

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
кровоалімаб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 18.08.2026

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 18.08.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ПІАСКАЙ® – розчин для ін'єкцій або інфузій, один флакон об'ємом 2 мл містить 340 мг кровоалімабу, що відповідає концентрації 170 мг/мл;

РП UA/21017/01/01 термін дії з 03.10.2025 по 03.10.2030.

Виробник – Рош Діагностикс ГмбХ (виробництво лікарського засобу (включаючи наповнення/первинне пакування), випробування контролю в процесі виробництва, випробування контролю якості при випуску та стабільності), Німеччина. Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (вторинне пакування, випуск серії), Швейцарія.

Заявник – ТОВ «Рош Україна», Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ПІАСКАЙ®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: crovalimab

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

діюча речовина: кровоалімаб;

один флакон (об'ємом 2 мл) містить 340 мг кровоалімабу, що відповідає концентрації 170 мг/мл;

допоміжні речовини: L-гістидин, L-аспарагінова кислота, L-аргініну гідрохлорид, полуксамер 188, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

розчин для ін'єкцій або інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=15A3882271410C76C2258D1D004743D0>

Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань.

Рекомендована схема дозування складається з однієї навантажувальної дози, що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії (у день 1), а потім чотирьох додаткових щотижневих навантажувальних доз, що вводяться шляхом підшкірної ін'єкції (у дні 2, 8, 15 та 22). Застосування підтримувальної дози починають у день 29 і потім вводять кожні 4 тижні шляхом підшкірної ін'єкції. Вибір дози препарату залежить від маси тіла пацієнта (таблиця 1).

Таблиця 1. Схема застосування лікарського засобу Піаскай® залежно від маси тіла пацієнта

Маса тіла	від ≥ 40 кг до < 100 кг	≥ 100 кг
Навантажувальна доза День 1 Дні 2, 8, 15, 22	1000 мг (внутрішньовенно) 340 мг (підшкірно)	1500 мг (внутрішньовенно) 340 мг (підшкірно)
Підтримувальна доза День 29 та кожні 4 тижні після цього	680 мг (підшкірно)	1020 мг (підшкірно)

Схема дозування може іноді змінюватися протягом 2 днів від запланованого дня введення (за винятком дня 1 та дня 2). Якщо це відбувається, наступну дозу слід вводити за запланованою схемою.

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

ПІАСКАЙ® – розчин для ін'єкцій або інфузій, один флакон об'ємом 2 мл містить 340 мг кровалімабу, що відповідає концентрації 170 мг/мл; РП UA/21017/01/01 термін дії з 03.10.2025 по 03.10.2030.

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

Кровалімаб – це рекомбінантне моноклональне антитіло на основі гуманізованого імуноглобуліну G1 (IgG1), яке специфічно зв'язується з компонентом 5 (C5) системи комплементу, пригнічуючи його розщеплення на C5a і C5b і таким чином запобігаючи утворенню мембраноатакуючого комплексу. Кровалімаб спричиняє інгібування активності термінальних компонентів комплементу. У пацієнтів з пароксизмальною нічною гемоглобінурією кровалімаб пригнічує термінальний комплемент-опосередкований внутрішньосудинний гемоліз.

Кінцевий період напіввиведення кровалімабу становить 53,1 дня, що є довшим у порівнянні з іншими гуманізованими антитілами класу IgG. Такий тривалий період напіввиведення узгоджується зі здатністю кровалімабу до рециркуляції.

Через механізм дії кровалімабу його застосування може підвищувати сприйнятливість пацієнтів до менінгококової інфекції (септицемія та/або менінгіт). Для зниження ризику інфікування всі пацієнти повинні бути вакциновані чотиривалентною менінгококовою вакциною щонайменше за 2 тижні до отримання першої дози кровалімабу. Якщо невакцинованому пацієнту

показано негайне лікування кровалімабом, вакцину необхідно ввести якомога швидше і пацієнт має отримувати антибіотикопрофілактику від початку лікування кровалімабом та принаймні до 2 тижнів після вакцинації.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби, Імуносупресанти, Інгібітори комплементу. Код АТХ: L04A J07.

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

Лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією: у пацієнтів з гемолізом з клінічним(и) симптомом(и), що вказують на високу активність захворювання.

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

Піаскай® як монотерапія показаний для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією (далі – ПНГ):

- у пацієнтів з гемолізом з клінічним(и) симптомом(и), що вказують на високу активність захворювання;
- у пацієнтів, які клінічно стабільні після лікування інгібітором компонента комплементу 5 (C5) протягом щонайменше останніх 6 місяців.

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:

Лікарський засіб кровалімаб показаний для лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії (хвороба Маркіафави-Мікелі; код МКХ-10: D59.5). Зазначена нозологія внесена під номером 447 до Довідника рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 15.01.2026 р. №60². Орфанні захворювання віднесені до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я в Україні відповідно до наказу МОЗ України від 30 грудня 2025 р. №1976 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки³”.

Зазначаємо, що забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових «Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки». Метою цієї Концепції є зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості 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. Мета і цілі цієї Концепції відповідають Цілям

² <https://moz.gov.ua/storage/uploads/b4052f6d-9b52-4421-ac24>

³ https://moz.gov.ua/storage/uploads/f33193b4-9a71-4a82-bfbb-92032a717f91/dn_1967_30122025_dod.pdf

сталого розвитку на 2016 - 2030 роки, затвердженням Порядком денним в галузі розвитку на Саміті ООН, що відбувся у вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної Асамблеї ООН⁴.

З метою залученості пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтами із ПНГ, уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Громадської організації “ПНГ Україна”. Дана організація є добровільним об’єднанням українців, які живуть з діагнозом ПНГ або дбають про тих, хто живе з цим захворюванням, що дозволило зібрати та об’єднати практичний пацієнтський досвід життя з діагнозом ПНГ та отримання лікування. Пацієнти/особи, які доглядають за пацієнтами із діагнозом ПНГ зазначають, що існуючі методи неможливо рахувати як такі, які суттєво покращують прогноз для пацієнтів з даним діагнозом, оскільки є необхідність, щоб в Україні був забезпечений державою доступ до лікування, яке українські пацієнти поки що отримують в Європі, тобто лікування інгібіторами комплементу.

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):

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія – це рідкісне, хронічне, виснажливе захворювання клональних гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК), яке найчастіше проявляється у молодому віці та зазвичай триває протягом усього життя пацієнта.

ПНГ виникає внаслідок розвитку генетичної мутації в гені PIGA (фосфатидилінозитол-глікан клас А) гемопоетичних стовбурових клітин, який знаходиться на Х-хромосомі. Ці мутації призводять до утворення гемопоетичних стовбурових клітин з дефіцитом глікозил-фосфатидил-інозитолового якорного білка (GPI-AP), який відповідає за закріплення інших білкових фрагментів на поверхні еритроцитів.^{5,6}

Основними клінічними проявами ПНГ є гемолітична анемія, тромбози та дистонія гладкої мускулатури, а також у деяких випадках – недостатність кісткового мозку, що проявляється панцитопенією.

Як наслідок хронічного гемолізу після кількох років гемоглобінурії внаслідок ефектів гострого тубулонекрозу, спричинених гемом та залізом (пігментна нефропатія), зниження ниркової перфузії від тромбозу ниркових вен та обструкції каналців пігментними зліпками, може виникати прогресуюча хронічна хвороба нирок. Пацієнти з ПНГ мають у шість разів вищу ймовірність розвитку хронічної хвороби нирок, ніж люди без цього захворювання.

Порушення функції кісткового мозку визначається як периферичні цитопенії, пов'язані зі зниженням кровотворення. Дисфункція кісткового мозку присутня у всіх пацієнтів з ПНГ, навіть коли показники периферичної крові нормальні, а кістковий мозок гіперклітинний. Ступінь порушення функції кісткового мозку може варіюватися від тяжкої апластичної анемії до зменшення

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁵ <https://emedicine.medscape.com/article/207468-overview?form=fpf>

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>

кількості гемопоетичних стовбурових клітин. Причини порушення функції кісткового мозку, можливо, теж зумовлене патологічним впливом комплексу, але і досі є погано вивченими.⁵

У досьє зазначено, що прогноз у пацієнтів з ПНГ є варіабельним залежно від тяжкості симптомів та наявності ускладнень. До появи сучасних інгібіторів комплексу 10-річна виживаність при цьому стані становила лише 50%, а 35-40% пацієнтів гинуло протягом п'яти років без належного лікування.^{5,6}

Діагностика ПНГ є критично важливою, оскільки клінічна картина захворювання може бути різноманітною та неспецифічною.⁶ На основі клінічної картини та лабораторних тестів виділяють три типи ПНГ:

- класична ПНГ;
- ПНГ з іншим порушенням кісткового мозку (наприклад, апластична анемія або мієлодиспластичний синдром);
- субклінічна ПНГ, при якій відсутні клінічні чи лабораторні ознаки гемолізу.

Класична ПНГ характеризується нормальною кількістю клітинного складу крові, великим клоном митотичних клітин та вираженим гемолізом; для ПНГ асоційованою з апластичною анемією\мієлодиспластичним синдромом характерно 10-50% клону, помірний гемоліз, зниження кількості клітин крові; при субклінічній ПНГ виявляється 1-10% клону при мієлодисплазії/аплазії, без гемолізу.^{7,8}

Стратегія лікування зазвичай розробляється для класичної ПНГ, і, як правило, саме класична ПНГ є показанням до терапії з використанням інгібіторів комплексу.^{9,10}

Як зазначає заявник, впровадження лікарського засобу кровалімабу (ТН ПАСКАЙ), як специфічної, комплемент-інгібуючої терапії, дозволить покращити надання медичної допомоги пацієнтам із пароксизмальною нічною гемоглобінурією на етапі лікування. Введення заявленого лікарського засобу в медичну практику дозволить перейти від паліативної підтримки до таргетного лікування, рекомендованого міжнародними стандартами, безпосередньо контролювати активний гемоліз і запобігати загрозливим для життя мультисистемним ускладненням, значно покращуючи клінічні результати та якість життя пацієнтів із ПНГ в Україні.

