

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
еміцизумаб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 12.12.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 12.12.2025 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

ГЕМЛІБРА®, розчин для ін'єкцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг); по 0,4 мл (12 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці

ГЕМЛІБРА®, розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл; по 0,4 мл (60 мг); по 0,7 мл (105 мг); по 1 мл (150 мг) у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці

Реєстраційне посвідчення: UA/16914/01/01, UA/16914/01/02. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 29.01.2024.

Виробник: Чугай Фарма Мануфектуринг Ко, Лтд (виробництво нерозфасованої продукції, первинне пакування, випробування контролю якості; випробування контролю якості), Японія, Самсунг БіоЛоджикс Ко, Лтд (виробництво нерозфасованої продукції, первинне пакування, випробування контролю якості), Республіка Корея, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (випробування контролю якості, вторинне пакування, випуск серії), Швейцарія.

Заявник: ТОВ «Рош Україна», Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

Гемлібра®/HEMLIBRA©

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Еміцизумаб (emicizumab)

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

діюча речовина: еміцизумаб; 1 флакон містить 30 мг/1 мл або 60 мг/0,4 мл або 105 мг/0,7 мл або 150 мг/1 мл еміцизумабу; основі фізико-хімічні властивості:

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, 12.12.2025

стерильна прозора рідина від безбарвного до злегка жовтуватого кольору без консервантів;

допоміжні речовини: L-гістидин, L-кислота аспаргінова, L-аргінін, поллоксамер 188, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

розчин для ін'єкцій, 1 флакон містить 30 мг/1 мл або 12 мг/0,4 мл або 60 мг/0,4 мл або 105 мг/0,7 мл або 150 мг/1 мл еміцизумабу; по 1 флакону в картонній коробці;

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Тільки для підшкірного введення. Рекомендована навантажувальна доза становить 3 мг/кг маси тіла, що вводиться підшкірно один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, надалі препарат застосовують у підтримуючій дозі:

- 1,5 мг/кг маси тіла один раз на тиждень або;
- 3 мг/кг маси тіла один раз на два тижні, або;
- 6 мг/кг маси тіла один раз на чотири тижні.

Вибір підтримуючої дози має базуватися на тому, чому віддає перевагу медичний спеціаліст, із урахуванням режимів, які можуть сприяти покращенню дотримання пацієнтом режиму лікування.

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

Гемлібра, розчин для ін'єкцій; 1 флакон містить 30 мг/1 мл або 12 мг/0,4 мл або 60 мг/0,4 мл, або 105 мг/0,7 мл, або 150 мг/1 мл еміцизумабу. або 150 мг/1 мл еміцизумабу. По 1 флакону в картонній коробці. Реєстраційне посвідчення: UA/16914/01/01, UA/16914/01/02. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України не обмежений. Наказ МОЗ №149 від 29.01.2024.

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

Еміцизумаб – зв'язує активовані фактор IX і фактор X, відновлюючи недостатню функцію активованого фактора VIII, який є необхідним для ефективного гемостазу.

Фармакотерапевтична група: Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез. Антигеморагічні засоби. Вітамін К та інші гемостатичні засоби. Інші гемостатичні засоби для системного застосування. Еміцизумаб. Код АТХ B02B X06.

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

Рутинна профілактика з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII.

Заявником зазначено, що в рамках даного показання розглядається популяція пацієнтів старше 12 років, що страждають на тяжку гемофілію А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом.

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

Рутинна профілактика з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII.

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:

Пріоритетність лікування стану, що вивчається, підтверджується наступним:

- гемофілія А входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778², зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216;

- гемофілія А, дефіцит фактору VIII (код за МКХ-10 D66) входить до національного Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати (Версія 1.1., 2018, Олещук О.М., Піняжко О.Б., та співавтори)³.

Уповноважений орган зазначає, що пріоритетність лікування зазначеного стану також підтверджується постановою КМУ від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них» зі змінами та доповненнями⁴, в якій передбачено напрям закупівель “Лікарські засоби для забезпечення дітей та дорослих, хворих на гемофілію типів А або В чи хворобу Віллебранда”.

Крім того, відповідно до розпорядження КМУ від 28.04.2021 № 377-р схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки (далі – Концепція)⁵. Метою 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 сталого розвитку на 2016-2030 роки, затвердженим Порядком денним в галузі розвитку на Саміті Організації об'єднаних націй (далі – ООН), що відбувся у вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної Асамблеї ООН.

² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

³ https://hta.ua/wp-content/uploads/2019/05/perelik-prioritetnih-zahvorjuvan_moh_05_12_2018.pdf

⁴ Постанова Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁵ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Гемофілія А (дефіцит фактора VIII) є спадковим захворюванням, що характеризується порушенням згортання крові через недостатність функціонального плазмового фактора VIII (далі – FVIII). Відсутність або функціональна недостатність FVIII призводить до схильності до кровотеч протягом усього життя. Характерним для гемофілії є постійні кровотечі. Ступінь вираженості кровотечі корелює зі ступенем дефіциту фактора згортання крові. У пацієнтів з тяжкою формою гемофілії спостерігаються постійні спонтанні кровотечі в суглоби, м'язи та внутрішні органи.

Внутрішньочерепні крововиливи та крововиливи в м'які тканини навколо життєво важливих областей, таких як дихальні шляхи або внутрішні органи, залишаються найнебезпечнішими для життя ускладненнями гемофілії. Ризик внутрішньочерепної кровотечі протягом усього життя становить 2-8% і є причиною третини смертей через крововилив, навіть в епоху замісної терапії факторами. Внутрішньочерепна кровотеча є другою за частотою причиною смерті та найпоширенішою причиною смерті, пов'язаною з кровотечею. Серед пацієнтів з тяжкою гемофілією, 10% мають внутрішньочерепні кровотечі зі смертністю 30%. В цілому, смертність пацієнтів з гемофілією вдвічі вища, ніж у здорового чоловічого населення. При тяжкій гемофілії цей показник значно вищий. Лікування кровотеч при гемофілії А можна умовно поділити на два типи: епізодичне лікування (або лікування “на вимогу”), що проводиться у відповідь на появу симптомів кровотечі, та профілактичне лікування, що проводиться регулярно, з метою запобігання появи кровотечі. Згідно рекомендацій Всесвітньої федерації гемофілії (далі – WFH, World Federation of Hemophilia), профілактичне лікування – це стандарт терапії для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії та для деяких пацієнтів з середньотяжкою формою гемофілії. За визначенням WFH профілактика гемофілії полягає в регулярному введенні терапевтичних лікарських засобів, спрямованих на підтримання гемостазу для запобігання кровотеч, особливо крововиливів у суглоби, що призводять до артропатії та інвалідності.

Регулярна замісна терапія (профілактика) з використанням плазматичних або рекомбінантних концентратів факторів коагуляції зі стандартним або пролонгованим періодом напіввиведення, нефакторних препаратів або інших гемостатичних препаратів, яку починають у віці до 3 років для попередження кровотеч та запобігання ускладнень з боку органів опорно-рухового апарату, є стандартом лікування усіх пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А та помірною гемофілією А з тяжким фенотипом кровотеч у світі. Якщо пацієнт не отримував первинної або вторинної профілактики (відповідно до класифікації профілактики гемофілії А на основі моменту її початку), профілактична терапія повинна бути призначена у будь-якому віці і проводиться тривало, здебільшого пожиттєво.

Окремою категорією пацієнтів з гемофілією А, є пацієнти з утрудненим венозним доступом (DIVA – difficult intravenous access). За світовими літературними даними, серед пацієнтів з гемофілією, труднощі з венозним доступом, зумовлені, зокрема, поганим станом вен, дитячим віком, зайвою вагою та складністю візуалізації вен, зустрічаються у 36,7% пацієнтів. При цьому, перебіг та прогноз гемофілії А в даній групі хворих не відрізняється від такого в загальній групі пацієнтів, але через утруднений венозний доступ та неможливість регулярного введення концентратів фактору VIII, такі пацієнти вимушені отримувати лише лікування “на вимогу”, що обумовлює появу в них усіх негативних наслідків захворювання, притаманних перебігу гемофілії у пацієнтів, які не отримують профілактику. Також у цих пацієнтів, виникають труднощі при зупинці проривних кровотеч (тобто при лікуванні “на вимогу”), при цьому, кровотечі у таких пацієнтів трапляються з такою ж частотою, як в загальній популяції хворих на гемофілію А, залежать від ступеня тяжкості гемофілії та вимагають введення відповідних доз концентратів фактору VIII.

