцитів $<0,5$ Г/л, кількість тромбоцитів $<20,0$ Г/л, число ретикулоцитів $<1\%$, клітинність кісткового мозку $<30\%$; деякі автори виділяють дуже тяжку форму, коли кількість гранулоцитів $<0,2$ Г/л;

- форма середньої тяжкості - відсутні 1 або 2 критерії тяжкої форми;

- легка форма - характеризується гіпоплазією кісткового мозку.

Лікувальна тактика у хворих на апластичну анемію залежить від ступеня тяжкості хвороби та віку хворого. У хворих, молодших 20 років, з тяжкою та середньої тяжкості формою хвороби, які мають родинного донора, сумісного за системою HLA (*human leukocyte antigens*, антигени тканинної сумісності), оптимальною є ТСГК. У хворих, що не мають родинного донора та осіб старшого віку - імуносупресивна терапія.

Імуносупресивна терапія показана хворим на тяжку та середньої тяжкості форму апластичної анемії у віці більше 40 років, а також хворим молодшого віку, котрі не мають родинного донора, сумісного в системі HLA. Терапією вибору є сумісне або послідовне призначення декількох імуносупресантів. Найбільш ефективними є антилімфоцитарний/антитимоцитарний глобулін (АЛГ/АТГ). Загальна максимальна доза - 300 мг/кг маси. Можна використовувати великі дози 40 мг/кг/добу або середні дози 15-20 мг/кг/добу протягом короткого часу. Найбільш раціональний курс АЛГ/АТГ-15-20 мг/кг/добу доведено краплинно протягом 5 днів. Частота позитивної відповіді при монотерапії АЛГ/АТГ від 30 до 70% хворих. Кращі результати лікування у хворих молодших 40 років і у хворих з коротким часом хвороби (<4 міс).

⁶<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

⁷https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf

⁸<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10#Text>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

Наступним імуносупресантом, який широко застосовується в лікуванні апластичної анемії, є циклоспорин. На початку лікування циклоспорин призначають у дозі 10-15 мг/кг/добу, а пізніше переходять на дозу 5 мг/кг/добу протягом багатьох місяців (до 12 місяців і більше). Ефект настає тільки через 3-6 місяців від початку лікування. На монотерапію циклоспорином відповідає приблизно 50% хворих на апластичну анемію. Під час лікування циклоспорином можливі ускладнення: підвищення артеріального тиску, гіперплазія ясен, гінекомастія, порушення функції нирок і печінки, неврологічна симптоматика. Всі ці ускладнення проходять після короткотривалої відміни препарату та зниження його дози.

Найкращі результати отримані при застосуванні "золотого стандарту".

Схема: для першого курсу застосовують кінський АТГ у добовій дозі 15 мг/кг/добу протягом 5 днів. Препарат вводять тривалою (12-18 год.) внутрішньовенною інфузією через центральний катетер. Перед лікувальною дозою рекомендується пробна інфузія АТГ - 1 мг у 100 мл фізіологічного розчину доведено протягом години. У випадку алергічної реакції лікування проводити не можна.

При неефективності першого курсу лікування через 3-6 місяців після його закінчення доцільно провести другий курс. Для другого курсу краще використовувати кролячий АТГ (профілактика алергічної реакції).

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. “Національний протокол діагностики та лікування (PNDS): Набута та конституціональна апластична анемія” французького Референс-центр набутої та конституціональної апластичної анемії, 2019⁹

Набута апластична анемія

Показання до лікування залежать від тяжкості захворювання: тяжке пригнічення кісткового мозку або помірна форма, що вимагає повторних переливань, є показанням до специфічного лікування.

Доступні методи лікування:

- алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин;
- антилімфоцитарна сироватка (кінська АТУ або кроляча) у комбінації з циклоспорином;
- циклоспорин;
- алемтузумаб;
- андрогени;
- ельтромбопаг, агоніст рецепторів тромбопоєтину (ARTPO).

⁹https://www.has-sante.fr/jcms/p_3097479/fr/aplasies-medullaires-acquises-et-constitutionnelles

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

Інші імундепресанти (кортикостероїди, азатіоприн, мікофенолат, сиролімус, циклофосфамід) не показані для лікування пригнічення кісткового мозку.

Лікування 1-ї лінії

Комбінація антилімфоцитарної сироватки (*Sérum anti-lymphocytaire, SAL*) і циклоспорину є еталонним імуносупресивним лікуванням. З моменту дослідження *Scheinberg et al., 2011*¹⁰, SAL кінська (лімфоцитарний імуноглобулін, антитимоцитарний глобулін (кінський), *Antilymphocyte immunoglobulin (horse)*, TH ATGAM) було запропоновано як терапію першої лінії через його перевагу над SAL кролячою з точки зору рівня гематологічної відповіді та виживаності. Це дозволяє отримати приблизно 70% відповіді в першій лінії терапії, включаючи 11% повної відповіді. ATGAM вводять у дозі 40 мг/кг на добу протягом 4 послідовних днів шляхом повільного внутрішньовенного введення з наступним введенням циклоспорину. Лікування циклоспорином слід продовжувати щонайменше на 18 місяців. Середній час гематологічної відповіді на це лікування тривалий, близько 3 місяців і може тривати до 6 місяців. Ця відповідь значною мірою залежить від тяжкості апластичної анемії: 5-річна виживаність після лікування SAL становить близько 90% для нетяжких і тяжких форм і 65% для дуже тяжких форм (нейтрофіли < 0,2 г/л), (*Peffault de Latour et al., 2018*). Проте є кілька ризиків у пацієнтів, які відповідають на це лікування: рецидив у 15-30% випадків, залежність від циклоспорину (приблизно 30% випадків), прогресування до мієлодиспластичного синдрому або гострого лейкозу (сукупна частота 10% через 20 років, без помітного плато) і виникнення пароксизмальної нічної гемоглобінурії (*Hémoglobinurie paroxystique nocturne, HPN*) у 20% випадків (*Peffault de Latour et al., 2018*).

Слід зазначити, що у пацієнтів літнього віку референтним лікуванням залишається комбінація SAL та циклоспорину, якщо немає серцево-судинних або ниркових супутніх захворювань або надмірного ризику втрати автономності, пов'язаного з тривалою госпіталізацією (*Contejean et al., 2019*)¹¹.

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин геноідентичним донором є еталонним методом лікування у суб'єктів віком до 40 років завдяки довгостроковій виживаності (> 80%, навіть 90% у дуже молодих людей).