Визначеною **цільовою популяцією** у досьє є дорослі та діти віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією з гемолізом та клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання.

Заявник підкреслює, що офіційних даних щодо поширеності та захворюваності на ПНГ в Україні немає у зв'язку з відсутністю державного реєстру пацієнтів з вказаною патологією. Для оцінки популяції, що буде потребувати лікування заявленим лікарським засобом, заявник звернувся за інформацією до клінічних фахівців Державної установи "Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії

⁷ <https://emedicine.medscape.com/article/207468-overview?form=fpf>

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>

⁹ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4497492/>

¹⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38622956/>

медичних наук України" (далі – Науковий центр). Згідно даних Наукового центру, кількість пацієнтів старших 12 років, вагою 40 кг та вище з високоактивним проявом ПНГ в Україні становить 53 особи станом на 2025 рік. Зважаючи на відсутність офіційної державної статистики та високу специфічність захворювання, заявником було зроблено припущення, що в Україні всі пацієнти, що мають ПНГ з високоактивним проявом, включені до реєстру Наукового центру.

Також, за даними Наукового центру, протягом останніх років, діагноз ПНГ з високоактивним проявом встановлюють 2-4 пацієнтам на рік, а саме, у 2020 році – 2 пацієнтам, у 2021 – 2, у 2022 – 3, у 2023 – 3 та у 2024 – 4 пацієнтам. З огляду на вказану тенденцію, заявником було зроблено припущення, що описана динаміка буде зберігатися протягом періоду прогнозування на подальші 5 років. Відповідно, в досьє проведено регресійний аналіз щодо прогнозу виявлення нових пацієнтів за 2026-2030 рр. (табл.2).

Таблиця 2. Прогноз кількості пацієнтів з високоактивним проявом ПНГ на 2026-2030 рр.

Пацієнтів з високоактивним проявом ПНГ	2026	2027	2028	2029	2030
На початок року	57	62	67	73	79
Нових випадків	5	5	5	6	7
На кінець року	62	67	73	79	86

За результатами проведеного аналізу та побудованого прогнозу впродовж 5-річного горизонту, заявником було визначено, що потенційна кількість пацієнтів, яким буде встановлено діагноз ПНГ із високоактивним проявом, становитиме 62 пацієнти у 2026 році, 67 пацієнтів у 2027 році, 73 пацієнти у 2028 році, 79 пацієнтів у 2029 році та 86 пацієнтів у 2030 році.

Уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

Наказом МОЗ України від 30.03.2023 р. №598 затверджено перший Перелік референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань (зі змінами від 7.07.2026 р. №917) (далі – Перелік). Референтні центри – це визначені МОЗ України заклади охорони здоров'я, які мають необхідний досвід, фахівців та можливості для надання спеціалізованої медичної допомоги людям з окремими рідкісними захворюваннями або групами таких захворювань. Згідно з Переліком, Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України, визначено референтним центром орфанних гематологічних захворювань, в тому числі, пароксизмальної нічної гемоглобінурії. Тобто саме до даного референтного центру спрямовують пацієнтів із підозрою на ПНГ та здійснюється облік таких пацієнтів.

За даними онлайн-бази Orphanet,¹¹ що займається питаннями орфанних захворювань, зазначено, що хоча випадки ПНГ описані по всьому світу, точні дані щодо її поширеності відсутні. У Франції поширеність ПНГ оцінюється як

¹¹<https://www.orpha.net/>

1 на 80 000 осіб. У Великій Британії зареєстрована оціночна захворюваність на рівні близько 1 на 770 000 осіб на рік із прогнозованою поширеністю приблизно 1 на 62 500 осіб. Вища частота захворюваності припускається в Південно-Східній Азії та на Далекому Сході. Чоловіки та жінки хворіють однаково часто.¹²

Зазначаємо, що складність вчасної діагностики та підозри на ПНГ полягає в ультраорфанності патології, відсутності специфічних симптомів на ранніх стадіях (зокрема класичної “ранкової” гемоглобінурії) та схожості клінічних проявів з іншими гематологічними або судинними захворюваннями. Крім того, верифікація діагнозу потребує проведення високоточної проточної цитометрії, доступної переважно у спеціалізованих референтних закладах.

Отже, враховуючи дані заявника та інформацію, виявлену уповноваженим органом під час верифікації, зазначаємо наступне. Підхід заявника, що ґрунтується на даних референтного центру, є прийнятним як консервативний сценарій для заявленої популяції, яка вже перебуває під моніторингом у спеціалізованому закладі. Проте розрахована потреба є орієнтовною і, в разі покращення діагностики, потенційно може бути більшою.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу, а також рівня доданої клінічної користі. Опис (представлення) зазначених результатів:

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі та діти віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією з гемолізом та клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання;

Втручання (I, intervention) – кровалімаб, 340 мг, вибір дози препарату залежить від маси тіла пацієнта;

Компаратор (C, comparator) – найкраща підтримуюча терапія;

Кінцеві точки (O, outcomes) – середня різниця у частці пацієнтів без необхідності трансфузій; середня різниця у частці пацієнтів із проривним гемолізом; середня різниця у частці пацієнтів з контролем рівня гемоглобіну; середня різниця у кількості трансфузій еритроцитарної маси; різниця у частці пацієнтів, у яких спостерігалися будь-які небажані явища.

Як найкраща підтримуюча терапія (далі – НПТ) для пацієнтів із ПНГ в досьє зазначено наступні лікарські засоби та медичні втручання:

- переливання еритроцитів при наявності симптоматичної анемії. Частота призначення: в середньому кожного місяця 2 дози еритроцитів;
- підтримка фолієвою кислотою 5 мг/день 3 тижні 2 рази на рік;
- підтримка вітаміном B12 1000 мкг/день 14 днів, підтримуюча одноразово 1000 мкг для підтримки еритропоезу 1 раз на місяць позитивно;
- пероральний прийом препаратів заліза: 3 місяці по 1 таблетці 200 мг 1 раз на добу;
- стероїди. Стероїди мають місце в сучасному лікуванні ПНГ лише при гемолітичних атаках і є короткочасними – в середньому 10 днів. Діапазон дозування в середньому 60 мг на день преднізолону;

¹² <https://www.orpha.net/en/disease/detail/447?name=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&mode=name>

- імуносупресивна терапія (циклоспорин) - 300 мг на добу на 2 прийоми 8 тижнів;
- антикоагулянтна терапія, яка показана при 50% або більше гранулоцитів у пацієнтів з ПНГ.

При обґрунтуванні вибору лікарських засобів та медичних втручань у межах НПТ заявник базувався на даних клінічних фахівців Наукового центру, який здійснює постійну консультацію та лікування пацієнтів із ПНГ з усієї країни. Зазначений перелік формувалася з урахуванням доступних в Україні лікувальних опцій, що наразі забезпечуються за кошти державного бюджету.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору заявником компаратора відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова) та додатково встановлено наступне.

Станом на дату написання висновку у реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні затверджені галузеві стандарти та клінічні протоколи щодо ведення пацієнтів із ПНГ. Водночас наказом Міністерства охорони здоров’я України від 27 лютого 2026 року № 267 затверджено персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги за темою “Пароксизмальна нічна гемоглобінурія”.

Зазначаємо, що наразі єдиним зареєстрованим в Україні лікарським засобом, що безпосередньо впливає на патогенетичний механізм ПНГ, є кровалімаб. Визначені заявником лікарські засоби у межах НПТ включені до відповідних регуляторних переліків, зокрема, наказів МОЗ України про розподіл лікарських засобів (централізовані закупівлі), та до Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення (наказ НСЗУ від 13.07.2026 р. № 361, зі змінами від 24.07.2026 р. №376).¹³

Таким чином, враховуючи вищезазначене, вибір НПТ у якості компаратора відповідає рекомендаціям Настанови і є обґрунтованим для визначеної цільової популяції, оскільки відображає реальну клінічну практику в Україні з перспективи держави як платника.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що представлена в досьє.

За результатами проведеного заявником пошуку прямих порівняльних досліджень застосування кровалімабу порівняно з НПТ не виявлено публікацій, які б відповідали критеріям PICO.

За результатами пошуку вторинних джерел інформації заявником було знайдено постер та абстракт з наукового конгресу ISPOR 2025 (травень 2025 року, Монреаль, Канада)^{14,15} з результатами систематичного огляду з мережевим метааналізом компанії Рош – *Bührer et al., 2025 Systematic Literature Review and*

¹³ <https://backend.nszu.gov.ua/storage/application/26/05/04/h1BemcngLR5K6EAKvWjjkvh9WvQPZSNw3VW9UTQO.pdf>

¹⁴ <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation-cti/ispor-2025/poster-session-2/systematic-literature-review-and-network-meta-analysis-of-crovalimab-compared-with-eculizumab-ravulizumab-and-best-supportive-care-in-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>

¹⁵ https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21021-documents/cdc2c7f3-e204-4f5e-9b60-2c1b08aeab21.pdf?sfvrsn=c9b63c3_0

Network Meta-Analysis of Crovalimab Compared With Eculizumab, Ravulizumab and Best Supportive Care in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Оскільки повнотекстова публікація наразі відсутня, заявником було надано детальні дані метааналізу з технічного звіту компанії Рош (*Bührer et al., 2023*). Мережа доказів для пацієнтів із ПНГ, які не отримували попереднього лікування, побудована на основі результатів двох досліджень через спільний компаратор екулізумаб:

- COMMODORE 2 (NCT04434092)¹⁶ – рандомізоване контрольоване дослідження фази III, в якому оцінювали ефективність та безпеку кровалімабу порівняно з екулізумабом у пацієнтів з ПНГ, які раніше не лікувалися інгібіторами комплементу (група кровалімабу, n = 135);

- TRIUMPH (NCT00122330)¹⁷ – рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване дослідження фази III застосування екулізумабу у пацієнтів з ПНГ порівняно з НПТ/плацебо (група екулізумабу, n = 44).