Відповідно до рекомендацій WFH, при утрудненому венозному доступі, пацієнтам рекомендується встановлення пристрою центрального венозного доступу (далі – ПЦВД) для полегшення профілактичних ін’єкцій концентрату фактора згортання крові або використання еміцизумабу чи інших підшкірних нефакторних лікарських засобів. В локальній клінічній практиці в Україні, використання пристроїв центрального венозного доступу не набуло широкого застосування через те, що встановлення ПЦВД супроводжується ускладненнями й ризиками, пов’язаними з хірургічною імплантацією ПЦВД, а саме: інфекцій, у випадку з пристроєм центрального венозного доступу, та оклюзії або невідповідності довжини кінцівки, у випадку з артеріо-венозною фістулою і, наразі, пацієнти з утрудненим венозним доступом в Україні отримують лише лікування “на вимогу”.

Отже, визначеною **цільовою популяцією** згідно досє є пацієнти старше 12 років з тяжкою гемофілією А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом.

Уповноважений орган проаналізував підхід заявника до визначення цільової популяції та зазначає, що наявність утрудненого венозного доступу не є окремим клінічним варіантом перебігу гемофілії А, однак має суттєве значення для можливості проведення регулярної профілактичної терапії концентратами фактору VIII, яка потребує частих внутрішньовенних введень. Відповідно до рекомендацій WFH⁶, у пацієнтів, для яких регулярні внутрішньовенні інфузії є утрудненими, доцільно розглядати альтернативні варіанти профілактичної терапії, зокрема: застосування підшкірних нефакторних засобів, таких як еміцизумаб або встановлення пристрою центрального венозного доступу. В українській клінічній практиці використання обмежене через високий ризик інфекційних та тромботичних ускладнень, що підтверджено відповідями фахівців

⁶ <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf>

Національної дитячої спеціалізованої лікарні “Охматдит” (далі – НДЛС “Охматдит”) та Державної установи “Інститут патології крові та трансфузійної медицини” (далі – ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини») що були отримані на запит уповноваженого органу. У зв'язку з цим, фахівці зазначають, що більшість пацієнтів із утрудненим венозним доступом фактично не можуть отримувати повноцінну профілактику FVIII і здебільшого лікуються “на вимогу”. З огляду на це, виділення заявником цільової популяції пацієнтів з тяжкою гемофілією А без інгібіторів до фактору VIII та з утрудненим венозним доступом є обґрунтованим та відповідає принципам клінічної практики та чинним міжнародним рекомендаціям.

Заявник зазначає, що наразі єдиним діючим в Україні реєстром хворих на спадкові коагулопатії є Національний реєстр хворих на спадкові коагулопатії, створений у вересні 2018 року та розміщений на базі Центру патології гемостазу НДСЛ «Охматдит». За інформацією, наданою Центром патології гемостазу НДСЛ «Охматдит» на запит заявника, станом на 2025 рік в Україні зареєстровано 649 пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А без інгібіторів до фактору VIII. Водночас у реєстрі відсутні дані щодо кількості пацієнтів, які мають утруднений венозний доступ.

З огляду на це, заявник звернувся до НДСЛ “Охматдит” із додатковим запитом. Згідно з відповіддю фахівців НДСЛ “Охматдит”, труднощі з венозним доступом спостерігаються у 36,7 % пацієнтів із гемофілією.

Згідно з критеріями включення до основного реєстраційного дослідження HAVEN 3, клінічна ефективність досліджуваного лікарського засобу при гемофілії А без інгібіторів до фактору VIII доведена для пацієнтів віком від 12 років і старше. Відповідно, для розрахунку цільової популяції було виділено групу пацієнтів віком старше 12 років.

Оскільки діагноз “гемофілія” зазвичай встановлюється в перші місяці життя, нових випадків серед дорослих не очікується. Тому для прогнозу популяції на 2025-2029 роки доцільно враховувати лише дітей, які протягом цього періоду досягнуть 12-річного віку. Дані з реєстру свідчать, що протягом 2026-2029 років до категорії старше 12 років перейдуть відповідно 15, 13, 11 та 11 дітей. Таким чином, загальна кількість пацієнтів із тяжкою гемофілією А без інгібіторів становитиме 568 осіб у 2025 р. та поступово зросте до 618 осіб у 2029 р.

Таким чином, за результатами проведених заявником розрахунків, кількість пацієнтів старше 12 років з гемофілією А без інгібіторів до фактору VIII та з утрудненим венозним доступом, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, становитиме від 208 осіб у 2025 році з прогнозованим зростанням до 227 осіб у 2029.

Під час проведення експертизи уповноважений орган провів верифікацію даних щодо потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

Уповноваженим органом не було знайдено додаткових даних щодо кількості пацієнтів з тяжкою гемофілією А без інгібіторів до фактору VIII та утрудненим

венозним доступом в Україні. У зв'язку з цим використання даних Національного реєстру хворих на спадкові коагулопатії та інформації, наданої НДСЛ “Охматдит” заявнику, є прийнятним та обґрунтованим.

Проведені розрахунки частки пацієнтів з утрудненим венозним доступом ґрунтуються на доступній клінічній інформації та відображають реальну клінічну практику, зокрема складнощі проведення рутинної внутрішньовенної профілактики у пацієнтів з тяжкою гемофілією А без інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом.

З урахуванням доступних даних, уповноважений орган вважає представлений заявником розрахунок потреби коректним. Таким чином, потреба у застосуванні заявленого лікарського засобу для пацієнтів віком від 12 років із тяжкою формою гемофілії А без інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом оцінюється на рівні близько 208 осіб у 2025 році з можливим зростанням до 227 осіб у 2029 році.

Отже, уповноважений орган погоджується із заявником щодо підходу та алгоритму розрахунку потреби.

З метою залученості пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтами з гемофілією А, уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Благодійного фонду “Пацієнти України” та отримано результати опитування від Благодійного фонду “Діти з гемофілією”, який опікується пацієнтами з коагулопатіями (гемофілія типу А, В, хвороба фон Віллебранда, гіпопроконвіртенемія) дитячого та дорослого віку. Пацієнти/особи, які доглядають за пацієнтами з гемофілією А, зазначають, що при відсутності повноцінного профілактичного лікування з моменту виявлення діагнозу пацієнти тяжко інвалідизуються ще до 18-ти років. Проблема полягає в недостатній кількості лікарських засобів для безперебійного профілактичного лікування. Пацієнти часто змушені економити ліки, залишаючи їх для ургентних випадків, таким чином нехтуючи профілактичним лікуванням, що призводить до збільшення частоти спонтанних кровотеч і як наслідок погіршення загального стану пацієнта.

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

Відповідно до інформації в дос'є щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – пацієнти старше 12 років з тяжкою гемофілією А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом;

Втручання (I, intervention) – еміцизумаб для рутинної профілактики;

Компаратор (C, comparator) – фактор VIII у режимі “на вимогу”;

Кінцеві точки (O, outcomes):

Первинна клінічна кінцева точка: річна частота лікованих кровотеч, побічні явища.

Вторинні кінцеві точки: усі кровотечі, проліковані суглобові кровотечі, проліковані спонтанні кровотечі, зміна частоти кровотеч (усі кровотечі), зміна частоти кровотеч (проліковані кровотечі).

При обґрунтуванні вибору компаратора заявник зазначає наступне. Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гемофілія А» (Наказ МОЗ України від 26 березня 2025 року № 537), розробленим із урахуванням рекомендацій WFH, профілактична терапія є стандартом лікування пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А⁷. Наразі в Україні, більшість пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібітора до фактору VIII отримують профілактичне лікування у вигляді замісної терапії концентратами плазмового або рекомбінантного фактору VIII із стандартним періодом напіввиведення або, у випадку пацієнтів з утрудненим венозним доступом, лікування “на вимогу” цими ж лікарськими засобами.

Як зазначає заявник, згідно з даними WFH, концентрати FVIII стандартного періоду напіввиведення, зареєстровані в Україні, демонструють порівнянні показники ефективності та безпеки, тому перевага конкретному виробнику не надається.

Для оцінки клінічної ефективності компаратором визначено застосування концентратів фактору VIII стандартного періоду напіввиведення, що відповідає прийнятій практиці лікування пацієнтів із тяжкою гемофілією А. З огляду на дані щодо питомої ваги лікарських засобів, закуплених і розподілених МОЗ України у 2024-2025 роках, найбільшу частку за обсягами МО та DDD має туроктоког альфа (Новоейт®), тому він використаний як компаратор для аналізу вартості та ефективності витрат.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору компаратора - лікування лікарським засобом FVIII у режимі “на вимогу” відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023 (далі – Настанова), затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 №1741 та встановлено наступне.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Гемофілія А”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України 26.03.2025 № 537 (далі – Уніфікований клінічний протокол), стандартом лікування пацієнтів із тяжкими формами гемофілії А є регулярна профілактична замісна терапія. Таке лікування включає застосування плазматичних або рекомбінантних концентратів факторів коагуляції зі стандартним або пролонгованим періодом напіввиведення, а також, за потреби, нефакторних чи інших гемостатичних засобів. Для лікування проривних кровотеч рекомендовано використання концентратів фактору VIII в ефективних дозах.