Ельтромбопаг. На сьогоднішній день немає достатньо надійних даних, щоб систематично пропонувати цю молекулу в першій лінії, окремо або в комбінації, оскільки було проведено лише проспективне дослідження фази II (*Townsley et al., 2017*)¹²; місце ельтромбопагу в даний час оцінюється шляхом проспективних

¹⁰<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721503/>

¹¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355477/>

¹²<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548296/>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

клінічних досліджень. Таким чином, показання до ельтромбопагу, ймовірно, зміняться в наступні роки залежно від результатів проспективних рандомізованих або нерандомізованих досліджень, що тривають (дослідження RACE «Проспективне рандомізоване дослідження III фази, що порівнює ATGAM (кінський SAL) + циклоспорин проти ATGAM + циклоспорин + ельтромбопаг у першій лінії лікування тяжкої апластичної анемії» (NCT 02099747), дослідження EMEA «Ефективність і переносимість ельтромбопагу у пацієнтів із помірним набутим пригніченням кісткового мозку, які отримували циклоспорин» (NCT 02773225), дослідження SOAR «Ельтромбопаг у поєднанні з циклоспорином як лікування першої лінії при тяжкій апластичній анемії» (NCT 02998645) та дослідження «Ельтромбопаг при помірній апластичній анемії» (NCT 01328587) від National Institute of Health (NIH), які були представлені у 2018 році.

Нижче наведені **клінічні ситуації, що виправдовують призначення ельтромбопагу:**

1) У разі неефективності імуносупресивної терапії: ельтромбопаг можна запропонувати після 3 місяців імуносупресивної терапії пацієнтам, які не підходять для алогенної ТГСК (*Olmes et al., 2012,¹³ Desmond et al., 2014¹⁴, Lengliné et al., 2018¹⁵*).

2) У пацієнтів старше 65 років або із супутніми захворюваннями, що робить лікування SAL недоцільним: його найкраще використовувати в комбінації з циклоспорином або навіть як монотерапію.

У дорослих лікування починають з дози 75 мг на добу, яку збільшують на 10-15 день до 150 мг, якщо переносимість з боку шлунково-кишкового тракту та печінки є задовільною. Лікування слід продовжувати щонайменше 4-6 місяців, щоб оцінити його ефективність. Підвищення дози до 225 мг/добу можливе через 3-6 місяців лікування за умови доброї переносимості (20% додаткової відповіді через 3-6 місяців). Після досягнення найкращої відповіді необхідне поступове зниження дози.

Оцінка кісткового мозку з цитогенетичним дослідженням є обов'язковою перед початком лікування та через 6 місяців.

Лікування 2 лінії

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

У пацієнтів з неефективністю імуносупресивної терапії або при ранньому рецидиві алогенну ТГСК можна обговорювати як другу лінію для суб'єктів віком до 30 років (і до 40 залежно від загального стану пацієнта) з донором HLA,

¹³<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422737/>

¹⁴<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962161/>

¹⁵<https://europepmc.org/article/pmc/5792265>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

який є фено-ідентичним 10/10 та пацієнтів старше 40 років з гено-ідентичним донором.

Другий курс імуносупресивної терапії, але з застосуванням кролячого SAL і циклоспорину можна запропонувати пацієнтам віком від 30 років, хворим на рецидив або віком до 30 років, які не мають донора 10/10. У цій ситуації можна запропонувати комбінацію з ельтромбопагом.

Інші методи лікування:

Монотерапія циклоспорином не повинна застосовуватися в першій лінії, за винятком ситуацій, коли комбінація SAL/циклоспорин або алотрансплантат неможлива через супутні захворювання. Загальний рівень відповіді на циклоспорин, який використовується окремо (без SAL або андрогенів), становить приблизно 30-40%.

Андрогени: оскільки опубліковані дані вкрай обмежені, це лікування слід зарезервувати для рефрактерних або рецидивуючих форм, особам, яким не підходять інші варіанти лікування. У пацієнтів з рецидивом або рефрактерних пацієнтів андрогени викликають відповідь приблизно у 30% пацієнтів.

2. Рекомендації Британського гематологічного товариства щодо лікування апластичної анемії у дорослих “Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia”, 2015¹⁶

- Тяжка апластична анемія (*Severe aplastic anemia, SAA*) - клітинність кісткового мозку <25% (або 25–50% із <30% залишкових гемопоетичних клітин), плюс принаймні 2 із: (1) нейтрофілів <0,5×10⁹/л, (2) тромбоцитів <20×10⁹/л; (3) ретикулоцитів <20×10⁹/л;

- Дуже тяжка апластична анемія (*Very Severe aplastic anemia, VSAA*) - як для SAA, але нейтрофіли <0,2 × 10⁹/л;

- Нетяжка апластична анемія (*Non-Severe aplastic anemia, NSAA*).

Основні рекомендації для імуносупресивної терапії.

Поточним стандартом першої лінії терапії є імуносупресивна терапія АТГ (кінського) (ATG-ATGAM) у поєднанні з циклоспорином, клас рекомендації 1А.

Імуносупресивна терапія рекомендована як терапія першої лінії для пацієнтів з нетяжкою апластичною анемією, які потребують лікування; для пацієнтів з тяжкою або дуже тяжкою апластичною анемією, у яких відсутній мієлодиспластичний синдром (МДС), і пацієнтів з тяжкою або дуже тяжкою апластичною анемією віком >35-50 років, клас рекомендації 1А.

Другий курс АТГ може бути показаний при відсутності відповіді на перший курс (якщо пацієнт не відповідає критеріям для ТСГК) або після рецидиву після першого курсу, клас рекомендації 1А.

¹⁶<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13853>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

АТГ є імуносупресивним препаратом, і його слід призначати лише в центрах, які знайомі з його використанням; препарат слід призначати тільки стаціонарним пацієнтам, *клас рекомендації 1В.*

Застосування високих або середніх доз циклофосфаміду (без підтримки стовбуровими клітинами) не рекомендується при апластичній анемії, *клас рекомендації 1А.*

Після імуносупресивної терапії, по можливості, слід уникати щеплень, у тому числі проти грипу, оскільки існує теоретичний ризик рецидиву захворювання, *клас рекомендації 2С.*

Основні рекомендації щодо лікування апластичної анемії у людей похилого віку.