Порівняльний аналіз клінічних кінцевих точок у межах мережевого метааналізу *Bührer et al., 2023* здійснювався на основі результатів, отриманих за 25 тижнів лікування в дослідженні COMMODORE 2 та за 26 тижнів – у дослідженні TRIUMPH.

Заявник провів оцінку методологічної якості систематичного огляду з метааналізом (*Bührer et al., 2023*) за інструментом оцінки AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) та встановив високу методологічну якість. Надалі заявник провів оцінку клінічних досліджень, що увійшли до даного метааналізу та були включені у мережу для непрямого порівняння заявленого лікарського засобу з визначеним компаратором (COMMODORE 2 та TRIUMPH), на предмет ризику систематичної похибки за допомогою інструменту оцінки RoB 2 (англ. risk of bias) та визначив, що зазначені дослідження мають низький рівень ризику упередженості.

Як зазначено в досьє, кінцевими клінічними точками ефективності, що оцінювалися в мережевому аналізі були середня різниця у частці пацієнтів без необхідності трансфузій, контроль гемолізу, контроль рівня гемоглобіну, різниця у частці пацієнтів із проривним гемолізом, середня різниця у кількості трансфузій еритроцитарної маси, а також середня різниця зміни показника за шкалою FACIT-Fatigue (англ. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)¹⁸ від початкового рівня; кінцевою точкою безпеки – різниця у частці пацієнтів, у яких спостерігалися будь-які небажані явища.

Результати непрямого порівняння заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора в мережевому метааналізі представлено із застосуванням моделі з випадковими ефектами:

- частка пацієнтів, що уникли трансфузій: кровалімаб забезпечив статистично вищу частку пацієнтів без необхідності трансфузій порівняно із НПТ у пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами C5. Середня різниця (англ. mean difference, MD) між НПТ/плацебо та кровалімабом склала -0,49 на користь кровалімабу (95% CI: -0,76; -0,23);

- кількість трансфузій еритроцитарної маси: у пацієнтів, які

¹⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04434092>

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00122330#publications>

¹⁸ Шкала FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) – це стандартизований опитувальник для оцінки рівня втоми та її впливу на повсякденну життєдіяльність і якість життя пацієнтів із хронічними захворюваннями.

отримували НПТ, спостерігалася статистично значуще вища кількість трансфузій еритроцитарної маси порівняно з тими, хто лікувався кровалімабом. Пацієнти на НПТ потребували в середньому на [REDACTED] трансфузій більше [REDACTED];

- контроль рівня гемоглобіну: терапія кровалімабом була статистично значуще ефективнішою порівняно з визначеним компаратором щодо контролю рівня гемоглобіну: середня різниця між НПТ/плацебо та кровалімабом склала [REDACTED];

- якість життя та рівень втоми (за шкалою FACIT-Fatigue): терапія кровалімабом продемонструвала статистично значущу перевагу над НПТ/плацебо щодо покращення якості життя та зниження втоми. Середня різниця зміни від початкового рівня між НПТ/плацебо та кровалімабом склала -13,49 (приблизно -13) пунктів (95% CI: -22,0; -3,7) на користь заявленого лікарського засобу.

У досьє однією з кінцевих точок було визначено “середню різницю у частці пацієнтів із проривним гемолізом”. Заявник зазначає, що у звіті метааналізу результати за цією кінцевою точкою не представлені з огляду на те, що, у групі пацієнтів, які отримували НПТ/плацебо у дослідженні TRIUMPH, гемоліз залишався стабільно високим протягом усього періоду спостереження і не знижувався до рівнів, які б дозволили зафіксувати його динаміку та ідентифікувати епізоди “проривного гемолізу”. Середні рівні лактатдегідрогенази (далі – ЛДГ) у групі плацебо залишалися практично незмінними та значно підвищеними, змінюючись з $2258,0 \pm 154,8$ од/л на початку дослідження до $2418,9 \pm 140,3$ од/л через 26 тижнів. Наприкінці лікування всі пацієнти групи плацебо мали рівні ЛДГ, що щонайменше у 5 разів перевищували верхню межу норми (далі – ВМН). З огляду на те, що НПТ не забезпечує контролю над внутрішньосудинним гемолізом (0 пацієнтів досягли контролю гемолізу на НПТ у дослідженні TRIUMPH), а показники ЛДГ постійно залишаються високими, за обґрунтуванням заявника, коректно виявити чи оцінити проривний гемоліз у групі НПТ (і, відповідно, розрахувати зазначений показник у межах метааналізу) неможливо. Таким чином, за висновком заявника, відсутність контролю гемолізу на тлі НПТ у дослідженні TRIUMPH не лише унеможливорює розрахунок зазначеної кінцевої точки, а й свідчить про збереження постійного високого ризику розвитку низки загрозливих для життя пацієнта станів.

Таким чином, на підставі непрямих порівнянь, отриманих через мережевий метааналіз, заявник робить висновки, що кровалімаб демонструє вищу клінічну ефективність порівняно з НПТ. Кровалімаб асоціюється зі статистично кращими результатами за всіма ключовими клінічними кінцевими точками, включаючи уникнення трансфузій, а також покращення якості життя/втоми (шкала FACIT-Fatigue). Особливістю кровалімабу, що забезпечує його ключову перевагу, є зручний спосіб введення. Це гуманізоване моноклональне антитіло може вводитися підшкірно кожні 4 тижні. Це є значною перевагою порівняно з застарілими методами терапії (НПТ), яка не тільки визнана неефективною, але значно збільшує вірогідність смерті від тромбозу як зазначають клінічні фахівці Наукового центру.

Після завершення першої фази дослідження COMMODORE 2 (тривалістю 25 тижнів) 129 пацієнтів групи, що отримувала кровалімаб продовжили прийом

даного лікарського засобу, тому заявник додатково проаналізував результати застосування кровалімабу за підсумками 97 тижнів спостереження (медіана тривалості лікування становила 104,4 тижні (0,1-176,1)). У досьє зазначено, що на дату 12 березня 2024 року, 116 пацієнтів продовжували отримувати лікування кровалімабом. Заявник надав зведені дані щодо ефективності кровалімабу за результатами 25 та 97 тижнів спостереження у дослідженні COMMODORE 2 (таблиця 3).

Таблиця 3. Зведені дані ефективності заявленого лікарського засобу за результатами 25 та 97 тижнів спостереження у дослідженні COMMODORE 2

Частка пацієнтів, що досягли:	COMMODORE 2 (25 тижнів, n = 134)	COMMODORE 2 (97 тижнів, n = 129)
- контролю гемолізу (ЛДГ $\leq$ 1,5 ВМН)	79,3%	86,1%
- уникнення трансфузій	65,7%	74,8%
- стабілізації рівня гемоглобіну	63,4%	73,1%
- уникнення епізодів проривного гемолізу	89,6%	92,9%

Оцінка якості життя та рівня втоми проводилася за шкалою FACIT-Fatigue. На 25-му тижні спостереження зафіксовано покращення показника: середня абсолютна зміна від вихідного рівня становила +7,8 бала. До 97-го тижня абсолютний підсумковий бал за шкалою FACIT-Fatigue досяг 44 бали.

За підсумками аналізу щодо клінічної ефективності кровалімабу за триваліший період спостереження (97 тижнів), заявник робить висновки, що заявлений лікарський засіб добре переносився пацієнтами та підтримував контрольованими прояви ПНГ у пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу. Ці результати підтверджують довгостроковий сприятливий профіль користі кровалімабу для лікування пацієнтів з ПНГ, зокрема:

- кровалімаб забезпечує тривалий патогенетичний контроль;
- терапія кровалімабом забезпечує формування стійкої трансфузійної незалежності на відміну від НПТ;
- завдяки терапії кровалімабом, відбувається досягнення гематологічної стабільності як довготривалого результату;
- доведена довгострокова (97 тижнів) модифікація перебігу ПНГ.

Заявник зазначає, зважаючи на те, що оновлені дані (медіана спостереження 104,4 тижня) демонструють подальше зниження негативного впливу на стан пацієнтів, але суттєво не змінюють результатів мережевого метааналізу, для більш об'єктивної оцінки порівняльної ефективності між заявленим лікарським засобом та визначеним компаратором доцільно орієнтуватися на результати кровалімабу у дослідженні COMMODORE 2 за 25-тижневий період спостереження як такі, що відображають консервативний сценарій для заявленого лікарського засобу.

Зважаючи на відсутність даних щодо профілю безпеки кровалімабу порівняно з НПТ у технічному звіті метааналізу *Bührer et al., 2023*, результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора

базувалися на використанні заявником результатів окремих досліджень: COMMODORE 2 та TRIUMPH. У досьє зазначено, що зважаючи на абсолютно різні механізми дії та терапевтичні впливи кровалімабу та НПТ, побічні реакції описані в дослідженнях COMMODORE 2 та TRIUMPH представлені окремо.

Оцінка безпеки застосування лікарського засобу кровалімаб базується на результатах 25-тижневого періоду лікування та оновлених довгострокових даних (97 тижнів) в дослідженні COMMODORE 2. Згідно з протоколом дослідження, усі пацієнти перед початком застосування інгібіторів комплементу C5 мали бути провакциновані антименингоковою тетравалентною вакциною (не пізніше ніж за 3 роки до включення в дослідження), а за відсутності вакцинації – щеплення проводили не пізніше ніж через тиждень після першого введення препарату. За результатами 25 тижнів спостереження, у 105/135 пацієнтів (77,8%) задокументоване принаймні одне побічне явище (незалежно від ступеня тяжкості та причинно-наслідкового зв'язку), серйозні побічні явища – у 14/135 пацієнтів (10,4%). У групі кровалімабу зареєстровано 2 летальні побічні явища, які, за оцінкою дослідників, не були пов'язані з прийомом досліджуваного препарату, зокрема, інфаркт міокарда (виник до початку лікування, на 2-й день) та респіраторна кровотеча (виникла після припинення прийому кровалімабу). Випадки відміни терапії або відмови від участі в дослідженні через побічні явища були поодинокими (1 пацієнт/0,7%).