⁷ Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Гемофілія А”; https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/03/2025_ukpmd_537_gemofiliya-a.pdf

Для пацієнтів із тяжким фенотипом гемофілії А та утрудненим венозним доступом, згідно даних Уніфікованого клінічного протоколу, оптимальною стратегією профілактики є застосування препаратів із підшкірним шляхом введення або встановлення постійного центрального венозного катетера (ПЦВК). Такий підхід спрямований на попередження гемартрозів, інших спонтанних та проривних кровотеч, збереження здоров'я опорно-рухового апарату та покращення якості життя.

Наразі до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого Постановою КМУ від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них»⁸, за напрямками «Лікарські засоби для забезпечення дітей, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда» та «Лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда» для лікування дітей та дорослих з гемофілією типу А включені фактор коагуляції крові людини VIII (рекомбінантний) та фактор коагуляції крові людини VIII (плазмовий).

Станом на дату підготовки висновку в Державному реєстрі лікарських засобів⁹ зареєстровані такі лікарські засоби фактора VIII, що використовуються для лікування та профілактики кровотеч у пацієнтів з гемофілією А: плазмовий фактор VIII – Октанат (фактор VIII людини); рекомбінантні фактори VIII – Рефакто АФ (мороктоког альфа), Адвейт (октоког альфа), НовоЕйт (туроктоког альфа) та Есперокт (туроктоког альфа пегол).

Відповідно до даних маркетингового аналізу ринку найбільший обсяг закупівель за державний кошт за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro за 2024–2025 роки серед рекомбінантних та плазмових факторів VIII мав лікарський засіб НовоЕйт (туроктоког альфа), який використаний як компаратор для фармакоекономічного аналізу.

Уповноважений орган звернувся до спеціалістів закладів охорони здоров'я щодо практики лікування та профілактики кровотеч у пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А без інгібітора до фактора VIII та з утрудненим венозним доступом. За даними фахівців НДСЛ «Охматдит» та ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» проведення повноцінної профілактики, у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А без інгібітора до FVIII, вимагає регулярного внутрішньовенного введення концентрату FVIII. Дотримання такого режиму лікування у пацієнтів з утрудненим венозним доступом є суттєво ускладненим, що призводить до того, що більшість із них фактично не можуть отримувати профілактичну замісну терапію. Тому більшість пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А без інгібітора до FVIII та утрудненим венозним доступом не отримують профілактичне лікування. Ці пацієнти нерідко мають кровотечі та

⁸ Постанова Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁹ <http://www.drlez.com.ua>

крововиливи у суглоби багаторазово протягом року. При виникненні кровотеч, для їх зупинки, зазвичай, проводиться лікування “на вимогу”, для чого використовують концентрат FVIII (плазмовий або рекомбінантний) в умовах стаціонару.

Враховуючи вищезазначене, уповноваженим органом встановлено, що вибір заявником в якості компаратора лікарського засобу FVIII у режимі “на вимогу” для лікування пацієнтів старше 12 років з тяжкою гемофілією А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, є коректним з перспективи системи охорони здоров’я як державного платника.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє

Для проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування еміцизумабу для рутинної профілактики кровотеч у пацієнтів старше 12 років із тяжкою гемофілією А без інгібіторів до фактора VIII та з утрудненим венозним доступом заявник здійснив пошук рандомізованих контрольованих досліджень і систематичних оглядів з метааналізом у базах даних PubMed та Cochrane Library. Заявник зазначає, що когорта пацієнтів з утрудненим венозним доступом належить до загальної групи пацієнтів із гемофілією А без інгібіторів до FVIII, для яких застосовуються однакові терапевтичні підходи, а профілі ефективності й безпеки терапії не відрізняються від загальної популяції.

За результатами пошуку заявником було відібрано два джерела, що відповідали визначеним критеріям за схемою PICO: рандомізоване контрольоване дослідження HAVEN 3, що представлено в публікації *Mahlangu J. et al., 2018*¹⁰ як основне джерело та додатково метааналіз *Reyes A. et al., 2019*¹¹.

Рандомізоване, багатоцентрове, контрольоване, відкрите дослідження III фази HAVEN 3 (*Mahlangu J. et al., 2018*) оцінювало ефективність, безпеку та фармакокінетику профілактики еміцизумабом у пацієнтів чоловічої статі з тяжкою гемофілією А без інгібіторів до FVIII.

До участі в дослідженні допускалися пацієнти віком від 12 років із тяжкою вродженою гемофілією А (активність ендогенного FVIII <1%) без поточних інгібіторів до FVIII (<0,6 БО/мл), які отримували епізодичні або профілактичні інфузії фактора VIII до включення у дане дослідження. Пацієнти, що раніше отримували лікування “на вимогу”, повинні були мати щонайменше п’ять кровотеч протягом 24 тижнів до рандомізації. Під час рандомізації учасників стратифікували за кількістю кровотеч за цей самий період (<9 або ≥ 9 епізодів), що відповідало річній частоті кровотеч (ABR, Annual Bleeding Rate) = 18.

Досліджувана популяція HAVEN 3 складалася з дорослих і підлітків (n=152), які відповідали наведеним критеріям та отримували лікування фактором VIII у

¹⁰ Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., Schmitt C., Jiménez-Yuste V., Kempton C., Dhalluin C., Callaghan M.U., Bujan W., Shima M., Adamkewicz J.I., Asikanius E., Levy G.G., Kruse-Jarres R. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018; 379(9):811-822. doi: 10.1056/NEJMoa1803550

¹¹ Reyes A., Révil C., Niggli M., Chebon S., Schlagmüller S., Flacke J.P., Zortel M., Paz-Priel I., Asikanius E., Hampton R., Mahajan A., Schmidt E., Edwards S.C. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35(12):2079-2087. DOI: 10.1080/03007995.2019.1649378

режимі “на вимогу” або у вигляді профілактики до включення в дослідження. Пацієнтів, які до цього отримували лікування “на вимогу”, рандомізували для отримання профілактики еміцизумабом або відсутності профілактики. Пацієнтів, які перебували на профілактиці FVIII до включення, також зараховували для інтраіндивідуального порівняння (англ. intraindividual comparison) між попередньою профілактикою FVIII та профілактичним лікуванням еміцизумабом.

У дослідженні оцінювали дві схеми профілактики еміцизумабом (1,5 мг/кг на тиждень та 3 мг/кг на 2 тижні) з метою визначення можливості запропонувати пацієнтам гнучкі режими дозування; передбачалося, що обидві схеми забезпечать ефективний контроль кровотеч протягом усього періоду лікування. Режим профілактики передбачав чотири початкові навантажувальні дози 3,0 мг/кг один раз на тиждень, після чого пацієнти отримували або 1,5 мг/кг один раз на тиждень, або 3,0 мг/кг кожні 2 тижні.

Пацієнти, які до включення отримували лікування фактором VIII у режимі “на вимогу”, були рандомізовані у співвідношенні 2:2:1 на отримання еміцизумабу у дозі 1,5 мг/кг один раз на тиждень (група А, n=36), 3,0 мг/кг кожні 2 тижні (група В, n=35) або відсутності профілактики (група С, n=18). Пацієнти з групи С могли перейти на профілактику еміцизумабом у дозі 3,0 мг/кг кожні 2 тижні (після 4 тижнів навантажувального режиму 3,0 мг/кг один раз на тиждень) після завершення 24 тижнів початкової фази дослідження.

Дизайн дослідження HAVEN 3 передбачав два типи порівнянь. Перше порівняння профілактики еміцизумабом із відсутністю профілактики (лікуванням “на вимогу”) здійснювали шляхом порівняння частоти кровотеч між різними рандомізованими групами пацієнтів: групою А та групою С, а також групою В та групою С. Друге порівняння стосувалося ефективності еміцизумабу відносно профілактики фактором VIII. Воно базувалося на аналізі даних у межах одного й того самого пацієнта. Для цього використовували дані учасників, які отримували профілактичне лікування FVIII у неінтервенційному дослідженні BH29768 та були включені до групи D (n=63) HAVEN 3 для подальшої профілактики еміцизумабом у дозі 1,5 мг/кг один раз на тиждень.