Пацієнтів похилого віку з апластичною анемією слід оцінювати індивідуально та враховувати їхні особливі побажання, оскільки якість життя в цій групі пацієнтів має першочергове значення, *клас рекомендації 1С.*

Терапією вибору вважається імуносупресивна терапія. АТГ і циклоспорин сприяють більш швидкому відновленню показників крові, але в якості альтернативи можна розглянути тільки циклоспорин або оксиметолон, *клас рекомендації 1В.*

Пацієнтам, які не підходять для імуносупресивної терапії, які відмовляються або мають непереносимість імуносупресивної терапії, слід запропонувати найкращу підтримуючу терапію, *клас рекомендації 1С.*

Ельтромбопаг схвалений ЕМА для лікування тяжкої апластичної анемії, резистентної до імуносупресивної терапії для пацієнтів, які пройшли інтенсивне попереднє лікування та непридатні для ТСКГ. Його слід використовувати з ретельним довгостроковим моніторингом клональної еволюції або відповідно до протоколу клінічних досліджень, клас рекомендації 2В.

Отже, лікарський засіб ельтромбопаг наявний в чинній версії Державного формуляра лікарських засобів, за даними третинних джерел доказових даних (французького Референс-центра набутої та конституціональної апластичної анемії та Британського гематологічного товариства щодо лікування апластичної анемії у дорослих) розглядається як можливий варіант у комбінації з імуносупресивною терапією (АТГ + циклоспорин) лікування тяжкої апластичної анемії, *резистентної до імуносупресивної терапії для пацієнтів, які пройшли інтенсивне попереднє лікування та непридатні для ТСКГ.*

У додатку до листа МОЗ України від 08.09.2022 №24-04/20764/2-22 для проведення державної ОМТ ЛЗ ельтромбопаг зазначено, що для пацієнтів з тяжкою апластичною анемією, які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, на основі рекомендацій

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

чинного клінічного протоколу призначається імуносупресивна терапія на основі антитимоцитарного глобуліну (АТГ) та циклоспорину. Наразі лікарські засоби антитимоцитарний глобулін та циклоспорин є зареєстрованими в Україні, антитимоцитарний глобулін не включений, проте циклоспорин включений до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого Постановою КМУ від 25.03.2009 №333; також обидва ЛЗ включені до Номенклатури лікарських засобів за напрямками «Лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим» та «Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації», 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.

За даними міжнародних третинних джерел (Національного протоколу діагностики та лікування французького Референс-центр набутої та конституціональної апластичної анемії, 2019; Британського гематологічного товариства щодо лікування апластичної анемії у дорослих, 2015) та чинного клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, комбінація АТГ і циклоспорину є еталонним імуносупресивним лікуванням для пацієнтів з тяжкою набутою апластичною анемією, які не підходять для ТСГК.

Враховуючи вищезазначене, обраний у додаткових матеріалах до листа МОЗ компаратор - схема імуносупресивної терапії (АТГ+циклоспорин) є прийнятним для оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування ЛЗ ельтромбопаг на додаток до схеми імуносупресивної терапії (АТГ +циклоспорин) за визначеним показанням.

Уповноваженим органом здійснено пошук вторинних джерел доказових даних щодо клінічної ефективності та безпеки застосування ЛЗ ельтромбопаг на додаток до схеми імуносупресивної терапії (ельтромбопаг+АТГ+циклоспорин) порівняно з схемою імуносупресивної терапії (АТГ+циклоспорин) у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку ЛЗ ельтромбопаг + імуносупресивна терапія (АТГ+циклоспорин) порівняно з схемою імуносупресивної терапії (АТГ+циклоспорин) для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня, які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять до ТГСК.

Досліджувана популяція – пацієнти із тяжкою апластичною анемією, які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

попередньому лікуванню, яким неможливо провести трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин.

Досліджувана медична технологія – ельтромбопаг+АТГ+циклоспорин.

Компаратор – АТГ+циклоспорин.

Основні досліджувані результати – повна та часткова загальна гематологічна відповідь через 3 місяці, через 6 місяців спостереження; виживання; рецидив; пароксизмальна нічна гемоглобінурія; клональна еволюція, побічні реакції (ПР).

Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки ельтромбопагу на додаток до імуносупресивної терапії на основі АТГ та циклоспорину порівняно з імуносупресивною терапією на основі АТГ та циклоспорину для лікування дорослих пацієнтів, із тяжкою апластичною анемією, яким неможливо провести трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин.

Критерії виключення: рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. Ключові слова пошуку: eltrombopag, aplastic anemia, severe aplastic anemia, thrombopoietin receptor agonist, anti-lymphocyte serum, cyclosporine, antithymocyte globulin. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

У результаті пошуку у відкритому доступі не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували клінічну ефективність та безпеку ЛЗ ельтромбопаг на додаток до схеми імуносупресивної терапії (АТГ+циклоспорин) порівняно з схемою імуносупресивної терапії (АТГ+циклоспорин) для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

Для пошуку первинних джерел доказових даних за визначеним клінічним питанням були змінені критерії включення/виключення та фільтри, що застосовувались у пошуковій стратегії. За результатами проведеного пошуку у трьох базах даних було виявлено 76 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано 1 публікацію *Peffault de Latour et al., 2022*, що відповідала РІСО, та в якій було описане дослідження з вивчення ефективності та безпеки ельтромбопагу на

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

додаток до стандартної імуносупресивної терапії у пацієнтів з тяжкою апластичною анемією, які раніше не отримували лікування.

Також за результатами пошуку було знайдене лише одне дослідження (публікація Olnes et al., 2012) у відкритих джерелах інформації з вивчення ефективності та безпеки ельтромбопагу на додаток до стандартної імуносупресивної терапії для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня, які важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять до ТГСК, але без групи порівняння. Проте, відповідно п.4.2.1 Настанови, у випадку застосування лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, необхідно врахувати весь спектр клінічних досліджень, тобто всі наявні доказові дані, включаючи рандомізовані клінічні дослідження (які закінчились та які тривають), дослідження без порівняння (англ. single arm study), спостережні дослідження та будь-які якісні доказові дані, пов'язані з досвідом пацієнтів, та клінічних експертів, які використовували оцінювану технологію або знайомі з відповідним захворюванням. У зв'язку з чим, уповноваженим органом було проаналізоване дослідження в публікації *Olnes et al., 2012*.

Проспективне відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження фази III RACE, проведене Європейським товариством трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT) у 24 центрах у шести європейських країнах, яке описано у публікації «Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia», *Peffault de Latour et al., 2022*¹⁷.

Мета дослідження: порівняння клінічної ефективності і безпеки застосування схеми АТГ (кінський) плюс циклоспорин + ельтромбопаг за схемою АТГ (кінський) плюс циклоспорин в якості першої лінії терапії у пацієнтів з тяжкою апластичною анемією, які раніше не отримували лікування.