За результатами оновлених даних довгострокового спостереження (медіана 104,4 тижні) загальний профіль безпеки кровалімабу є сприятливим для пацієнтів з ПНГ та відповідає профілю безпеки інгібіторів C5 загалом.^{19,20} Результати є послідовним з даними за період лікування 25 тижнів (таблиця 4).

Таблиця 4. Профіль безпеки застосування кровалімабу у пацієнтів, що раніше не отримували лікування інгібіторами C5, на період 24 та 97 тижнів спостереження в дослідженні COMMODORE 2

Показник	Кровалімаб (25 тижнів)	Кровалімаб (97 тижнів)
Будь-які побічні явища	78%	95,1%
Серйозні побічні явища	15%	31,9%
Побічні явища ступеня тяжкості Grade 3-5	18%	46,3%
Летальні побічні явища	0%	3,9%
Інфекції	50%	50,2%
Менингокова інфекція	0%	0%
Відміна через побічні явища	1%	1,0%
Реакції введення	13%	10,8%

Отже, узагальнюючи результати клінічної ефективності та безпеки

¹⁹ <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/haematology/AAMDSIF-2025/aamdsif-2025-poster-scheinberg-phase-iii-randomized-com.html>

²⁰ <https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/2687/531536/Phase-III-Randomized-COMMODORE-2-Trial-2-Year>

кровалімабу, заявник зазначає, що заявлений лікарський засіб має сприятливий профіль безпеки, зокрема у довгостроковій перспективі (за даними 97 тижнів спостереження). Терапевтичний потенціал кровалімабу відкриває нові можливості для ведення пацієнтів із ПНГ в Україні, забезпечуючи збереження тривалості та якості їхнього життя, а також значне зниження ризику тромботичних ускладнень і летальності.

Серйозні та найчастіші побічні явища, що виникали у групі пацієнтів, які отримували НПТ (дослідження TRIUMPH) заявником представлені в таблиці 5.

Таблиця 5. Серйозні та найчастіші небажані явища при застосуванні НПТ (дослідження TRIUMPH)

Категорія небажаних явищ	НПТ\група плацебо (N=44) по. (%)
Загальна кількість серйозних небажаних явищ	9 (20)
Побічні ефекти, що призвели до смерті	0
Загострення ПНГ (серйозний побічний ефект)	3 (7)
Інфекції центральної катетерної артерії та сечовивідних шляхів (СПЯ)	1 (2)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (2)
Ймовірна вірусна інфекція	1 (2)
Нейтропенія	1 (2)
Целюліт, фолікуліт та нейтропенія	1 (2)
Анемія та пірексія (гарячка)	1 (2)
Найчастіші небажані явища НЯ	
Головний біль	12 (27)
Назофарингіт	8 (18)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	10 (23)
Біль у спині	4 (9)
Нудота	5 (11)
Кашель	4 (9)
Діарея	5 (11)
Артралгія	5 (11)
Біль у животі	5 (11)
Запаморочення	5 (11)
Блювання	5 (11)
Втома	1 (2)
Вірусна інфекція	5 (11)

За результатами оцінки профілю безпеки у дослідженні TRIUMPH, серед 44 пацієнтів, які отримували НПТ, серйозні небажані явища було зареєстровано у 9 пацієнтів (20%). Найчастішим із них було загострення ПНГ, зафіксоване у 7% пацієнтів (n=3). Крім того, у 20% випадків (n=9) спостерігалася відсутність терапевтичного ефекту від лікування.

Уповноваженим органом було проведено альтернативний пошук джерел інформації, за результатами якого не було виявлено прямих порівняльних досліджень, а також інших вторинних джерел, які б відповідали сфері дослідження за принципом РІСО, окрім абстрактів систематичного огляду з мережевим метааналізом, технічний звіт якого був наданий заявником (Bührer et al., 2023) як джерело порівняльних даних щодо ефективності заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості звіту мережевого метааналізу (Bührer et al., 2023) за інструментом критичної оцінки AMSTAR 2 на етапі фахової експертизи державної ОМТ (додаток 2 Настанови). За результатами аналізу визначено помірну методологічну якість.

Однією з цілей даного мережевого метааналізу було дослідити вищу ефективність (англ. superiority) та безпеку кровалімабу порівняно з НПТ/плацебо. Досліджуваною популяцією у метааналізі були дорослі пацієнти з ПНГ, які раніше отримували терапію С5-інгібіторами, а також пацієнтів без попереднього досвіду застосування С5-інгібіторів, проте для представлення порівняної ефективності кровалімабу та визначеного компаратора заявником представлено в дос'є дані, що стосуються безпосередньо пацієнтів з діагнозом ПНГ, які раніше не отримували терапію С5-інгібіторами.

Мережа для порівняння кровалімабу з іншими компараторами складалася з 4 досліджень: COMMODORE 2 (кровалімаб порівняно з екулізумабом); TRIUMPH (екулізумаб порівняно з НПТ/плацебо); STUDY 301 (равулізумаб порівняно з екулізумабом) та SB12-3003 (порівняння потенційного біосиміляру SB12 з екулізумабом). Відповідно непряме порівняння між заявленим лікарським засобом кровалімабом та НПТ/плацебо в мережі побудовано через спільний компаратор екулізумаб.

Для оцінки відповідності отриманих результатів заявленій цільовій популяції, а саме, дорослі та діти віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з ПНГ, уповноваженим органом було проведено аналіз критеріїв включення та базових характеристик пацієнтів у дослідженнях заявленої інтервенції та компаратора (COMMODORE 2 та TRIUMPH). У дослідженні COMMODORE 2, де вивчали заявлений лікарський засіб, критерії включення за протоколом допускали залучення педіатричних пацієнтів віком від 2 років, дорослих та осіб похилого віку (для дорослих: маса тіла ≥ 40 кг на момент скринінгу, для дітей < 40 кг), аналіз базових характеристик пацієнтів включених в групу лікування кровалімабом свідчить, що реальний вік залучених учасників становив від 13 до 76 років (медіана становила 34 роки). Відповідно до протоколу дослідження TRIUMPH, у межах якого порівнювали екулізумаб із плацебо, до участі залучали пацієнтів віком від 18 років.

Отже, незважаючи на те, що в описі мережевого метааналізу популяція зазначена як “дорослі пацієнти”, фактичний віковий діапазон учасників у дослідженні кровалімабу (13–76 років) та встановлений критерій маси тіла (≥ 40 кг) відповідає заявленій цільовій популяції – дорослі та діти віком від 12 років із вагою від 40 кг.

Для врахування можливої розбіжності між дослідженнями, у мережевому метааналізі базовою обрано модель із випадковими ефектами, тоді як модель із

фіксованими ефектами використано додатково для аналізу чутливості. Зазначаємо, що непряме порівняння між заявленим лікарським засобом та визначеним компаратором у мережевому метааналізі має певні обмеження: аналіз базувався на невеликій вибірці пацієнтів, що є типовим для ультрарідкісних захворювань, таких як ПНГ, зокрема 135 пацієнтів у групі кровалімабу за даними COMMODORE 2 та 44 пацієнти у групі НПТ за даними TRIUMPH, що може впливати на ширину довірчих інтервалів під час оцінки порівняльної ефективності заявленого лікарського засобу та компаратора. В той же час, включені до мережі метааналізу дослідження є співставними за вихідними характеристиками пацієнтів та тривалістю періоду спостереження (25 тижнів у COMMODORE 2 та 26 тижнів у TRIUMPH). Відповідно до результатів за обома статистичними моделями (з фіксованими та випадковими моделями) виявлено незначні відмінності між результатами, лише на рівні довірчих інтервалів, що свідчить про відмінності між дослідженнями були мінімальними та не вплинули на кінцеві результати.

Уповноважений орган погоджується з обґрунтуванням заявника, що оцінка частоти епізодів проривного гемолізу у групі НПТ/плацебо є некоректною з огляду на відсутність контролю рівня ЛДГ (рівні ЛДГ постійно утримувалися на рівні ≥ 5 ВМН). Проривний гемоліз за визначенням потребує попередньої стабілізації стану, якої НПТ/плацебо не забезпечує. Відповідно, у звіті мережевого метааналізу, визначення порівняльної ефективності кровалімабу порівняно з НПТ за цією кінцевою точкою є неможливим.

Уповноважений орган зазначає, що проривний гемоліз є загрозливим для життя станом, який супроводжується масивним вивільненням вільного гемоглобіну та зумовлює високий ризик тромбоемболічних ускладнень, ризиком хронічної хвороби нирок внаслідок тривалого внутрішньосудинного гемолізу, пошкодження ниркових каналців (що може виникнути внаслідок мікросудинного тромбозу, накопичення відкладень заліза або обох цих явищ), виражений больовий синдром та органну дисфункцію.²¹ Отже, пацієнти без патогенетичної терапії залишаються у стані вищого ризику тромботичних та органоспецифічних ускладнень, в той час як при застосуванні кровалімабу всього 10,4% пацієнтів мали щонайменше один епізод проривного гемолізу (COMMODORE 2).

У дослідженні COMMODORE 2 контроль гемолізу (ЛДГ $\leq 1,5$ ВМН) підтримується як на 25-му тижні (у 79,3% пацієнтів), так і при тривалому спостереженні до 97 тижнів (86,1% пацієнтів). Для пацієнтів із ПНГ тривалий контроль рівня ЛДГ безпосередньо запобігає масивному внутрішньосудинному руйнуванню еритроцитів і, як наслідок, мінімізує ризики виникнення життєво небезпечних тромбоемболічних ускладнень та органної недостатності протягом усього періоду лікування.