У дослідженні HAVEN 3 було продемонстровано статистично й клінічно значуще зниження частоти кровотеч при застосуванні профілактики еміцизумабом порівняно з лікуванням “на вимогу” FVIII. Значуще зниження спостерігалось для всіх типів кровотеч, включно з пролікованими кровотечами, суглобовими епізодами, кровотечами в суглоби-мішені та загальною частотою кровотеч.

Річна частота лікованих кровотеч (первинна кінцева точка) становила:

- 1,5 (95% CI: 0,9-2,5) у групі А (1,5 мг/кг 1 раз на тиждень);
- 1,3 (95% CI: 0,7-2,3) у групі В (3 мг/кг кожні 2 тижні);
- 38,2 (95% CI: 22,9-63,8) у контрольній групі С (лікування FVIII “на вимогу”).

Ці результати відповідають зниженню річної частоти лікованих кровотеч на 96% у групі А порівняно з групою С (відношення ABR 0,04; $p<0,001$), та на 97% у

групі В порівняно з групою С (відношення ABR 0,03; $p < 0,0001$). У 56% учасників групи А та у 60% учасників групи В не було зареєстровано кровотеч, тоді як у контрольній групі С кровотечі мали всі учасники. Для всіх вторинних кінцевих точок, пов'язаних із кровотечами (усі кровотечі, проліковані суглобові кровотечі, ліковані спонтанні кровотечі, ліковані кровотечі в суглоби-мішені), частота була нижчою при будь-якій схемі застосування еміцизумабу порівняно з відсутністю профілактики.

Як зазначає заявник, згідно найгіршого сценарію за ефективністю та зручністю для пацієнта, співвідношення ABR між еміцизумабом в дозі 1,5 мг/кг щотижня (ABR = 1,5) та FVIII “на вимогу” (ABR = 38,2) становило 0,04 (95% CI, від 0,020 до 0,075; $p < 0,0001$) на користь еміцизумабу 1,5 мг/кг щотижня. Ці дані використані заявником у подальшому фармакоекономічному аналізі.

Оцінка ефективності також проводилась шляхом порівняння річної частоти кровотеч інтраіндивідуально – група D (англ. intraindividual comparison):

- під час попередньої профілактики фактором VIII у відкритому інтервенційному дослідженні BH29768,
- та під час профілактики еміцизумабом у групі D HAVEN 3.

Серед пацієнтів групи D річна частота лікованих кровотеч була 1,5 при застосуванні еміцизумабу порівняно з 4,8 під час профілактики FVIII (зниження ABR на 68%; $p < 0,0001$). Подібні результати отримано для всіх оцінених типів кровотеч. Додатково був проведений аналіз результатів пацієнтів із високим рівнем прихильності до профілактики FVIII ($\geq 80\%$ у BH29768), що підтверджувало узгодженість і стабільність основних висновків.

У дослідженні HAVEN 3 оцінювали частку пацієнтів із суглобами-мішенями. Суглоб-мішень визначали як великий суглоб (тазостегновий, ліктьовий, променево-зап'ястковий, плечовий, колінний або гомілковостопний), у який протягом 24 тижнів відбулося ≥ 3 кровотечі.

На момент включення до дослідження інформацію про суглоби-мішені фіксували на основі історії кровотеч протягом 24 тижнів до рандомізації. Додатково було проведено post-hoc аналіз, у якому суглоби-мішені визначали за тим самим критерієм (≥ 3 ліковані кровотечі протягом будь-якого 24-тижневого періоду), але вже під час профілактики еміцизумабом. Аналіз включав пацієнтів усіх груп, окрім групи С.

За даними заявника аналіз продемонстрував, що до рандомізації 85,4% пацієнтів, які раніше отримували FVIII у режимі “на вимогу”, мали суглоби-мішені (в які протягом 24 тижнів відбулося > 3 кровотечі). Після профілактичного лікування еміцизумабом (групи А і В) частка пацієнтів з ураженням суглобів-мішеней зменшилася до 4,2%. Серед пацієнтів, які раніше отримували профілактичне лікування FVIII, 41,3% мали суглоби-мішені. Після переходу на профілактику еміцизумабом ця частка зменшилася до 3,2%.

Для оцінки якості даних дослідження HAVEN 3 заявником було застосовано інструмент RoB2. За результатами оцінки, дослідження демонструє низький ризик упередженості за більшістю доменів.

Додатково для оцінки порівняльної клінічної ефективності еміцизумабу заявник використав мережевий метааналіз *Reyes A. et al., 2019*, який відповідав визначеним критеріям PICO. Метою цього метааналізу було порівняння профілактичного застосування еміцизумабу з профілактикою FVIII у пацієнтів із гемофілією А без інгібіторів до FVIII. Також в метааналізі *Reyes A. et al., 2019*, крім оцінки клінічної ефективності профілактики еміцизумабу порівняно з профілактикою FVIII, оцінювали частоту пролікованих кровотеч у пацієнтів, які отримували профілактику еміцизумабом, порівняно з пацієнтами, які отримували терапію FVIII “на вимогу”.

За результатами мережевого метааналізу заявником встановлено, що профілактичне застосування еміцизумабу продемонструвало статистично достовірне зниження частоти пролікованих кровотеч порівняно з лікуванням FVIII “на вимогу”: для режиму 1 раз на тиждень співвідношення становило RR 0,04 (95% CrI 0,01-0,08), а для режиму 1 раз на 2 тижні RR 0,03 (95% CrI 0,01-0,08).

Таким чином, об'єднані результати мережевого метааналізу підтверджують перевагу профілактики еміцизумабом порівняно з лікуванням FVIII “на вимогу” у пацієнтів із гемофілією А без інгібіторів до FVIII.

За оцінкою методологічної якості метааналізу заявником за AMSTAR-2, 10 із 16 критеріїв були виконані, що свідчить про задовільний рівень достовірності доказів із врахуванням наявних методологічних обмежень. Водночас, як зазначає заявник, пряме рандомізоване клінічне дослідження HAVEN 3, згідно з Настановою, є найбільш переконливим джерелом доказів для фармакоекономічного аналізу.

За висновками заявника, наявні докази демонструють клінічну перевагу профілактичного застосування еміцизумабу порівняно з лікуванням FVIII “на вимогу” у пацієнтів із тяжкою гемофілією А без інгібіторів до FVIII, що супроводжується зниженням частоти всіх типів кровотеч, покращенням суглобового статусу та очікуваним покращенням якості життя.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу представлена в досьє

Результати аналізу безпеки лікарського засобу еміцизумаб заявник надав на основі даних дослідження HAVEN 3, описаного у публікації *Mahlangu J. et al., 2018*.

У дослідженні HAVEN 3 оцінка безпеки проводилася з урахуванням даних всіх пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу еміцизумабу. Аналіз базувався на підрахунку частоти побічних явищ, їх тяжкості та зв'язку з лікуванням. За період спостереження (медіана становила 29,3 тижні) зареєстровано 543 побічні явища у 127 із 150 пацієнтів, які отримували еміцизумаб. Більшість пацієнтів (84,7%) мали щонайменше одне побічне явище, причому переважна їх частина була 1-2 ступеня

тяжкості. Найпоширенішим побічним явищем була реакція у місці введення, яку зафіксовано у 25% учасників. До частих несприятливих подій також належали інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, артралгія, головний біль та симптоми, подібні до грипу. Лише один пацієнт припинив лікування через декілька побічних явищ легкого та помірного ступеня, які дослідник вважав пов'язаними із застосуванням еміцизумабу. Не зареєстровано жодного випадку смерті, тромботичної мікроангіопатії чи тромботичних ускладнень. Було повідомлено про 14 серйозних побічних явищ, проте жодне з них не було пов'язане з лікуванням.

Порівняно з FVIII “на вимогу”, загальна частота будь-яких побічних явищ була вищою у групах еміцизумабу: 94,4% у групі 1,5 мг/кг щотижня та 85,7% у групі 3 мг/кг кожні два тижні проти 33,3% у контрольній групі, що очікувано пов'язано з профілактичним характером терапії еміцизумабом і тривалішим періодом експозиції. Реакції у місці ін'єкції були найчастішими подіями, пов'язаними з лікуванням, у групах еміцизумабу. У контрольній групі FVIII “на вимогу” всі зафіксовані побічні явища виникали поодинокі. Вісім подій ≥ 3 ступеня тяжкості були зареєстровані у групах профілактики еміцизумабом, проте жодна з них не була зумовлена дією лікарського засобу. Не виявлено жодних побічних подій ≥ 3 ступеня тяжкості, які мали б клінічне значення для подальшого фармакоеконімічного аналізу.