Пацієнти були випадковим чином розподілені на прийом схеми АТГ (кінський) плюс циклоспорин (група А) або схеми АТГ (кінський) плюс циклоспорин + ельтромбопаг (група В). Рандомізація була стратифікована відповідно до віку (≥ 15 до < 40 років або ≥ 40 років), тяжкості захворювання (тяжка або дуже тяжка) та дослідного центру.

Пацієнти групи А (101 особа) отримували стандартну імуносупресивну терапію, яка складалася з кінського АТГ (Atgam, Pfizer) у дозі 40 мг/кг маси тіла на день протягом 4 послідовних днів та перорального прийому циклоспорину в дозі 5 мг/кг маси тіла на день з 1 дня протягом мінімум 12 місяців; згодом дозу циклоспорину зменшили протягом наступних 12 місяців і припинили через 24 місяці.

¹⁷<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109965>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

Пацієнти групи В (96 осіб) отримували експериментальну терапію, яка складалася зі стандартної імуносупресивної терапії плюс ельтромбопаг, який застосовують перорально в дозі 150 мг на день з 14-го дня до 6 місяців або протягом 3 місяців у пацієнтів, які мали повну відповідь через 3 місяці. Усі пацієнти групи В, які мали часткову відповідь через 3 місяці, продовжували отримувати ельтромбопаг протягом 6 місяців відповідно до протоколу.

Первинна кінцева точка - повна гематологічна відповідь через 3 місяці (яка визначається як рівень гемоглобіну > 10 г/дл, абсолютна кількість нейтрофілів $> 1000/\text{мм}^3$ і кількість тромбоцитів $> 100\,000/\text{мм}^3$ у пацієнтів, яким не проводили переливання).

Вторинні кінцеві точки: загальна відповідь (визначену як повну відповідь або часткову відповідь); час до першої відповіді, найкращої відповіді та повної відповіді; загальна виживаність; виживаність без події (*event-free survival*); рецидив; клонова еволюція; гемолітична пароксизмальна нічна гемоглобінурія; припинення імуносупресії; якість життя, за повідомленням пацієнта.

За повідомленням авторів, дослідження ґрунтувалося на гіпотезі, згідно з якою частота повної гематологічної відповіді через 3 місяці буде в 3 рази вищою в групі В (за оцінками 21%), ніж у групі А (за оцінками 7%). Усі кінцеві точки ефективності оцінювали в групі ІТТ. Порівняння частоти повної відповіді та загальної частоти відповіді проводили за допомогою об'єднаного співвідношення шансів Мантеля–Гензеля, стратифікованого відповідно до факторів, використаних для рандомізації (вік, тяжкість апластичної анемії та центр.

Результати. Медіана спостереження за пацієнтами в обох групах становила 24 місяці (95% СІ, 23–24).

Відсоток пацієнтів із повною відповіддю через 3 місяці становив 10% у групі А та 22% у групі В (pooled odds ratio, OR=3,2; 95% СІ від 1,3 до 7,8; $p=0,01$). Відсоток пацієнтів із повною відповіддю через 6 місяців становив 19,8% у групі А та 31,6% у групі В (OR=2,3; 95% СІ від 1,1 до 4,7).

Рівень загальної відповіді через 3 місяці був нижчим у групі А (31%), ніж у групі В (59%).

Через 6 місяців рівень загальної відповіді становив 41% у групі А та 68% у групі В (RR 1,68; 95% від 1,28 до 2,21). Кращі відповіді спостерігалися в групі В, ніж у групі А, у кожній точці часу та в усіх стратифікованих підгрупах (тобто тяжкість апластичної анемії та вік). Медіана часу до першої відповіді становила 8,8 місяця в групі А та 3,0 місяця в групі В. Через 12 місяців повна відповідь становила 33% у групі А та 52% в групі В. Час від часткової відповіді до повної відповіді становив 5,1 місяця в групі А (32 пацієнти) і 2,7 місяця в групі В (43 пацієнти). Медіана часу досягнення найкращої відповіді становила 8,9 місяця в групі А та 3,9 місяця в групі В.

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

Побічні реакції. Один пацієнт *групи А*, який передчасно помер, не почав отримувати АТГ згідно з протоколом; всі інші пацієнти отримували АТГ. Шість пацієнтів (по 3 у кожній групі) перервали курс прийому АТГ з міркувань безпеки або за рішенням лікаря. Застосування циклоспорину було остаточно припинено протягом перших 6 місяців у 18 пацієнтів (11 в *групі А* та 7 в *групі В*), переважно через ниркову токсичність. Побічні реакції, включаючи інфекційні та печінкові ускладнення, були подібними в обох групах.

Результати щодо якості життя за повідомленням пацієнтів оцінювали за допомогою основного опитувальника Європейської організації з дослідження та лікування раку «Якість життя хворих на рак» на початку дослідження та через 6, 12 і 24 місяці після рандомізації. З часом показники покращилися порівняно з початковим рівнем щодо загального стану здоров'я, а також за фізичними, соціальними та емоційними шкалами, з мінімальними відмінностями між групами.

Морфологічних ознак мієлодиспластичного синдрому в обох групах не було виявлено.

Довгострокові результати. Загальна 2-річна виживаність була подібною в *групі А* (85%; 95% СІ, 78-92) і *групі В* (90%; 95% СІ, 82-97). Двадцять два пацієнти померли під час дослідження - 14 в *групі А* та 8 в *групі В*.

Кумулятивна частота гемолітичної пароксизмальної нічної гемоглобінурії через 24 місяці становила 7% у групі А та 1% у групі В.

За повідомленням авторів, при проведенні багатофакторного статистичного аналізу група рандомізації, вік і тяжкість захворювання були єдиними трьома факторами, пов'язаними з відповіддю. Пацієнти *групи В* мали вищу ймовірність повної відповіді через 3 місяці та загальної відповіді через 6 місяців. Більш тяжке захворювання (дуже тяжке проти тяжкого) було негативним предиктором як для повної відповіді через 3 місяці, так і для загальної відповіді через 6 місяців. Старший вік (≥ 40 років) асоціювався з нижчою загальною відповіддю через 6 місяців, але не з нижчою повною відповіддю через 3 місяці.

У багатоваріантному аналізі обидві групи мали однакову загальну виживаність (щодо ризику смерті в *групі В* порівняно з *групою А* HR=0,57; 95% СІ від 0,24 до 1,37) і ризик рецидиву (OR=1,32; 95% СІ від 0,55 до 3,21). Літній вік був єдиним фактором, пов'язаним із погіршенням загальної виживаності та ризиком рецидиву.