Загалом за результатами непрямого порівняння кровалімабу з НПТ/плацебо, що представлені у звіті мережевого метааналізу, спостерігалася перевага заявленого лікарського засобу за наступними показниками:

- у групі НПТ/плацебо частка пацієнтів, що уникли трансфузій

²¹ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7879566/>

еритроцитарної маси була меншою, ніж у групі пацієнтів, що отримували кровалімаб (MD -0,49; 95% CI: -0,76; -0,23); варто відмітити, що, згідно з дослідженням TRIUMPH, жоден пацієнт у групі НПТ/плацебо не уникнув трансфузій;

- пацієнти у групі плацебо/НПТ потребували в середньому на [REDACTED] трансфузій більше [REDACTED] порівняно з тими, хто отримував кровалімаб, що свідчить про ефективність кровалімабу у зниженні потреби трансфузій еритроцитарної маси та, відповідно, мінімізації ризиків через ускладнення і потребу в госпіталізаціях;

- у групі НПТ/плацебо частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну була меншою порівняно з групою кровалімабу: [REDACTED] варто зазначити, що стабілізація рівня гемоглобіну не відбулася у жодного пацієнта в групі НПТ/плацебо, відповідно до результатів дослідження TRIUMPH;

- у групі кровалімабу показник якості життя та рівня втоми (за шкалою FACIT-Fatigue) був на 13,49 пункта вищим порівняно з групою плацебо/НПТ (MD -13,49; 95% CI: -22,0; -3,7), що свідчить про ефективність заявленого лікарського засобу у зменшенні втоми та, відповідно, покращенні функціональної активності й працездатності пацієнтів з ПНГ.

За усіма вищезазначеними результатами перевага заявленого лікарського засобу порівняно з визначеним компаратором була статистично значущою.

Для додаткової оцінки клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, заявник надав довгострокові дані дослідження COMMODORE 2 (медіана тривалості лікування 104,4 тижні), результати якого вказують на те, що уникнення трансфузій, контроль рівня гемоглобіну, зниження частоти проривного гемолізу та якості життя демонструють тенденцію до подальшого покращення у довгостроковій перспективі.

Для оцінки профілю безпеки заявленого лікарського засобу та компаратора, уповноважений орган проаналізував дані, надані заявником. Для кровалімабу дослідження COMMODORE 2, для плацебо/НПТ – TRIUMPH. Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості рандомізованого, контрольованого, багатоцентрового дослідження фази III COMMODORE 2 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) та встановлено помірну методологічну якість через відсутність засліплення; а також рандомізованого, подвійного сліпого, контрольованого дослідження фази III TRIUMPH та встановлено високу методологічну якість.

За результатами аналізу наданих досліджень, кровалімаб характеризується задовільною переносимістю та високою прихильністю пацієнтів до терапії. Показник відміни лікування через побічні явища становить 1% як на 25-му тижні, так і під час довготривалого спостереження (до 97 тижнів). Інфекційні ускладнення зафіксовано у ~50% пацієнтів, проте жодного випадку менінгококової інфекції зареєстровано не було (0%), що вказує на важливість дотримання вимоги щодо обов'язкової попередньої вакцинації та антибіотикопрофілактики. Зростання частоти виникнення усіх побічних явищ (з 78% до 95,1%) та тяжких побічних явищ (Grade 3-5, з 18% до 46,3%) станом

на 97-й тиждень є прогнозованим наслідком тривалішого прийому лікарського засобу (медіана спостереження 104,4 тижні).

Уповноваженим органом був проаналізований наданий заявником періодично оновлюваний звіт з безпеки (англ. *periodic safety update reports, PSUR*), який охоплює період 06.02.2025 р.–05.08.2025 р., а також містить короткий виклад даних, важливих для оцінки співвідношення користі та ризику для застосування лікарського засобу кровалімаб. Проаналізований періодично оновлюваний звіт безпеки свідчить про прийнятний профіль безпеки кровалімабу. Під час періоду 06.02.2025 р.–05.08.2025 р. не виявлено жодного нового сигналу безпеки.

Отже, враховуючи вищезазначене, заявлений лікарський засіб демонструє клінічно значущу перевагу порівняно з плацебо/НПТ зі статистично значущою різницею за всіма кінцевими точками (уникнення та зменшення трансфузій еритроцитарної маси, досягнення стабільних рівнів гемоглобіну, зменшення втоми), а довгострокові 97-тижневі дані підтверджують стійкість досягнутого ефекту. Крім того, кровалімаб демонструє високу прихильність до лікування, передбачуваний та прийнятний профіль безпеки при довгостроковому застосуванні.

Кровалімаб не включений до 24 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2025 року** (WHO Model List of Essential Medicines) та Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ, рекомендованому для дітей.²²

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України кровалімаб відсутній у **Державному формулярі лікарських засобів**, затверджену наказом МОЗ України від 27 липня 2026 № 1021 «Про затвердження вісімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».²³

У **Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги**²⁴ відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при ПНГ. Водночас наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 лютого 2026 року № 267 затверджено персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги за темою “Пароксизмальна нічна гемоглобінурія”.

У досьє представлені наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови, що регламентують сучасний підхід до ведення пацієнтів з ПНГ.

1. Керівництво Німецького товариства гематології та медичної онкології. Пароксизмальна нічна гемоглобінурія, Онкопедія, 2024 (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Onkopedia, 2024)²⁵

²² <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

²³ https://moz.gov.ua/storage/uploads/9a532cd0-2395-4782-914f-49d7307bfe24/dn_1021_27072026_dod.pdf

²⁴ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/page/13/

²⁵ <https://www.onkopedia.com/en/onkopedia/onkopedia/guidelines/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh/@@guideline/html/index>

Кровалімаб показаний пацієнтам із ПНГ, які мають симптоматичний гемоліз та клінічні ознаки високої активності захворювання, а також пацієнтам з клінічною стабільністю після щонайменше шести місяців терапії інгібітором комплементу C5.

Супутня вакцинація проти менінгококів є обов'язковою для лікування інгібіторами комплементу. Рекомендовано проводити цю обов'язкову вакцинацію не до, а в день першої інфузії новим пацієнтам з інгібіторами комплементу. Первинну антибіотикопрофілактику (пеніцилін V 2x1 Mega) можна проводити відповідно до інформації про призначення до введення вакцини.

2. Консенсусна заява/рекомендації канадських експертів щодо лікування ПНГ, 2026 (Division of Hematology, Jewish General Hospital, Montreal; Division of Hematology, University of Alberta Hospital, Edmonton; Division of hematology and oncology, CISSS- Montérégie-Centre/Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park; Division of Medical Oncology and Hematology, Toronto General Hospital/University Health Network, Toronto)²⁶

У Канаді інгібування системи комплементу є стандартом надання медичної допомоги пацієнтам із ПНГ. До терапії першої лінії належать C5-інгібітори екулізумаб та равулізумаб для внутрішньовенного введення, а також кровалімаб, який вводиться підшкірно після початкової внутрішньовенної навантажувальної дози. Ці препарати специфічно та ефективно пригнічують внутрішньосудинний гемоліз, зменшуючи ризик таких ускладнень, як тромботичні події та ураження цільових органів, що в підсумку покращує виживання пацієнтів.

Пацієнти з ПНГ повинні бути вакциновані на момент початку лікування інгібіторами комплементу проти менінгокока, а також регулярно проводити ревакцинацію кожні три-п'ять років. Профілактичні антибіотики також слід призначати протягом щонайменше 14 днів після перших доз вакцини. Рекомендовано ініціювати терапію C5-інгібітором у пацієнтів із розміром ПНГ-клону в лейкоцитах $>10\%$, лабораторними ознаками значного внутрішньосудинного гемолізу (ЛДГ $\geq 1,5 \times \text{ВМН}$) та наявністю щонайменше одного з таких проявів: симптоматична анемія (незалежно від статусу трансфузійної залежності), тромбоз, ниркова недостатність, легенева гіпертензія або недостатність (ІІІ клас за критеріями NYHA) або сильний біль у животі.

Кровалімаб – це інгібітор C5 наступного покоління, який розроблений для подовженого періоду напіввиведення, що дозволяє його підшкірне введення кожні 4 тижні.

Отже, сучасний підхід до ведення пацієнтів із ПНГ базується на стратегії інгібування системи комплементу C5 як стандарту терапії. Перевагою кровалімабу є інноваційний підшкірний режим введення один раз на 4 тижні, що суттєво покращує якість життя пацієнтів порівняно з традиційними внутрішньовенними формами. Водночас обидва керівництва наголошують на

²⁶ <https://www.dovepress.com/article/download/112606>

важливості обов'язкової супутньої вакцинації проти менінгококової інфекції та проведенні первинної антибіотикопрофілактики.

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

Ефективність витрат кровалімабу в досьє була оцінена на основі адаптованої базової (глобальної) моделі компанії із застосуванням методу “витрати-ефективність”, у якому оцінювались додані роки життя (LYG), та методу “витрати-користь”, у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування кровалімабу для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з ПНГ з гемолізом з клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання порівняно із застосуванням НПТ.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” заявник обґрунтував наявною різницею в показниках ефективності між заявленою технологією та технологією порівняння, а “витрати-користь” – наявною різницею в показниках ефективності та корисності для різних станів здоров'я.

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі переходів між станами (англ. state-transition model) з тижневими циклами та позитивним часовим горизонтом (63 роки). В умовах специфіки глобальної фармакоекономічної моделі, для моделювання використовувались дані з мережевого метааналізу для кровалімабу, НПТ та екулізумабу (як точки порівняння між технологіями). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, корекція напівциклу не проводилась.

Адаптована для України глобальна фармакоекономічна модель складається з трьох станів: “відсутність проривного гемолізу (англ. BTH)”, “BTH, пов'язаний з активацією каскаду комплементу (англ. CAC-related BTH)” (стан застосовний тільки для групи лікування кровалімабом), “смерть”. Додаткові клінічні події, що використовуються в моделі – необхідність переливання крові, тромбоемболічні події, термінальна стадія ниркової недостатності.