Отримані дані узгоджуються із загальним і вже відомим профілем безпеки еміцизумабу. Порівняно з лікуванням FVIII “на вимогу”, профілактичне застосування еміцизумабу дозволяє уникнути ризиків, пов'язаних із регулярними внутрішньовенними введеннями, зокрема тромботичних подій, психологічного та фізичного навантаження, пов'язаного зі складним венозним доступом, а також знижує потребу у встановленні центрального венозного катетера.

Загалом заявник зазначає, що зниження частоти пролікованих кровотеч на 96%, продемонстроване у HAVEN 3, у поєднанні зі сприятливим профілем безпеки, підтримує клінічну доцільність профілактичної терапії еміцизумабом. Для пацієнтів із утрудненим венозним доступом, які є частиною цієї популяції та для яких регулярна внутрішньовенна профілактика є ускладненою або неможливою, підшкірне введення еміцизумабу фактично є єдиною опцією, що вирішує питання збереження якості життя пацієнта і запобігання або зниження інвалідизації в майбутньому.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки профілактичного лікування еміцизумабом порівняно із застосуванням фактору VIII “на вимогу” у пацієнтів старше 12 років з тяжкою гемофілією А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом та зазначає наступне.

Для оцінки клінічної ефективності заявником представлені результати рандомізованого, багатоцентрового, відкритого дослідження III фази HAVEN 3 (Mahlangu J. et al., 2018), що оцінювало ефективність, безпеку та фармакокінетику профілактики еміцизумабом у пацієнтів старше 12 років чоловічої статі з тяжкою гемофілією А без наявних інгібіторів фактора VIII.

Під час альтернативного пошуку уповноваженим органом не виявлено інших джерел доказових даних, які б відповідали клінічному питанню за схемою PICO.

Дослідження HAVEN 3 включало чотири групи: групу А (n=36) та групу В (n=35), у яких застосовувалася профілактика еміцизумабом; групу С (n=18), що отримувала лікування FVIII “на вимогу” без профілактики; а також групу D, у якій проводили інтраіндивідуальне порівняння профілактики еміцизумабом із попередньою профілактикою FVIII. Незалежно від групи та стратегії лікування, у разі виникнення проривних кровотеч пацієнтам призначали додатково FVIII у дозуваннях, визначених дослідником. Оскільки в групі D порівнювали два профілактичні режими, отримані в ній результати не є релевантними для оцінки клінічної ефективності еміцизумабу у порівнянні з лікуванням “на вимогу” для заявленого заявником PICO.

Результати дослідження HAVEN 3 демонстрували статистично та клінічно значуще зниження частоти кровотеч при застосуванні профілактики еміцизумабом порівняно із лікуванням “на вимогу” FVIII. Річна частота лікованих кровотеч (ABR) становила 1,5 (95% CI 0,9-2,5) при застосуванні еміцизумабу 1 раз на тиждень (група А) та 1,3 (95% CI 0,7-2,3) при введенні 1 раз на 2 тижні (група В), порівняно з 38,2 (95% CI 22,9-63,8) у контрольній групі FVIII “на вимогу” (група С). Це відповідає зниженню ABR на 96% у групі А (RR 0,04; $p < 0,001$) та на 97% у групі В (RR 0,03; $p < 0,0001$) відносно контрольної групи С. Відсутність пролікованих кровотеч відзначено у 56% пацієнтів групи А та 60% групи В, тоді як у контрольній групі С кровотечі мали всі учасники. Показники групи А (ABR 1,5 (95% CI 0,9-2,5) були включені у фармакоекономічний аналіз в якості песимістичного сценарію, що на думку уповноваженого органу є прийнятним, оскільки результати порівняльної клінічної ефективності профілактики еміцизумабом практично не відрізняються залежно від режиму застосування (зниження ABR на 96% в групі А порівняно з контрольною групою та на 97% в групі В відносно контрольної групи).

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Mahlangi J. et al., 2018 за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) та встановлено прийнятну методологічну якість, що узгоджується з оцінкою заявника.

Дослідження HAVEN 3 розглядається заявником як основне джерело доказів щодо ефективності профілактичного застосування еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А без інгібіторів та утрудненим венозним доступом. Додатково заявником було проаналізовано мережевий метааналіз Reyes A. et al., 2019.

Основною метою метааналізу було порівняння профілактики еміцизумабом з профілактикою фактором VIII у пацієнтів з гемофілією А без інгібіторів, а результати, що представлені для порівняння профілактики еміцизумабом порівняно з лікуванням фактором VIII (“на вимогу”) базуються на результатах непрямого порівняння. Враховуючи це, метааналіз не може розглядатися як

основне джерело для оцінки порівняльної клінічної ефективності в контексті відповідності визначеному клінічному питанню за схемою PICO.

За результатами оцінки методологічної якості метааналізу Reyes A. et al., 2019 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) з використанням інструменту AMSTAR 2 уповноваженим органом встановлено критично низьку методологічну якість, що не відповідає оцінці наданій заявником.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган погоджується з позицією заявника, що саме результати рандомізованого дослідження HAVEN 3 є основними доказами порівняльної клінічної ефективності профілактики еміцизумабом порівняно з лікуванням FVIII “на вимогу”.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу представлена на основі даних рандомізованого дослідження HAVEN 3 (Mahlangu J. et al., 2018). Оцінка проводилась у вибірці всіх пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу лікарського засобу. За медіанного періоду спостереження 29,3 тижня було зареєстровано 543 побічні явища у 127 із 150 пацієнтів. Більшість побічних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості. Найпоширенішою реакцією була реакція у місці введення (25%). Часто реєструвалися також інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, артралгія, головний біль та грипозоподібні симптоми. Лише один пацієнт припинив лікування через несприятливі події легкого/помірного ступеня. Випадків смерті, тромботичної мікроангіопатії чи тромботичних ускладнень не виявлено. Зареєстровані 14 серйозних побічних явищ не були пов'язані з лікуванням. Події ≥ 3 ступеня тяжкості, пов'язані з застосуванням еміцизумабу не виникали. Отримані результати узгоджуються з відомим профілем безпеки еміцизумабу. Уповноважений орган погоджується з інформацією, наданою заявником, що порівняно з лікуванням FVIII «на вимогу», загальна частота побічних явищ була вищою у групах еміцизумабу, що пов'язано з тривалішим періодом профілактичного лікування порівняно з епізодичним застосуванням FVIII “на вимогу”.

Отже, результати рандомізованого клінічного дослідження HAVEN 3 (Mahlangu J. et al., 2018) підтверджують клінічну ефективність профілактичного застосування еміцизумабу у пацієнтів віком від 12 років із тяжкою гемофілією А без інгібіторів до FVIII та утрудненим венозним доступом порівняно з лікуванням фактором VIII «на вимогу». Профілактика еміцизумабом забезпечує суттєве зниження річної частоти лікованих кровотеч (ABR). При дозуванні 1,5 мг/кг 1 раз на тиждень ABR становила 1,5 (95% CI 0,9-2,5) та при дозуванні 3 мг/кг кожні два тижні 1,3 (95% CI 0,7-2,3). При лікуванні фактором VIII “на вимогу” цей показник становив 38,2 (95% CI 22,9-63,8). Жодної пролікованої кровотечі не було зафіксовано у 56% та 60% пацієнтів, які отримували еміцизумаб відповідно в режимах 1,5 мг/кг щотижня та 3 мг/кг кожні два тижні, тоді як у групі лікування FVIII “на вимогу” кровотечі спостерігалися у всіх учасників. Щодо безпеки, узагальнені результати HAVEN 3 свідчать, що більшість побічних явищ були

легкими або помірними, а серйозні побічні події не були пов'язані з лікуванням. Підвищена загальна частота несприятливих явищ порівняно з FVIII “на вимогу” очікувано пов'язана з тривалішим періодом експозиції при профілактичному застосуванні еміцизумабу.

Лікарський засіб еміцизумаб включений до 24 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року** (WHO Model List of Essential Medicines)¹² та до 10 випуску Базового переліку основних лікарських засобів для дітей ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines for Children)¹³.

Відповідно до звіту 25-го Комітету експертів ВООЗ з відбору та використання основних лікарських засобів, Комітет експертів рекомендував включення еміцизумабу до вищезазначених переліків за показанням профілактичне лікування гемофілії А з інгібіторами до фактора VIII та без них¹⁴.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України еміцизумаб не включений до 17 випуску **Державного формуляра лікарських засобів**¹⁵ (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги станом на 2025 рік наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Гемофілія А”**¹⁶, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України 26.03.2025 № 537, згідно з яким:

- Основним методом лікування пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А є регулярне замісне профілактичне лікування концентратами FVIII (плазматичними або рекомбінантними) або нефакторними лікарськими засобами. Профілактика починається у ранньому віці (<3 років).