Щодо *виживаності без подій (event-free survival)*, де подіями були відсутність відповіді через 6 місяців, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, будь-яке додаткове лікування апластичної анемії, клональна еволюція, рецидив або смерть: у групі А виживаність без подій через 6 місяців становила 59% (95% СІ, 50–69); через 12 місяців 41% (95% СІ від 31 до 50); через 24 місяці – 34% (95% СІ від 24 до 44); у групі В ці показники були кращими та становили

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

79% (95% CI, 71-87), 56% (95% CI, 46-66) і 46% (95% CI, 36-57), відповідно. За багатоваріантним аналізом через 6 міс була статистична значима перевага за виживаністю без подій на користь групи В: HR 0.42 (0.25,0.72). Статистично значимої різниці між групами за виживаністю без подій не було як через 12 міс. так і через 24 міс: HR 6-12 місяців = 0,74 (0,4, 1,38), HR 12-24 місяців = 1,11 (0,35, 3,51).

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials Notes for completion of checklist)¹⁸ була проведена оцінка методологічної якості публікацій *Peffault de Latour et al., 2022*. Проспективне відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження фази III RACE, що описане у публікації *Peffault de Latour et al., 2022*, вивчало чітко визначене клінічне питання, клінічні результати чітко визначені. Не всі результати представлені із зазначенням p-value, але з розрахованими довірчими інтервалами. Інформація щодо конфлікту інтересів авторів дослідження представлена. З урахуванням клінічних міркувань, оцінки використаних методів, публікація *Peffault de Latour et al., 2022*, відповідає більшості критеріям оцінки SIGN 50, дане клінічне дослідження прийнятною методологічної якості, наявні деякі недоліки у дослідженні з відповідним ризиком систематичної помилки, є певні докази зв'язку між втручанням та результатом, отримані результати можна застосовувати безпосередньо до цільової групи пацієнтів. В цьому дослідженні було показано, що застосування ельтромбопагу на додаток до імуносупресивної терапії на основі АТГ та циклоспорину, є ефективним і безпечним засобом лікування апластичної анемії тяжкого ступеню у дорослих, які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії щодо швидкості та рівня повної та загальної гематологічної відповіді, збільшення безрецидивної виживаності, але не збільшення загальної виживаності.

З метою отримання доказових даних щодо пацієнтів, які важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для ТГСК уповноваженим органом проаналізовано нерандомізоване дослідження II фази NCT00922883, яке описане у публікації «Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia», *Olmes et al., 2012*¹⁹. Метою зазначеного дослідження була оцінка ефективності ельтромбопагу на додаток до імуносупресивної терапії (АТГ+циклоспорин) у хворих з апластичною анемією, у яких зберігається тяжка тромбоцитопенія після відсутності відповіді на один або декілька циклів імуносупресії.

¹⁸<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

¹⁹https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200931?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

Критерії включення: дорослі з діагнозом тяжка апластична анемія, визначена відповідно до стандартних критеріїв, і тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів $\leq 30\ 000/\text{мм}^3$), яка зберігалася після одного або кількох курсів лікування кінським або кролячим АТГ і циклоспорином.

25 пацієнтів отримували ельтромбопаг у дозі 50 мг, яку за потреби можна було збільшити до максимальної дози 150 мг на добу, загалом протягом 12 тижнів. Пацієнти отримували переливання як допоміжне лікування для підтримки рівня тромбоцитів на рівні вище $10\ 000/\text{мм}^3$ і рівня гемоглобіну на рівні вище 10 г/дл.

Первинні кінцеві точки - гематологічна відповідь та токсичні ефекти через 12 тижнів. Відстежували морфологічні особливості кісткового мозку та проводили метафазний цитогенетичний аналіз на початку та через 3 місяці у всіх пацієнтів, а потім кожні 6 місяців у пацієнтів, у яких була відповідь.

Результати. 11 із 25 пацієнтів (44%) мали гематологічну відповідь принаймні в одній лінії через 12 тижнів з мінімальними токсичними ефектами. Усі 25 пацієнтів потребували переливання тромбоцитарної маси на момент зарахування, і 9 з 11 пацієнтів із відповіддю більше не потребували переливання тромбоцитів через 12 тижнів. У 6 пацієнтів покращився рівень гемоглобіну (середнє підвищення 4,4 г/дл); 3 з них раніше залежали від переливання еритроцитів і більше не потребували переливання. У 9 пацієнтів було підвищено кількість нейтрофілів (середнє збільшення $1350/\text{мм}^3$).

7 з 11 пацієнтів із відповіддю на терапію продовжували отримувати ельтромбопаг (у дозі 150 мг на добу) у середньому протягом 16 місяців (діапазон від 8 до 32).

З 4 пацієнтів, які не продовжували приймати ельтромбопаг, у 2 спостерігалася лише відповідь нейтрофілів, а 2 припинили прийом препарату через можливі токсичні ефекти.

Серійні біопсії кісткового мозку показали нормалізацію трилінійного кровотворення у пацієнтів, у яких була відповідь, без збільшення фіброзу. Моніторинг імунної функції не виявив стійких змін. У 8 з 11 пацієнтів з відповіддю відповідь зберігалася без рецидиву в середньому 10 місяців; 7 із цих пацієнтів продовжували отримувати ельтромбопаг. У 1 пацієнта з реакцією нейтрофілів стався рецидив через 6 місяців лікування; прийом ельтромбопагу було припинено, і пацієнт помер від інфекційних ускладнень, пов'язаних із глибокою нейтропенією. Клональна еволюція до моносомії 7 розвинулась у 2 пацієнтів, у яких не було відповіді; 1 помер після прогресування захворювання до мієлоїдного лейкозу, а другий пацієнт готувався до проведення ТГСК. Ще один пацієнт, у якого не було відповіді, помер від інфекції через 6 місяців після припинення лікування.

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

За висновками авторів, лікування ельтромбопагом було пов'язане з багатолінійною клінічною відповіддю у деяких пацієнтів з рефрактерною тяжкою апластичною анемією.

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

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу ельтромбопаг для лікування пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до додатків до листів МОЗ України від 08.09.2022 №24-04/20764/2-22 та від 08.09.2022 №24-04/21170/2-22), що представлено у таблиці 2. Відповідно до звернення МОЗ України у розрахунках було використано дозування ельтромбопагу 25 мг та 50 мг. Кількість дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, становить 460 осіб. Медичною технологією порівняння є комбінація циклоспорину та антитимоцитарного глобуліну.