Результати фармакоекономічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоекономічного аналізу кровалімабу за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: кровалімаб. Компаратор: НПТ. Модель переходів між станами було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі та діти віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з ПНГ з гемолізом з клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання.

		Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Часовий горизонт моделювання є позитивним (63 роки). Початковий вік пацієнтів у моделі – 37 років, частка чоловіків – 54,9%, маса тіла – 65 кг (COMMODORE 2 (Röth et al., 2024)), кількість пацієнтів вагою більше 100 кг – 2% (COMMODORE 2 та COMMODORE 3 (Röth et al., 2025)). <i>Важливо зазначити, що вибір дози кровалімабу відрізняється залежно від маси тіла пацієнта (нижчі дози для пацієнтів від ≥ 40 кг до < 100 кг та вищі дози для пацієнтів ≥ 100 кг), тому заявником було окремо враховано частку пацієнтів вагою більше 100 кг, яким потрібна більша доза кровалімабу.</i> Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: дослідження TRIUMPH та COMMODORE 2 (мережевий метааналіз Bühner et al., 2023). Дані щодо безпеки: для розрахунків були використані серйозні побічні явища, що виникають з частотою $>1\%$ (для кровалімабу дослідження COMMODORE 2, для НПТ – TRIUMPH). Дані щодо корисності: індивідуальні дані пацієнтів із дослідження COMMODORE 2, значення корисності для загальної популяції - публікація Golicki et al., 2021²⁷. Дані щодо зменшення корисності: дослідження COMMODORE 3 (зниження корисності для пацієнтів, які отримують НПТ), звіт Консорціуму з лікарських засобів Шотландії (SMC)²⁸ (зниження корисності, пов'язане з тромбоемболічними подіями та з термінальною стадією ниркової недостатності). За результатами економічної оцінки у межах 63-річного часового горизонту було отримано результат: • 20,33 LYG для кровалімабу, 9,86 LYG для НПТ; • 16,76 QALY для кровалімабу, 7,11 QALY для НПТ. Отже, застосування кровалімабу для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з ПНГ з гемолізом з клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання забезпечує додаткові 10,47 LYG та 9,65 QALY порівняно з НПТ.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на лікарські засоби; • витрати на адміністрування; • витрати на вакцинацію та антибіотикотерапію; • витрати на лікування побічних явищ; • витрати на лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності; • витрати на лікування венозного тромбозу. Непрямі витрати не були включені в аналіз.

²⁷ <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15943/>

²⁸ https://scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf

	Витрати на кровалімаб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить [REDACTED] грн за флакон з розчином для ін'єкцій або інфузій, 170 мг/мл, по 2 мл (340 мг) у флаконі. Додатково зазначаємо, що задекларована ціна на кровалімаб у Національному каталозі цін станом на 27.05.2026 становить 444 796,00 грн (наказ МОЗ від 09.03.2026 № 296). Витрати на НПТ заявником розраховано з використанням підходу, в рамках якого джерела цін розглядались у такій послідовності: перевага надавалась переліку ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, у разі відсутності лікарського засобу за відповідним показанням у програмі реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, ціни були отримані з електронної системи публічних закупівель Prozorro (аналіз останніх актуальних тендерів та договорів): • еритроцити – 1 255,83 грн/доза²⁹, • фолієва кислота – 2,84 грн/таблетка 5 мг³⁰; • вітамін В12 – 2,70 грн/ампула з розчином для ін'єкцій, 0,5мг/мл по 1 мл³¹; • залізо – 8,31 грн/таблетка пролонгованої дії 80 мг³²; • преднізолон – 3,89 грн/таблетка 5 мг³³; • циклоспорин – 29,20 грн/капсула м'яка 100 мг³⁴; • еноксапарин – 118,79 грн/шприц 0,4 мл розчину для ін'єкцій по 10000 анти-Ха МО/мл (4000 анти-Ха МО)³⁵; • варфарин – 2,53 грн/таблетка 5 мг³⁶. Отже, за розрахунками заявника витрати на перший рік лікування одного пацієнта вагою від 40 кг до 100 кг становлять [REDACTED] грн, на другий та подальші роки – [REDACTED] грн. Відповідно, витрати на перший рік застосування НПТ для одного пацієнта становлять [REDACTED] грн, на другий та подальші роки – [REDACTED] грн. Сукупні витрати на горизонт моделювання 63 роки з дисконтуванням 3%:
--	--

²⁹ Наказ МОЗ України від 02.05.2025 № 763 "Деякі питання реалізації донорської крові та компонентів крові", <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-02-05-2025-763-deyaki-pitannya-realizaciyi-donorskoyi-krovi-ta-komponentiv-krovi>

³⁰ Ціна з електронної системи публічних закупівель, договір про закупівлю від 04.05.2026 №22-18: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2026-04-16-009490-a>

³¹ Ціна з електронної системи публічних закупівель, договір про закупівлю від 24.11.2025 №786-25: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2025-11-18-009694-a>

³² Ціна з електронної системи публічних закупівель, договір про закупівлю від 05.11.2025 №246T: <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2025-10-30-004248-a>

³³ Ціна з електронної системи публічних закупівель, договір про закупівлю від 05.05.2026 №46/26/2220: <https://prozorro.gov.ua/uk/contract/UA-2026-04-28-012656-a-a1>

³⁴ Ціна з електронної системи публічних закупівель, договір про закупівлю від 05.05.2026 № 323: <https://prozorro.gov.ua/uk/contract/UA-2026-04-23-003802-a-c1>

³⁵ Ціна з електронної системи публічних закупівель, договір про закупівлю від 15.06.2026 № 158: <https://prozorro.gov.ua/uk/contract/UA-2026-06-09-007149-a-a1>

³⁶ Наказ МОЗ України від 10.09.2025 № 1409 "Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 28 серпня 2025 року", <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-10-09-2025-1409-pro-zatverdzhennya-perelikiv-likarskih-zasobiv-i-medichnih-virobiv-yaki-pidlyagayut-reimbursaciyi-za-programoyu-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannya-naselennya-standom-na-28-serpnya-2025-roku-3>

		Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (кровалімаб) на горизонт моделювання 63 роки із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (НПТ) на горизонт моделювання 63 роки із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Різниця витрат: ██████████ грн.
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: • ██████████ грн/LYG; • ██████████ грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни вхідних параметрів моделі на основі 95% довірчих інтервалів або, у разі відсутності довірчих інтервалів – при зміні на +/- 10%. Заявником встановлено, що показник ICER змінюється від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY, а найбільший вплив на ICER має ціна кровалімабу, ставка дисконтування для результатів лікування, вік пацієнта. Заявник зробив висновок, що коливання значень вхідних параметрів у межах визначених діапазонів не змінює висновку аналізу. Отже, результати аналізу чутливості підтверджують обґрунтованість зроблених висновків та демонструють стійкість результатів до потенційної невизначеності ключових параметрів.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	1. У моделі враховано, що 40% випадків проривного гемолізу у пацієнтів, які отримують кровалімаб, лікуються однією підвищеною дозою кровалімабу – у дослідженні COMMODORE 2 одноразова екстрена доза кровалімабу 340 мг могла бути введена, якщо проривний гемоліз був спричинений гострою подією, такою як травма або хірургічне втручання. У COMMODORE 2 чотири з десяти пацієнтів із зафіксованим випадком проривного гемолізу у групі кровалімабу отримали екстрене лікування. 2. Терапевтичний ефект для всіх методів лікування залишається постійним з часом. Дане припущення ґрунтувалось на тому, що не гірша ефективність кровалімабу порівняно з екулізумабом була оцінена у дослідженнях COMMODORE, тоді як раніше уже було доведено, що екулізумаб забезпечує довгостроковий терапевтичний ефект. Таким чином припускається, що терапевтичний ефект кровалімабу також є постійним в часі. 3. Ризик смерті у групах інгібіторів комплементу еквівалентний ризику смерті серед загальної популяції – дані свідчать про те, що там, де доступні інгібітори комплементу, лікування призвело до вирівнювання очікуваної тривалості життя пацієнтів з ПНГ до рівня загальної популяції. 4. У межах моделі було використано показники корисності для загальної популяції Польщі; водночас прийнято припущення, що пацієнти молодше 18 років мають такі самі значення корисності, як і особи віком 18 років – це обґрунтовано відсутністю валідованих національних або регіональних нормативних значень показника корисності якості життя для дитячої та підліткової популяції, а також

		необхідністю забезпечення узгодженості та порівнюваності даних у рамках моделі. Додатково слід зазначити, що у віковій групі 12–17 років загальний стан здоров'я та функціональний статус, як правило, наближуються до показників молодшої дорослої популяції, що дозволяє вважати це припущення консервативним і методологічно прийнятним. 5. В умовах відсутності сучасних вітчизняних стандартів лікування, ідентифікація витрат на етапі аналізу витрат була проведена з урахуванням думки вітчизняних фахівців.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування кровалімабу порівняно із застосуванням НПТ для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з ПНГ з гемолізом з клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання, забезпечує додаткові 10,47 LYG та 9,65 QALY, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом життєвого часового горизонту (63 роки). Отже, згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні кровалімабу порівняно з НПТ становить ██████████ грн/LYG та ██████████ грн/QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на кровалімаб є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER (грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (1 081 995,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER заявником було використано дані ВВП на душу населення станом на 2024 рік, що опубліковані Світовим банком (216 399,00 грн)³⁷.