- Для пацієнтів з утрудненим венозним доступом оптимальною альтернативою є застосування лікарських засобів з підшкірним шляхом введення (еміцизумаб) або, у разі потреби, встановлення пристрою центрального венозного доступу (ПЦВК).

- Підшкірні нефакторні засоби (зокрема еміцизумаб) можуть бути доцільним варіантом профілактики у пацієнтів, яким важко забезпечити регулярний венозний доступ.

- Лікування проривних кровотеч у пацієнтів без інгібіторів до FVIII проводиться концентратами фактора VIII у відповідних дозах.

У досьє представлені наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн** щодо лікування пацієнтів з тяжкою гемофілією А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом.

¹² WHO Model List of Essential Medicines. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

¹³ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/337edac2-d0aa-4e19-9d72-3acb11d09808/content>

¹⁴ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/ae7a80b7-cec6-456b-8ad7-f0ad4e335c55/content>

¹⁵ <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/derzhavnyj-formulyar-likarskyh-zasobiv-17-vypusk-osnovni-rozdily.pdf>

¹⁶ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/03/2025_ykpmid_537_gemofiliya-a.pdf

1. Настанова Всесвітньої федерації гемофілії щодо ведення гемофілії, 3-тє видання, 2020 рік (WFH Guidelines for the Management Of Hemophilia 3rd Edition)¹⁷

- Пацієнтам з гемофілією А, у яких венозний доступ є проблемним, рекомендується розглядати застосування підшкірних нефакторних лікарських засобів, зокрема еміцизумабу, як альтернативу регулярним внутрішньовенним інфузіям концентратів FVIII.
- У випадках, коли регулярна внутрішньовенна профілактика є неможливою, може бути розглянуто встановлення пристрою центрального венозного доступу (ПЦВД) для забезпечення планової профілактичної терапії.
- Використання ПЦВД супроводжується ризиками (інфекції, тромбоз, механічні ускладнення), тому рішення про їх встановлення приймається індивідуально з оцінкою співвідношення користі та ризику.
- Через ризики, пов'язані з ПЦВД, у клінічній практиці дедалі частіше віддають перевагу навчанню пацієнтів/батьків периферичним інфузіям та поступовому збільшенню частоти введень замість встановлення ПЦВД.
- Підшкірні лікарські засоби, такі як еміцизумаб, дозволяють уникнути потреби у ПЦВД і значно полегшують проведення профілактики у пацієнтів з утрудненим венозним доступом, знижуючи психологічний і фізичний тягар частих внутрішньовенних ін'єкцій.
- Для пацієнтів без інгібіторів лікування проривних кровотеч проводиться концентратами FVIII у відповідних дозах, незалежно від наявності утрудненого венозного доступу.

2. Національний фонд гемофілії та інших порушень згортання крові, документ Медичної та наукової консультативної ради №258: Рекомендації щодо застосування та ведення пацієнтів, які отримують еміцизумаб-kxwh (Гемлібра®) при гемофілії А з інгібіторами та без інгібіторів, 2020 (National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders, MASAC Document 258 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors, 2020)¹⁸.

- Еміцизумаб застосовується підшкірно, що є критичним для пацієнтів, яким складно або неможливо забезпечити регулярний венозний доступ для профілактики FVIII.
- Еміцизумаб рекомендований для всіх пацієнтів з гемофілією А – з інгібіторами або без, включно тих, для кого традиційна профілактика FVIII є технічно складною через венозний доступ.
- У разі проривних кровотеч пацієнти без інгібіторів можуть використовувати FVIII за потреби, але такі епізоди виникають значно рідше.

3. Практичні рекомендації Німецько-Австрійсько-Швейцарського товариства дослідження тромбозу та гемостазу щодо застосування

¹⁷ <https://assets.roche.com/f/168298/x/bb4e7a0e4d/pdf-1863.pdf>

¹⁸ https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/258_emicizumab.pdf

еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А, 2020 (Practical Guidance of the GTN Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A, 2020)¹⁹

- Профілактика кровотеч є стандартом ведення пацієнтів із тяжкою гемофілією А (з інгібіторами та без них). Вибір лікування повинен враховувати клінічний фенотип кровотечі, історію лікування, наявність інгібіторів та стан венозного доступу.
- Еміцизумаб є нефакторним препаратом із підшкірним шляхом введення та рекомендований як ефективна профілактична терапія у пацієнтів без інгібіторів та з інгібіторами до FVIII.
- Еміцизумаб забезпечує стабільний контроль кровотеч завдяки тривалому періоду напіввиведення.
- Еміцизумаб є значною перевагою саме для пацієнтів, яким: складно забезпечити часті внутрішньовенні інфузії FVIII; потрібне тривале профілактичне лікування, яке неможливо якісно реалізувати через стан венозного доступу; є високі ризики ускладнень при встановленні ПЦВК (інфекції, тромбози, технічні труднощі).
- Пацієнти на еміцизумабі все одно мають мати доступ до FVIII для лікування проривних кровотеч (у хворих без інгібіторів).

4. Політика клінічного комісіонування: еміцизумаб як профілактика у пацієнтів із тяжкою вродженою гемофілією А без інгібіторів до фактора VIII (усі вікові групи), Національна служба охорони здоров'я Великої Британії, референс: 170134P, 2019 (Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages) NHS England Reference: 170134P, 2019)²⁰

- Еміцизумаб є підшкірним лікарським засобом, що «значно знижує частоту необхідності венозного доступу». Це особливо важливо для пацієнтів з гемофілією А, у яких венозний доступ утруднений або неможливий.
- Завдяки довгому періоду напіввиведення еміцизумаб вводять 1 раз на тиждень, 1 раз на 2 тижні або 1 раз на 4 тижні, що полегшує дотримання режиму.
- Менша частота введень та відсутність внутрішньовенного доступу можуть покращувати контроль кровотеч порівняно зі стандартною профілактикою FVIII.
- Еміцизумаб розглядається як оптимальний варіант, коли профілактика FVIII неможлива.
- Для лікування проривних кровотеч рекомендоване використання FVIII.

Додатково уповноваженим органом був проведений пошук третинних джерел і знайдено наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн щодо лікування пацієнтів з гемофілією А з тяжкою

¹⁹ <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1127-6476>

²⁰ <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf>

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, 12.12.2025

гемофілією А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом:

Рекомендація Медичної та наукової консультативної ради щодо профілактики гемофілії А та В з інгібіторами та без них, 2022 (MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A and B with and without Inhibitors, 2022)²¹

- Профілактика має розглядатися як стандартне лікування кровотеч для пацієнтів із тяжкою гемофілією А незалежно від наявності інгібіторів.
- Профілактичну терапію слід починати якнайшвидше, бажано до 3 років або навіть в перші шість місяців життя, щоб знизити ризик внутрішньочерепної кровотечі та розвитку артропатії.
- Профілактика повинна бути індивідуалізованою за дозою, частотою введення, режимом лікування, з урахуванням клінічного перебігу, віку, венозного доступу та цілей терапії.
- Варіанти профілактики включають: плазмові або рекомбінантні фактори VIII / IX (звичайного або подовженого періоду напіввиведення); нефакторні засоби (зокрема підшкірні препарати, такі як еміцизумаб).

Клінічна настанова Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу щодо лікування вродженої гемофілії А та В, 2024 (International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology, 2024)²²

- Профілактика є основним методом лікування тяжкої та помірно-тяжкої гемофілії А. Таким пацієнтам пропонується застосування FVIII або еміцизумабу.
- Еміцизумаб має підшкірний шлях введення, що значно знижує терапевтичне навантаження, особливо для пацієнтів з утрудненим венозним доступом.
- Еміцизумаб може бути пріоритетною опцією у пацієнтів, яким важко забезпечити регулярні внутрішньовенні інфузії FVIII.
- FVIII (стандартного періоду напіввиведення та подовженого періоду напіввиведення) залишається ефективною опцією, але вимагає надійного венозного доступу.
- Пацієнтам з гемофілією А без інгібіторів для лікування проривних кровотеч під час профілактики еміцизумабом рекомендоване застосування концентратів FVIII.