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. 31.10.2022

Таблиця 2. Аналіз витрат на добу, на 3 та 6 місяців застосування ельтромбопагу, циклоспорину та антитимоцитарного глобуліну на одного дорослого пацієнта (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ)

	Заявлена медична технологія	Медичні технології порівняння	
МНН	Ельтромбопаг (Eltrombopag)	Циклоспорин (Ciclosporin)	Антитимоцитарний глобулін (Antilymphocyte immunoglobulin (horse))
ТН, форма випуску та дозування, що досліджується	1. РЕВОЛАД™ - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг; по 7 таблеток у блістері; по 4 блістери в картонній коробці. 2. РЕВОЛАД™ - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг; по 7 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.	ЕКВОРАЛ® 1) капсули м'які по 25 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці; 2) капсули м'які по 50 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці; 3) капсули м'які по 100 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці.	АТГАМ / АТГАМ ЛІМФОЦИТАРНИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН, АНТИТИМОЦИТАРНИЙ ГЛОБУЛІН (КІНСЬКИЙ) - концентрат для приготування розчину для інфузій по 50 мг/мл, по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у картонній пачці
Ціна за одиницю ЛЗ, грн	217,93 ²⁰ (25 мг) 436,85 ²¹ (50 мг)	5,80 (25 мг) 10,96 (50 мг) 20,92 (100 мг) ²²	14 912,00 ²³
Схема застосування	100 мг 1 раз на добу (використано середнє дозування відповідно до інструкції для медичного застосування ²⁴)	5 мг/кг/добу (дозування використано відповідно до “золотого стандарту” клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого	15 мг/кг/добу (дозування використано відповідно до “золотого стандарту” клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого Наказом

²⁰ціна відповідно спрощеної закупівлі “ДК 021:2015:33600000-6: Фармацевтична продукція”, замовник - НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ “ОХМАТДИТ” МОЗ УКРАЇНИ, відповідно до додаткової угоди №1 від 15 серпня 2022 року до договору поставки №03/08/6 від 3 серпня 2022 року: https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-15-005117-a?lot_id=c572634cb86941a58202afdc1e953aacc#lots

²¹ціна відповідно спрощеної закупівлі “ДК 021:2015:33600000-6: Фармацевтична продукція”, замовник - НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ “ОХМАТДИТ” МОЗ УКРАЇНИ, відповідно до додаткової угоди №1 від 15 серпня 2022 року до договору поставки №03/08/5 від 3 серпня 2022 року: https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-15-005117-a?lot_id=5bc9cb9bb5384639b5f9e9a5e6b19451#lots

²²ціна відповідно закупівлі без використання електронної системи «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Циклоспорин 25 мг, Циклоспорин 50 мг, Циклоспорин 100 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 15.06.22 №09/107-06/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-06-16-006828-a>

²³ціна відповідно закупівлі без використання електронної системи “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Антитимоцитарний глобулін кінський 250 мг)”, замовник - ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 22 червня 2022 №09/119-06/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-06-30-005798-a>

²⁴<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=6F548DABB5CC0E08C22588A10047267C>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

		Наказом МОЗ України від 30.07.2010 N 647 ²⁵)	МОЗ України від 30.07.2010 N 647)
Добова доза	4 таблетки (25 мг) 2 таблетка (50 мг)	14 капсул (25 мг) 7 капсул (50 мг) 4 капсули (100 мг)	5 ампул
Витрати на добову дозу, грн	871,71 (25 мг) 873,70 (50 мг)	81,20 (25 мг) 76,72 (50 мг) 83,68 (100 мг)	74 560,00
Тривалість курсу терапії, к- ть днів*	90 180	353	5
Витрати на курс лікування, грн	90 днів: 78 453,68 (25 мг) 78 632,80 (50 мг) 180 днів: 156 907,37 (25 мг) 157 265,60 (50 мг)	28 663,60 (25 мг) 27 082,16 (50 мг) 29 539,04 (100 мг)	372 800,00

*Тривалість курсу терапії ельтромбопагом розраховано відповідно інструкції для медичного застосування; тривалість курсу терапії для циклоспорину та антитимоцитарного глобуліну розраховано відповідно “золотого стандарту” клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого Наказом МОЗ України від 30.07.2010 №647

Розрахунок вартості лікування зазначеними ЛЗ проводився для дорослого пацієнта вагою 70 кг та з заокругленням кількості флаконів до цілого числа. Вартість лікування пероральними лікарськими формами було розраховано виходячи із кількості необхідних таблеток чи капсул, без заокруглення до цілих упаковок. Вартість лікування гідрокортизоном та преднізолоном з метою попередження алергічних реакцій перед лікувальною дозою та з метою попередження постсироваткової хвороби, яка може виникнути на 7-14 день від початку введення АТГ відповідно клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого Наказом МОЗ України від 30.07.2010 N 647 не було враховано в розрахунках медичної технології порівняння та схеми лікування із оцінюваним ЛЗ.

Витрати на добову дозу застосування ельтромбопагу одним дорослим пацієнтом для лікування апластичної анемії тяжкого ступеня (які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин) становлять 871,71 грн та 873,70 грн з дозуванням 25 мг та 50 мг відповідно; витрати на добову дозу застосування циклоспорину одним дорослим пацієнтом становлять 81,20 грн, 76,72 грн та 83,68 грн при використанні

²⁵<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10#Text>

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

дозування 25 мг, 50 мг та 100 мг відповідно; витрати на добову дозу застосування антитимоцитарного глобуліну одним дорослим пацієнтом становлять 74 560,00 грн.

Відповідно, витрати на одного пацієнта протягом 3 місяців для ельтромбопагу становлять 78 453,68 (за умови використання дозування 25 мг) та 78 632,80 грн (за умови використання дозування 50 мг); протягом 6 місяців - 156 907,37 грн (за умови використання дозування 25 мг) та 157 265,60 грн (за умови використання дозування 50 мг). Вартість лікування на 1 пацієнта циклоспорином становить 28 663,60 грн (за умови використання дозування 25 мг), 27 082,16 грн (за умови використання дозування 50 мг) та 29 539,04 грн (за умови використання дозування 100 мг); для антитимоцитарного глобуліну - 372 800,00 грн.