Звертаємо увагу, що відповідно до Настанови ВВП на душу населення розраховується на базі номінального ВВП останнього року за даними Державної служби статистики України. Відповідно до останніх доступних опублікованих Державною службою статистики України даних (від 11.03.2022) ВВП на душу населення станом на 2021 рік становить 131 944,00 грн³⁸, що є меншим за використані заявником дані Світового банку станом на 2024 рік. Отже, використання рекомендованої Настановою методології не впливає на висновок щодо ефективності витрат кровалімабу – витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Уповноваженим органом не було виявлено факторів, що можуть мати вплив на результати аналізу ефективності витрат, проте оскільки аналіз ефективності витрат було проведено на основі даних непрямого порівняння (мережевого мета-аналізу), та з огляду на обмежену методологічну надійність непрямих порівнянь, результат аналізу ефективності витрат також має обмеження, пов'язані з використанням непрямого порівняння.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до моделі ефективності витрат

³⁷ <https://data.worldbank.org/country/ukraine>

³⁸ https://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2023/zb/11/year_23_u.pdf

застосування кровалімабу порівняно із НПТ можливе, якщо ціна на лікарський засіб кровалімаб буде знижена орієнтовно на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за флакон з розчином для ін'єкцій або інфузій, 170 мг/мл, по 2 мл (340 мг) у флаконі (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та орієнтовно на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за флакон з розчином для ін'єкцій або інфузій, 170 мг/мл, по 2 мл (340 мг) у флаконі (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування кровалімабу на основі недисконтованих прямих змодельованих витрат з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування кровалімабом, становитиме 62 пацієнти у 2026 році, 67 пацієнтів у 2027 році, 73 пацієнти у 2028 році, 79 пацієнтів у 2029 році та 86 пацієнтів у 2030 році.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують НПТ, та “новий сценарій”, який передбачає повний (100%) перехід з першого року з НПТ на кровалімаб.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій при повному переході на кровалімаб представлено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування порівнюваних технологій для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з ПНГ з гемолізом з клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання

	2026	2027	2028	2029	2030
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	62	67	73	79	86
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію	62	67	73	79	86
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати	0	0	0	0	0

Кровалімаб для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією з гемолізом та клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання, 18.08.2026

кровалімаб					
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати кровалімаб	62	67	73	79	86
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
- з них витрати на кровалімаб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході пацієнтів на терапію кровалімабом встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [] грн до [] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при повному переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ є великим (більше 109 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу.

Додатково зауважуємо, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ також перевищує щороку поріг фінансової доступності в Україні, що становить 195 млн грн, у [] рази залежно від року прогнозування.

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

Як було зазначено в підпункті 1 пункту 3, враховуючи відсутність офіційних статистичних даних в Україні щодо кількості пацієнтів з пароксизмальною нічною гемоглобінурією, розрахована заявником потреба в заявленому лікарському засобі є орієнтовно мінімальною та потенційно може бути вищою. Відповідно, витрати на заявлений лікарський засіб та розмір додаткових витрат

на кровалімаб може бути більшим, ніж розраховано заявником.

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

Для визначеної у досьє цільової популяції вибір, у якості компаратора, найкращої підтримуючої терапії є коректним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та аналізу економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Інформація щодо наявності клінічних переваг заявленого лікарського засобу в порівнянні із найкращою підтримуючою терапією представлена на основі непрямого порівняння з технічного звіту метааналізу *Bührer et al., 2023*, що є прийнятним, зважаючи на відсутність прямих порівняльних досліджень, а також інших вторинних джерел, які б відповідали сфері дослідження за принципом РІСО. За результатами аналізу зазначеного джерела, за кінцевою точкою частка пацієнтів без необхідності трансфузій, кровалімаб має статистично значущу перевагу над НПТ у пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори C5, середня різниця (MD) склала -0,49 на користь кровалімабу (95% CI: -0,76; -0,23). Кількість трансфузій еритроцитарної маси була статистично значуще вищою в групі НПТ порівняно з кровалімабом: пацієнти на НПТ потребували в середньому на [REDACTED] трансфузії більше [REDACTED]. Кровалімаб продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з НПТ щодо стабілізації рівня гемоглобіну [REDACTED]. Щодо якості життя та рівня втоми (шкала FACIT-Fatigue), кровалімаб мав статистично значущу перевагу над компаратором з середньою різницею динаміки від початкового стану -13,49 балів на користь кровалімабу (95% CI: -22,0; -3,7). В той же час варто зазначити, що вищезазначені результати базуються на даних непрямого порівняння, що має методологічні обмеження.

Уповноважений орган проаналізував результати ефективності заявленого лікарського засобу у дослідженні COMMODORE 2 за більш тривалий період – 97 тижнів (порівняно з 24 тижнями в метааналізі). Результати оцінки вказують на те, що уникнення трансфузій, стабілізація рівня гемоглобіну, зниження частоти проривного гемолізу та якості життя демонструють тенденцію до подальшого покращення у довгостроковій перспективі. У дослідженні COMMODORE 2 контроль гемолізу ($LDG \leq 1,5$ BMH) підтримується як на 25-му тижні (у 79,3% пацієнтів), так і при тривалому спостереженні до 97 тижнів (86,1% пацієнтів), що свідчить про коректність висновків щодо довгострокового контролю проявів ПНГ у пацієнтів, які отримували кровалімаб.

Оцінка безпеки кровалімабу ґрунтувалася на 24-тижневих та оновлених довгострокових даних (97 тижнів лікування) дослідження COMMODORE 2. За результатами оцінки 24 тижнів, принаймні одна побічна реакція задокументована у 77,8% пацієнтів (105/135), серйозні побічні реакції – у 10,4% (14/135), побічні реакції ступеня тяжкості Grade 3-5 – у 18%, інфекції – у 50%, а реакції на введення – у 13%; випадки відміни терапії через побічні реакції були поодинокими

(0,7%/1%), менінгококові інфекції та летальні побічні реакції, пов'язані із застосуванням кровалімабу, були відсутні. Довгострокові дані (97 тижнів) свідчать, що профіль безпеки залишався сприятливим: частота будь-яких побічних реакцій склала 95,1%, серйозних – 31,9%, побічних реакцій ступеня тяжкості Grade 3-5 – 46,3%, відміни терапії – 1,0%, що демонструє послідовність із первинними результатами.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування кровалімабу є більш витратним та більш ефективним порівняно із НПТ, що є коректним. Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для заявленого лікарського засобу порівняно із компаратором становить [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість, що відповідає неефективним витратам.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі має орієнтовно мінімальний характер з огляду на відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості дорослих пацієнтів з пароксизмальною нічною гемоглобінурією, тому потенційно кількість пацієнтів, що потребуватимуть застосування кровалімабу може бути більшою.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, встановлено, що застосування кровалімабу є більш витратним порівняно із НПТ, що є коректним. Застосування кровалімабу може призводити до додаткових витрат порівняно із НПТ в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при повному переході пацієнтів на кровалімаб з першого року аналізу. Проте розмір додаткових витрат на кровалімаб може бути більшим з огляду на розраховану заявником орієнтовно мінімальну потребу у заявленому лікарському засобі. Вплив на бюджет кровалімабу відповідно до шкали є великим у всі роки аналізу та щороку перевищує поріг фінансової доступності в Україні.

3⁻¹. Рівень доданої клінічної користі заявленого лікарського засобу визначається уповноваженим органом для показання, за яким подано заяву, з урахуванням: клінічної значущості результатів для здоров'я, величини відносного ефекту, профілю безпеки та оцінки якості доказових даних

Уповноваженим органом проведено оцінку рівня доданої клінічної користі кровалімабу порівняно з НПТ для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією з гемолізом та клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання з урахуванням наступних критеріїв:

- *клінічна значущість результатів для здоров'я*: застосування кровалімабу продемонструвало клінічно значущу перевагу в порівнянні з НПТ у дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг з діагнозом ПНГ щодо частки пацієнтів без необхідності трансфузій, що свідчить про ефективний контроль внутрішньосудинного гемолізу та досягнення трансфузійної незалежності; щодо кількості трансфузій еритроцитарної маси, що вказує на суттєве зменшення потреби у гемотрансфузійній підтримці; щодо стабілізації рівня гемоглобіну, що свідчить про зменшення тканинної гіпоксії та зменшення навантаження на

серцево-судинну систему та щодо якості життя та рівня втоми (шкала FACIT-Fatigue), що асоціюється з позитивним впливом терапії заявленим лікарським засобом на загальний стан пацієнтів та полегшення суб'єктивних симптомів захворювання;

- *величина відносного ефекту*: у метааналізі *Bührer et al., 2023* оцінка ефективності при порівнянні застосування кровалімабу з НПТ/плацебо базувалася лише на абсолютних показниках ефективності. Терапія кровалімабом асоціюється з вищою часткою осіб без потреби в трансфузіях порівняно з НПТ (MD: -0,49; 95% CI: -0,76; -0,23); меншою потребою в кількості трансфузій еритроцитраної маси, тоді як у групі порівняння виникала потреба в середньому на [REDACTED] трансфузій більше [REDACTED]; кровалімаб порівняно з НПТ контролював рівень гемоглобіну [REDACTED] та покращував якість життя й знижував втому за шкалою FACIT-Fatigue (MD зміни від вихідного рівня: -13,49 балів на користь кровалімабу; 95% CI: -22,0; -3,7);

- *профіль безпеки*: кровалімаб демонструє передбачуваний та прийнятний профіль безпеки при лікуванні пацієнтів з ПНГ, що раніше не отримували терапію інгібіторами C5 на основі результатів 25-ти та 97-ми тижнів спостереження у дослідженні COMMODORE, а також проаналізованого періодично оновлюваного звіту з безпеки (PSUR), який охоплює період 06.02.2025 р. - 05.08.2025 р.;

- *якість представлених даних*: між заявленим лікарським засобом та визначеним компаратором відсутні прямі порівняльні дослідження. В досьє, порівняльний аналіз кровалімабу з визначеним компаратором ґрунтувався на даних систематичного огляду з мережевим метааналізом *Bührer et al., 2023* помірної методологічної якості.