Рекомендації британського товариства з гематології щодо застосування профілактичних факторів у дітей та дорослих з гемофілією А та В (Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, 2020)²³

²¹<https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors>

²² [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(24\)00318-0/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(24)00318-0/fulltext)

²³<https://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2020/10/Guidelines-on-the-use-of-prophylactic-factor-replacement-for-children-and-adults-with-Haemophilia-A-and-B.-A-British-Society-for-Haematology-Guideline..pdf>

- Профілактика FVIII є стандартом лікування тяжкої гемофілії А, рекомендована з раннього дитинства.
- Еміцизумаб розглядається як ефективна альтернатива профілактиці FVIII у пацієнтів ≥ 2 років, з інгібіторами або без них.
- Лікування проривних кровотеч під час будь-якого режиму профілактики (FVIII чи еміцизумаб) здійснюється додатковим введенням FVIII.

Отже, згідно з даними чинних міжнародних та національних рекомендацій, уповноважений орган зазначає, що оптимальною стратегією профілактики кровотеч у пацієнтів віком від 12 років із тяжкою гемофілією А без інгібіторів та утрудненим венозним доступом є застосування еміцизумабу, оскільки підшкірний шлях введення значно зменшує потребу у регулярних внутрішньовенних інфузіях та пов'язаних із ними технічних складнощах. У разі виникнення проривних кровотеч у таких пацієнтів рекомендованим засобом лікування є концентрати фактора VIII, які забезпечують ефективний контроль гострих кровотеч на тлі профілактики еміцизумабом.

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 на еміцизумаб в досє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), в яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування еміцизумабу. Заявником було обґрунтовано обрані методи фармакоекономічного аналізу з огляду на наявність різниці в показниках клінічної ефективності (річна частота кровотеч 1,5 для еміцизумабу та 38,2 для FVIII “на вимогу”) та корисності для різних станів здоров'я при застосуванні еміцизумабу порівняно з FVIII “на вимогу”.

Для прогнозування перебігу захворювання поза межами клінічного дослідження та протягом тривалого періоду часу, заявником було застосовано моделювання Маркова, що об'єднує показники ефективності, корисності та витрат. Відповідно до фармакоекономічної моделі пацієнти можуть перебувати у одному з трьох станів - “Без інгібіторів”, “З інгібіторами” або у стані “Смерть”. Всі пацієнти без інгібіторів відповідно до моделювання отримують лікування еміцизумабом в основній групі та епізодичну замісну терапію фактором VIII в групі порівняння моделі (лікування “на вимогу”).

Якщо у пацієнтів розвиваються інгібітори, пацієнтам у всіх групах лікування призначається профілактика еміцизумабом. Також пацієнти, що отримують лікування “на вимогу” можуть потребувати ендопротезування (використано припущення, що пацієнти, які застосовують профілактику, не потребують ендопротезування через зменшення кількості кровотеч).

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати фармакоекономічного аналізу еміцизумабу за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: профілактика еміцизумабом. Компаратор: застосування FVIII (туроктокогу альфа) у режимі “на вимогу”. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: пацієнти старше 12 років, що страждають на тяжку форму гемофілії А без наявності інгібіторів до FVIII із утрудненим венозним доступом. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника. Часовий горизонт моделювання становить 88 років, а початковий вік когорти становить 12 років відповідно до клінічного дослідження HAVEN 3. Для пацієнтів старше 18 років, в глобальну модель були внесені показники маси тіла відповідно до локальних даних з публікації Державної служби статистики України “Соціально-демографічні характеристики домогосподарств України у 2022 році”. У зв'язку з відсутністю національних даних щодо вагового розподілу осіб до 18 років в Україні, були використані рекомендовані норми за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я. Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%. Корекція напівциклу була проведена для витрат і показників LYG та QALY. Дані щодо ефективності: 1) для пацієнтів без інгібіторів: дослідження HAVEN 3 (Mahlangu et al., 2018 ²⁴); 2) для пацієнтів після утворення інгібіторів - дослідження HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017 ²²). Підхід до моделювання загальної смертності базується на результатах публікацій Darby et al., 2007 ²⁵ та Farrugia et al., 2013 ²⁶ . Стандартизований коефіцієнт смертності (SMR) складає 2,69 для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії та 1,19 для пацієнтів з легкою/помірною гемофілією (зниження річної частоти кровотечі від застосування профілактики, зокрема еміцизумабом, змінює

²⁴Oldenburg, J., Mahlangu, J. N., Kim, B., Schmitt, C., Callaghan, M. U., Young, G., ... & Shima, M. (2017). Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. New England Journal of Medicine, 377(9), 809-818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691557/>

²⁵Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007 Aug 1;110(3):815–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446349/>

²⁶Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, Bansal M, Fischer K, Auserswald G, et al. Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2013 Jul;19(4):e228–38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23534877/>

		тяжкість захворювання від тяжкого до легкого/середнього ступеня). Передбачається, що SMR є постійним протягом усього часового горизонту. У моделі застосовано SMR до вікових коефіцієнтів смертності, що визначені в публікації Державної служби статистики України (статистичний збірник “Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя за 2021 рік”²⁷). Дані щодо безпеки: Показники безпеки не були враховані у фармакоекономічному аналізі, оскільки серйозні побічні реакції, у тому числі 3-го та 4-го ступеня, були відсутні для заявленої медичної технології та технології порівняння у дослідженні HAVEN 3. Значення корисності: дані щодо корисності при застосуванні еміцизумабу та FVIII у режимі “на вимогу” для пацієнтів без інгібіторів були отримані за результатами опитувальника EQ-5D-5L із дослідження HAVEN 3, а для пацієнтів після виникнення інгібіторів - із дослідження HAVEN 1. Модель також враховує зменшення корисності внаслідок лікування кровотеч (NIS BH29768), артропластики (Fitzgerald, 2004²⁸), ушкодження суглобів (звіт Інституту клінічних та економічних досліджень (ICER), 2018²⁹) та введення різних варіантів лікування (звіт ICER, 2020³⁰). За результатами економічної оцінки у межах 88-річного горизонту моделювання було отримано результат: • 26,07 LYG для еміцизумабу, 24,29 LYG для застосування FVIII у режимі “на вимогу”; • 19,69 QALY для еміцизумабу, 13,03 QALY для застосування FVIII у режимі “на вимогу”. Застосування еміцизумабу забезпечує додаткові 1,78 LYG та 6,65 QALY для пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на лікарські засоби; • витрати на адміністрування та медичні вироби; • витрати на лікування кровотеч; • витрати на ендопротезування; • витрати на наступну лінію терапії, у випадку набуття інгібіторів. У базовому сценарії, що проводився з перспективи системи охорони здоров'я - державного платника, непрямі витрати

²⁷http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2022/publ2022.asp

²⁸Fitzgerald JD, Orav EJ, Lee TH, Marcantonio ER, Poss R, Goldman L, Mangione CM. Patient quality of life during the 12 months following joint replacement surgery. Arthritis Rheum. 2004 Feb 15;51(1):100-9. doi: 10.1002/art.20090. PMID: 14872462.

²⁹Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. April 16, 2018: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia_Final_Evidence_Report_041618.pdf

³⁰Valoctocogene Roxaparvovec and Emicizumab for Hemophilia A without Inhibitors: Effectiveness and Value. Final Report: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Final-Report_112020.pdf

		враховані не були. У додатковому сценарії, що був проведений із соціальної перспективи непрямі витрати були розраховані за методом “human capital”, що передбачає обрахунок вартості втрат, що оцінюються як час, втрачений пацієнтом, помножений на відповідний показник середньої заробітної плати в Україні. Вартість еміцизумабу розрахована на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить [REDACTED] грн/1 мг, що є у [REDACTED] рази нижчою за задекларовану ціну на лікарський засіб у Національному каталозі цін, затверджену наказом МОЗ України від Наказ від 05.08.2025 № 1229, що у перерахунку становить 2117,43 грн/1 мг. Вартість лікарського засобу порівняння туроктокогу альфа у фармакоекономічній моделі визначалась згідно з останніми наказами про розподіл МОЗ України та становить 2,55 грн/МО^{31,32,33}, а для лікарського засобу ептаког-альфа активований, що використовується для лікування епізодичних кровотеч на фоні профілактичного застосування еміцизумабу, ціна становить 450,00 грн/КМО³⁴. Витрати на річне застосування лікарського засобу еміцизумаб на одного дорослого пацієнта (середня вага пацієнта - 79 кг відповідно до даних клінічного дослідження HAVEN 3) становлять [REDACTED] грн в перший рік та [REDACTED] грн в наступні роки. Річні витрати на застосування FVIII у режимі “на вимогу” становлять 696 145,69 грн. Витрати за результатами моделювання на горизонт 88 років із дисконтуванням 3%: Сукупні витрати на еміцизумаб: [REDACTED] грн. Сукупні витрати на застосування FVIII у режимі “на вимогу”: [REDACTED] грн. Додаткові витрати на еміцизумаб порівняно із застосуванням FVIII у режимі “на вимогу”: [REDACTED] грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: [REDACTED] грн/LYG [REDACTED] грн/QALY Аналіз чутливості В досьє зазначено, що з метою дослідження чутливості результатів фармакоекономічного моделювання до низки параметрів заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості.