Отже, відповідно до проведеного аналізу витрат на добову дозу, на 3 та 6 місяців застосування ельтромбопагу (за умови використання ціни на ЛЗ з дозуванням 25 мг та 50 мг) в порівнянні зі схемою лікарських засобів циклоспорин+антитимоцитарний глобулін з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ, встановлено, що вартість лікування схемою ЛЗ ельтромбопаг+циклоспорин+антитимоцитарний глобулін буде більша за вартість лікування схемою циклоспорин+антитимоцитарний глобулін для лікування апластичної анемії тяжкого ступеня (які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні найменшої ціни на ельтромбопаг та найменшої ціни на циклоспорин в комбінації з антитимоцитарним глобуліном (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ) представлено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні схеми ельтромбопаг+циклоспорин+антитимоцитарний глобулін та схеми циклоспориноу й антитимоцитарного глобуліну (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ)

	1 курс
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатках до листів МОЗ України від 08.09.2022 №24-04/20764/2-22)	460
Сценарій 1: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію: • ельтромбопаг (25 мг) + циклоспорин (50 мг) + АТГ (3 місяці) • ельтромбопаг (25 мг) + циклоспорин (50 мг) + АТГ (6 місяців)	460

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

Сценарій 2: уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння - циклоспорин та антитимоцитарний глобулін (6 місяців): • циклоспорин (50 мг) + АТГ (3 місяці) • циклоспорин (50 мг) + АТГ (6 місяців)	460
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 1: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією - ельтромбопаг (25 мг) у комбінації з циклоспорином (50 мг) та антитимоцитарним глобуліном: • 3 місяці, грн • 6 місяців, грн	220 034 488,24 256 123 182,88
• з них витрати на ельтромбопаг, грн (3 місяці) • з них витрати на ельтромбопаг, грн (6 місяців)	36 088 694,64 72 177 389,28
Сценарій 2: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів медичною технологією порівняння - циклоспорин (50 мг) та антитимоцитарний глобулін:	183 945 793,60
Додатковий вплив на бюджет ельтромбопагу (сценарій 1 - сценарій 2): • 3 місяці, грн • 6 місяців, грн	36 088 694,64 72 177 389,28

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів схемою ельтромбопаг+циклоспорин+АТГ становлять 220 034 488,24 грн протягом 3 місяців застосування ЛЗ за умови використання ельтромбопагу з дозуванням 25 мг та циклоспорину з дозуванням 50 мг, протягом 6 місяців - 256 546 677,28 грн, що є більшими за витрати на схему циклоспорин+антитимоцитарний глобулін, які становлять 183 945 793,60 грн (за умови використання циклоспорину з дозуванням 50 мг). За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля заявленого ЛЗ призведе до додаткових витрат в розмірі 36 088 694,64 грн при тривалості курсу лікування 3 місяці та 72 177 389,28 грн при застосуванні ельтромбопагу впродовж 6 місяців, оскільки досліджувана медична технологія є більш витратною на 3 та 6 місяців лікування одного пацієнта і, відповідно, когорти пацієнтів.

Змодельований вплив на бюджет ельтромбопагу було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Було встановлено, що при закупівлі ельтромбопагу вплив на бюджет буде помірним (знаходиться в діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн) при застосуванні ЛЗ протягом 3 місяців та середнім (знаходиться в діапазоні від 38 млн до 100 млн грн) при застосуванні ЛЗ протягом 6 місяців.

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

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 31.10.2022 відповідно до звернення МОЗ України проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу ельтромбопаг за показанням для лікування пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня, які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин з підстави, зазначеної у підпункті 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме, наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

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.

За результатами аналізу наявності лікарського засобу ельтромбопаг у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб ельтромбопаг включений до Державного формуляру лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011; не включений до чинного Клінічного протоколу надання медичної допомоги

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

хворим на апластичну анемію, затверджений наказом МОЗ України від 30.10.2010 року №647.

У міжнародних рекомендаціях наукових товариств щодо дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня, які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (*Національний протокол діагностики та лікування французького Референс-центру набуті та конституціональної апластичної анемії 2019 року, Рекомендації Британського гематологічного товариства щодо лікування апластичної анемії у дорослих 2015 року*): імуносупресивна терапія (антитимоцитарний глобулін і циклоспорин) рекомендована як *терапія першої лінії* для пацієнтів з нетяжкою апластичною анемією, які потребують лікування; для пацієнтів з тяжкою або дуже тяжкою апластичною анемією, у яких відсутній мієлодиспластичний синдром, і пацієнтів з тяжкою або дуже тяжкою апластичною анемією віком >35-50 років: ельтромбопаг можна запропонувати після 3 місяців імуносупресивної терапії пацієнтам, які не підходять для ТСГК; *в якості терапії II лінії* - *друге лікування кролячим* антитимоцитарним глобуліном і циклоспорином можна запропонувати пацієнтам віком від 30 років, хворим на рецидив або віком до 30 років, які не мають донора 10/10 для ТГСК; ельтромбопаг схвалений ЕМА для лікування тяжкої апластичної анемії, резистентної до імуносупресивної терапії для пацієнтів, які пройшли інтенсивне попереднє лікування та непридатні для ТСГК, його слід використовувати з ретельним довгостроковим моніторингом клональної еволюції.

За даними проспективного відкритого багатоцентрового рандомізованого дослідження фази III RACE, проведеного Європейським товариством трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT) прийнятної методологічної якості (Peffault de Latour et al., 2022) додавання ельтромбопагу до стандартної імуносупресивної терапії (антитимоцитарний глобулін+циклоспорин) порівняно з стандартною імуносупресивною терапією (антитимоцитарний глобулін+циклоспорин) не призвело до значного покращення загальної виживаності (щодо ризику смерті HR=0,57; 95% CI від 0,24 до 1,37) і ризику рецидиву HR=1,32; 95% CI від 0,55 до 3,21); загальна 2-річна виживаність була подібною в групі стандартної імуносупресивної терапії (85%; 95% CI, 78-92) і групі ельтромбопаг + стандартна імуносупресивна терапія (90%; 95% CI, 82-97). Через 2 роки в групі стандартної імуносупресивної терапії виживаності без подій становила 34% (95% CI, 24–44) порівняно з групою ельтромбопаг + стандартна імуносупресивна терапія 46% (95% CI, від 36 до 57).

Відсоток пацієнтів із повною відповіддю у групі ельтромбопаг + стандартна імуносупресивна терапія порівняно з групою стандартної імуносупресивної терапії через 3 місяці лікування становив 22% та 10% відповідно (OR=3,2;

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

$p=0,01$), через 12 місяців лікування 52% та 33% відповідно. Відсоток пацієнтів із загальною відповіддю у групі ельтромбопаг + стандартна імуносупресивна терапія порівняно з групою стандартної імуносупресивної терапії через 3 місяці лікування становив 59% та 31% відповідно, через 6 місяців лікування 68% та 41% відповідно. Морфологічних ознак мієлодиспластичного синдрому в обох групах не було виявлено.