Отже, при проведенні оцінки рівня доданої клінічної користі кровалімабу порівняно з НПТ з урахуванням клінічної значущості результатів для здоров'я, абсолютних показників ефективності, профілю безпеки та оцінки якості доказових даних, а також наявності незадоволеної потреби, зумовленої відсутністю альтернативних варіантів, які безпосередньо впливають на патогенез ПНГ, встановлено **значний** рівень доданої клінічної користі (**рівень II**).

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

Відповідно до пп.2 та пп.3 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від

23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу кровалімаб щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, в тому числі шляхом укладення договорів керованого доступу, за показанням для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією з гемолізом та клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання.

За результатами систематичного огляду з мережевим метааналізом (*Bührer et al., 2023*) встановлено, що у групі, яка отримувала кровалімаб, частка пацієнтів, які не потребували трансфузій еритроцитарної маси, була вищою порівняно з групою, що отримувала НПТ ($MD -0,49$; $95\% CI: -0,76; -0,23$). Пацієнти у групі плацебо/НПТ потребували в середньому на [REDACTED] трансфузій більше [REDACTED] порівняно з тими, хто отримував кровалімаб. У групі, що отримувала кровалімаб, частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну була вищою, ніж у групі порівняння (НПТ/плацебо): [REDACTED]. У групі кровалімабу показник якості життя та рівня втоми (за шкалою FACIT-Fatigue) був на 13,49 пункта вищим порівняно з групою плацебо/НПТ ($MD -13,49$; $95\% CI: -22,0; -3,7$). За усіма вищезазначеними результатами спостерігалася статистично значуща різниця щодо переваги заявленого лікарського засобу порівняно з визначеним компаратором. При цьому вищезазначені результати базуються на даних непрямого порівняння, що має обмежену методологічну надійність.

За результатами додаткового аналізу даних щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, на основі результатів тривалішого періоду спостереження дослідження COMMODORE 2 (97 тижні) встановлено, що уникнення трансфузій, стабілізація рівня гемоглобіну, зниження частоти проривного гемолізу та якості життя демонструють тенденцію до подальшого покращення у довгостроковій перспективі. У дослідженні COMMODORE 2 контроль гемолізу ($ЛДГ \leq 1,5 \text{ ВМН}$) підтримується як на 25-му тижні (у 79,3% пацієнтів), так і при тривалому спостереженні до 97 тижнів (86,1% пацієнтів). Для пацієнтів із ПНГ тривалий контроль ЛДГ безпосередньо запобігає масивному внутрішньосудинному руйнуванню еритроцитів і, як наслідок, мінімізує ризики виникнення життєво небезпечних тромбоемболічних ускладнень та органної недостатності протягом усього періоду лікування.

Щодо аналізу профілю безпеки окремо заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора заявником надано дослідження COMMODORE 2 (кровалімаб) і TRIUMPH (плацебо/НПТ). Результати свідчать про задовільний профіль переносимості кровалімабу та високу прихильність пацієнтів до терапії: частка дострокового припинення лікування через побічні явища становила 1% на 25-му та 97-му тижнях. Інфекційні ускладнення зафіксовано у ~50% осіб, проте випадки менінгококової інфекції були повністю відсутні. Зростання загальної частоти побічних явищ (із 78% до 95,1%) та тяжких побічних явищ (Grade 3-5) із 18% до 46,3% за 97 тижнів зумовлене більшою тривалістю терапії (медіана

спостереження – 104,4 тижні). Проаналізований періодично оновлюваний звіт з безпеки (PSUR), який охоплює період 06.02.2025 р.–05.08.2025 р., свідчить про прийнятний профіль безпеки кровалімабу. Отже, довгострокова терапія кровалімабом характеризується прийнятним і контрольованим профілем безпеки.

Відповідно до аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування кровалімабу порівняно із застосуванням НПТ для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з ПНГ з гемолізом з клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання, забезпечує додаткові 10,47 LYG та 9,65 QALY, а додаткові витрати становлять [REDACTED] грн протягом позитивного часового горизонту (63 роки). Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні кровалімабу порівняно з НПТ становить [REDACTED] грн/LYG та [REDACTED] грн/QALY, що відповідає неефективним витратам.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході пацієнтів на терапію кровалімабом з першого року аналізу додатковий вплив на бюджет кровалімабу може коливатися від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет при повному переході пацієнтів на терапію кровалімабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 109 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 195 млн грн, у [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, в тому числі шляхом укладення договорів керованого доступу, встановлено:

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності), рівня доданої клінічної користі

Згідно з мережевим метааналізом (Bührer et al., 2023), у пацієнтів із ПНГ кровалімаб продемонстрував статистично значущу перевагу над найкращою підтримуючою терапією за всіма показниками. Зокрема, терапія кровалімабом асоціюється з вищою часткою осіб без потреби в трансфузіях (MD: -0,49; 95% CI: -0,76; -0,23); меншою кількістю трансфузій еритроцитраної маси (тоді як у групі порівняння виникала потреба в середньому на [REDACTED] трансфузій більше [REDACTED]). Порівняно з НПТ, застосування кровалімабу забезпечує кращий контроль рівня гемоглобіну [REDACTED], а також покращує якість життя та зменшує втому за шкалою FACIT-Fatigue (MD зміни від вихідного рівня: -13,49 бала на користь кровалімабу; 95% CI: -22,0; -3,7).

Довгострокові дані дослідження COMMODORE 2 (97 тижнів) підтверджують стійкий клінічний ефект: трансфузійна незалежність, стабілізація рівня гемоглобіну, контроль проривного гемолізу та якість життя демонструють тенденцію до подальшого покращення. Контроль гемолізу (ЛДГ $\leq$ 1,5 ВМН)

підтримується як на 25-му тижні (у 79,3% пацієнтів), так і при тривалому спостереженні до 97 тижнів (86,1% пацієнтів).

Щодо рівня доданої клінічної користі, за результатами оцінки клінічної значущості результатів для здоров'я, абсолютних показників ефективності, уповноважений орган визначив значний рівень доданої клінічної користі (рівень II) для кровалімабу порівняно з найкращою підтримуючою терапією.

Безпека застосування лікарського засобу

Аналіз профілю безпеки кровалімабу (COMMODORE 2) вказує на його прийнятну переносимість та значну прихильність пацієнтів до лікування: частка відмови від лікування через побічні явища не перевищувала 1% (як на 25-му, так і на 97-му тижнях). Інфекційні ускладнення виникали у ~50% осіб, однак завдяки профілактиці (вакцинація та антибіотикотерапія) жодного випадку менінгококової інфекції зафіксовано не було. Зростання частоти загальних побічних явищ (із 78% до 95,1%) та тяжких побічних явищ (Grade 3-5) із 18% до 46,3% до 97-го тижня є очікуваним через триваліший прийом лікарського засобу (медіана спостереження – 104,4 тижні). Проаналізований періодично оновлюваний звіт з безпеки (PSUR), який охоплює період 06.02.2025 р.– 05.08.2025 р., свідчить про прийнятний профіль безпеки кровалімабу. Отже, кровалімаб демонструє передбачуваний та сприятливий профіль безпеки при довгостроковій терапії.

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

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на кровалімаб є неефективними порівняно із НПТ (ICER становить [REDACTED] грн/QALY).

Результати аналізу впливу на показники бюджету, витрати на заявлений лікарський засіб та порівняння із рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб

Додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів з першого року із НПТ на терапію кровалімабом може коливатися від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування, а вплив на бюджет є великим відповідно до шкали та перевищує поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

Якість доказових даних

Помірна методологічна якість систематичного огляду з мережевим метааналізом *Bührer et al., 2023*. Помірна методологічна якість дослідження COMMODORE 2 та висока методологічна якість – TRIUMPH.

Організаційні критерії

Запровадження лікування пацієнтів з ПНГ лікарським засобом кровалімаб (ТН ПІАСКАЙ) передбачає додаткову вакцинацію. Згідно з інструкцією для медичного застосування, для зниження ризику інфікування всі пацієнти повинні бути вакциновані чотиривалентною менінгококовою вакциною щонайменше за 2 тижні до отримання першої дози кровалімабу.

Необхідне проведення додаткового навчання пацієнтів або їх законних представників, оскільки після належного навчання пацієнт або особа, яка здійснює догляд за ним, може самостійно виконувати введення підтримуючих доз лікарського засобу без безпосереднього нагляду медичного працівника. При цьому, введення кровалімабу в медичну практику, не потребує змін принципів діагностики; моніторингу стану хворого в процесі застосування медичної технології та надання деталізованої інформації щодо медичного застосування заявленого ЛЗ, наприклад, застережень щодо безпеки, особливостей застосування, що вимагає законодавство.

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

За розрахунками заявника кількість пацієнтів, які потребуватимуть кровалімаб, становитиме 62-86 пацієнтів з 2026 по 2030 роки. Водночас, враховуючи відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості дорослих пацієнтів із пароксизмальною нічною гемоглобінурією, потреба охорони здоров'я в лікарському засобі кровалімаб є орієнтовно мінімальною та може бути більшою.

Отже, враховуючи наявність клінічної переваги кровалімабу у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією щодо зниження кількості або уникнення трансфузій еритроцитарної маси, щодо уникнення епізодів проривного гемолізу, стабілізації рівня гемоглобіну (що означає відсутність або зменшення проявів анемії), покращення якості життя, а також прийнятний профіль безпеки, помірну методологічну якість мережевого метааналізу *Bührer et al., 2023*, значний рівень доданої клінічної користі (рівень II), проте неефективність витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER, великий вплив на бюджет, а також надану до розгляду конфіденційну цінову пропозицію кровалімабу, включення до переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я лікарського засобу кровалімаб у формі розчину для ін'єкцій або інфузій, 170 мг/мл, по 2 мл (340 мг) у флаконі, для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з вагою 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією з гемолізом та клінічними симптомами, що вказують на високу активність захворювання, рекомендовано за умови застосування процедури договорів керованого доступу.

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

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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