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів схемою ельтромбопаг+циклоспорин+АТГ становлять 220 034 488,24 грн протягом 3 місяців застосування ЛЗ за умови використання ельтромбопагу з дозуванням 25 мг та циклоспорину з дозуванням 50 мг, протягом 6 місяців - 256 546 677,28 грн, що є більшими за витрати на схему циклоспорин+антитимоцитарний глобулін, які становлять 183 945 793,60 грн (за умови використання циклоспорину з дозуванням 50 мг). За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля заявленого ЛЗ призведе до додаткових витрат в розмірі 36 088 694,64 грн при тривалості курсу лікування 3 місяці та 72 177 389,28 грн при застосуванні ельтромбопагу впродовж 6 місяців для лікування когорти пацієнтів.

Змодельований вплив на бюджет ельтромбопагу було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Було встановлено, що при закупівлі ельтромбопагу вплив на бюджет буде помірним (знаходиться в діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн) при застосуванні ЛЗ протягом 3 місяців та середнім (знаходиться в діапазоні від 38 млн до 100 млн грн) при застосуванні ЛЗ протягом 6 місяців.

Отже, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу ельтромбопаг до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня, які не піддавалися попередньої імуносупресивної терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять до ТСГК відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо призначення ельтромбопагу пацієнтам, які мають супутні захворювання або вік ≥ 65 років у комбінації або як монотерапія та/або у разі неефективності імуносупресивної терапії у пацієнтів, які не підходять для алогенної ТГСК Також ельтромбопаг рекомендований пацієнтам віком від 30 років, хворим на рецидив або віком до 30 років, які не мають донора («Національний протокол діагностики та

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

лікування: Набути та конституціональна апластична анемія» французького Референс-центру набутої та конституціональної апластичної анемії, 2019);

- за результатами порівняльної клінічної ефективності встановлено, що у пацієнтів, які раніше не лікувалися загальна 2-річна виживаність була подібною в групі стандартної імуносупресивної терапії та у групі ельтромбопаг + стандартна імуносупресивна терапія (85% у порівнянні з 90% відповідно); ельтромбопаг доданий до стандартної імуносупресивної терапії значно збільшив виживаність без подій через 6 міс за багатоваріантним аналізом (HR 0.42 (0.25, 0.72), проте, статистично значимої різниці між групами за виживаністю без подій не було як через 12 міс. так і через 24 міс: HR 0,74 (0,4, 1,38) та HR 1,11 (0,35, 3,51), відповідно; у групі ельтромбопаг + стандартна імуносупресивна терапія спостерігали більший відсоток пацієнтів із повною відповіддю через 3 місяці (OR=3,2; p=0,01) та 12 місяців (52% у порівнянні з 33%) у порівнянні з групою стандартної імуносупресивної терапії; через 6 місяців рівень загальної відповіді становив 41% у групі стандартної імуносупресивної терапії та 68% у групі ельтромбопаг + стандартна імуносупресивна терапія; показник якості життя за повідомленням пацієнтів покращився порівняно з початковим рівнем щодо загального стану здоров'я, а також за фізичними, соціальними та емоційними шкалами, з мінімальними відмінностями між групами;

- за результатами непорівняльного дослідження встановлено, що серед пацієнтів, які важко піддавалися попередньому лікуванню імуносупресивною терапією у 44% (11 з 25) пацієнтів, які отримували ельтромбопаг на додаток до імуносупресивної терапії була гематологічна відповідь через 12 тижнів з мінімальними токсичними ефектами;

- за результатами аналізу порівняльної безпеки, який включав інфекційні та печінкові ускладнення не було суттєвої різниці між пацієнтами які отримували ельтромбопаг на додаток до імуносупресивної терапії та пацієнтами, які отримували лише імуносупресивну терапію;

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (при закупівлі ельтромбопагу з дозуванням 25 мг за останніми доступними закупівельними цінами вплив на бюджет буде помірним (знаходиться в діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн) при застосуванні ЛЗ протягом 3 місяців та середнім (знаходиться в діапазоні від 38 млн до 100 млн грн) при застосуванні ЛЗ протягом 6 місяців; додаткові витрати на ельтромбопаг для лікування 460 пацієнтів порівняно із стандартною імуносупресивною терапією (антитимоцитарний глобулін+циклоспорин) становитимуть 36 088 694,64 грн при тривалості курсу лікування 3 місяці та 72 177 389,28 грн при тривалості курсу лікування 6 місяців; витрати на схему лікування антитимоцитарним глобуліном та циклоспорином у комбінації з ельтромбопагом становитимуть 220 034 488,24 грн при тривалості курсу

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

лікування 3 місяці та 256 123 182,88 грн при тривалості курсу лікування 6 місяців;

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними Центру медичної статистики МОЗ останні доступні дані за 2017 рік (форма 12, Звіт про кількість захворювань у хворих, що проживають районі лікарняного закладу), згідно з якою у 2017 році серед дорослого населення було зареєстровано всього 608 захворювань на апластичні анемії (D60-D61));

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 26 липня 2019 року № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» визначено, що одним з пріоритетних напрямів є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема, онкологічних захворювань). Також група гематологічних розладів апластична анемія (D61) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216;

- потреба в ЛЗ ельтромбопаг відповідно до інформації додатку МОЗ становить близько 460 пацієнтів з набутою апластичною анемією тяжкого ступеню, які не піддавались попередній імуносупресивній терапії або важко піддавались попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, що складає 80% пацієнтів з апластичною анемією, які мають ознаки апластичної анемії тяжкого ступеню згідно даних міжнародної статистики та даних “Показників діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів ДУ НАМН України в 2020 році”;

- організаційні критерії (антитимоцитарний глобулін та циклоспорин, що застосовуються разом з ельтромбопагом, забезпечуються за державні кошти за централізованими закупівлями (постанова Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216), проте наразі лікарський засіб із досліджуваної схеми лікування антитимоцитарний глобулін відсутній у Національному переліку основних лікарських засобів, наявний лише циклоспорин);

- відсутність генеричних лікарських засобів на ринку України для ельтромбопагу.

Враховуючи вищевикладене, можливість включення лікарського засобу ельтромбопаг до Національного переліку основних лікарських засобів може бути розглянута для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня, які не піддавались попередній імуносупресивній терапії або важко піддавались попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин з урахуванням забезпеченості доступу до всієї схеми лікування.

Ельтромбопаг для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, 31.10.2022

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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