³¹Наказ від 26.09.2024 №873-Р «Про Розподіл та безоплатне постачання (передачу) лікарських засобів для забезпечення дітей, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2023 рік»: https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20240927_748128.pdf

³²Наказ від 05.08.2024 №712-Р «Про Розподіл та безоплатне постачання (передачу) лікарських засобів для забезпечення дітей, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2023 рік»: https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20240806_972216.pdf

³³Наказ від 04.12.2024 №1156-Р «Про Розподіл та безоплатне постачання (передачу) лікарських засобів для лікування дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2023 рік»: https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20241205_542747.pdf

³⁴Наказ від 13.02.2025 №195-Р «Про Розподіл та безоплатне постачання (передачу) лікарських засобів для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2024 рік»: https://backend.mpu.gov.ua/api/download-order/nakaz_20250214_543946.pdf

		За висновком заявника, параметрами, які мають суттєвий вплив на вартість QALY, є показники корисності в стані “Без інгібіторів”, ціна еміцизумабу, показники дисконтування витрат та ефективності. Коливання вказаних параметрів у межах визначених діапазонів не змінює висновку економічної оцінки щодо співвідношення “витрати-ефективність”. Таким чином, результати аналізу чутливості підтверджують обґрунтованість зроблених висновків фармакоекономічного моделювання та демонструють стійкість результатів до потенційної невизначеності ключових параметрів. <i>Варто зазначити, що за результатами проведеного заявником однофакторного аналізу чутливості показник ICER коливається від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків заявником було зроблено наступні припущення: 1. Більшість кровотеч може відноситися до категорії незначних або середніх (Lenz et al., 2018³⁵). Таке припущення та публікація були використані через обмежену кількість доступної інформації щодо класифікації кровотеч за ступенем тяжкості у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А. Відповідно до даного припущення було обрано коригувальний коефіцієнт визначених діагностично-споріднених груп до пакету медичних послуг “Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій” для тривалості лікування п’ять діб та менше. <i>Відповідно до даних НДСЛ “Охматдит”, наданих на запит уповноваженого органу, пацієнти з тяжкою формою гемофілії А перебувають в стаціонарі при лікуванні незначних кровотеч – 1-2 дні, при середніх - 3-4 або до 6 днів, при тяжких – від 7 до 21-28 та більше днів (при ендопротезуванні та інших оперативних втручаннях). Таким чином, використання коригувального коефіцієнту для стаціонарного лікування незначних/середніх кровотеч тривалістю до п’яти діб є прийнятним.</i> 2. Для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А, що отримують лікування “на вимогу”, кількість ендопротезувань становитиме 2 випадки (1,4 + стандартне відхилення). Модель також припускає, що пацієнти, що застосовують профілактику, не отримують жодних ортопедичних операцій через незначну частоту кровотеч. <i>Відповідно до даних НДСЛ “Охматдит” в реальній клінічній практиці пацієнт із тяжкою формою гемофілії А може потребувати від 1 до 4 ендопротезувань протягом життя. Відповідно до даних державної установи “Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України” кількість ендопротезувань у одного пацієнта залежить від ступеня ураження суглобів, але в середньому становить 2 процедури протягом життя. Таким чином,</i>

³⁵Lentz, Steven R et al. “Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 extension trial.” Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia vol. 24,6 (2018): e391-e394. doi:10.1111/hae.13617

		припущення заявника не суперечить реальній клінічній практиці в Україні. 3. Оскільки модель передбачає два випадки ендопротезування, а деталізовані емпіричні дані щодо вікової структури пацієнтів на момент кожного втручання відсутні, було прийнято припущення про використання меж варіації середнього віку 25,3 та 48,9 років як орієнтовного віку пацієнта під час першого та другого ендопротезування відповідно. Відповідно до даних НДСЛ “Охматдит” середній вік пацієнтів, які потребують ендопротезування, в основному 35-40 років, але буває необхідність ендопротезування у пацієнтів як молодшого (20-25), так і старшого віку (50-55 років). Відповідно до даних державної установи “Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України” середній вік пацієнтів на час проведення ендопротезування становить 30-40 років. Таким чином, припущення заявника є прийнятним. 4. Модель також припускає, що зниження річної частоти кровотеч при застосуванні еміцизумабу змінює тяжкість захворювання з тяжкої до легкої/середньої тяжкості, тоді як пацієнти, що отримують лікування “на вимогу” залишаються у важкому стані. Таким чином з’являється різниця в очікуваних роках життя між пацієнтами, що отримували профілактику та лікування “на вимогу”. Це аналогічний підхід до використаного у публікації Farrugia, et al., 2013. Відповідно до даних, наданих клінічними фахівцями, ступінь тяжкості гемофілії А визначається рівнем активності FVIII в плазмі крові та є генетично обумовленим, а застосування профілактики не змінює біологічно визначений рівень FVIII. Тому твердження заявника, що тяжкість гемофілії визначається річною частотою кровотеч (ABR) є некоректним. Обмеження проведеного дослідження 1. Модель являє собою спрощення складного процесу прогресування захворювання, що відбувається в реальному житті. Гемофілія А - орфанна хвороба, тому наразі існує невелика кількість даних, щодо зв’язку між частотою кровотеч з довгостроковими наслідками, такими як ортопедична хірургія, пошкодження суглобів та смертність. 2. За відсутності довгострокових даних, модель припускає необхідність ендопротезувань тільки для лікування “на вимогу”. Такі припущення також були зроблені в публікації (Knight, 2005³⁶) і перевіряються на відповідність набору даних CHES (O’Hara, et al., 2017³⁷). Цей підхід моделювання передбачає, що річна частота кровотеч є постійною протягом життя пацієнта. З огляду на низьку поширеність гемофілії, лімітований обсяг доступних даних становив певне обмеження при формуванні структури моделі.
--	--	---

³⁶Knight C. Health economics of treating haemophilia A with inhibitors. Haemophilia. 2005 Nov;11 Suppl 1:11-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01153.x. PMID: 16219044.

³⁷O’Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. Orphanet J Rare Dis. 2017 May 31;12(1):106. doi: 10.1186/s13023-017-0660-y. PMID: 28569181; PMCID: PMC5452407.

		Відповідно до даних НДСЛ “Охматдит” важкі артропатії, які потребують оперативного лікування за допомогою ендопротезування, зазвичай, розвиваються при відсутності або при неповноцінному профілактичному лікуванні. Тому припущення заявника про необхідність ендопротезувань тільки для лікування “на вимогу” не суперечить реальній клінічній практиці в Україні.
--	--	---

За розрахунками заявника застосування еміцизумабу забезпечує додаткові 1,78 LYG та 6,65 QALY для пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, враховуючи дисконтування, порівняно із застосуванням FVIII у режимі “на вимогу”, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування еміцизумабу (██████████ грн) є більшими за сукупні витрати на застосування FVIII у режимі “на вимогу” (██████████ грн) у ██████████ рази.

Таким чином, за результатами фармакоекономічного моделювання, застосування еміцизумабу надає змогу отримати додаткові роки життя та додаткові роки життя скориговані на якість, але є більш витратною технологією у порівнянні із застосуванням FVIII (туроктокогу альфа) у режимі “на вимогу”. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні еміцизумабу порівняно із компаратором становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн за один додатково набутий QALY. Заявник зазначає, що розрахований показник ICER/QALY, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), тому такі витрати є неефективними.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁸.

Варто також зазначити, що заявником було змодельовано додатковий сценарій фармакоекономічного аналізу з використанням соціальної перспективи. При врахуванні непрямих витрат, розрахованих за методом “Human Capital”, сукупні витрати на застосування інтервенції (██████████ грн) залишаються більшими за сукупні витрати на застосування компаратора (██████████ грн) протягом 88-річного часового горизонту. Використання додаткового сценарію призведе до того, що значення ICER становитиме ██████████ грн/LYG та ██████████ грн/QALY, тобто незначно зменшиться та не призведе до зміни статусу технології з позиції ефективності витрат.

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

Відповідно до припущень заявника, зниження річної частоти кровотеч при застосуванні еміцизумабу змінює тяжкість захворювання з тяжкої до

³⁸<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

легкої/середньої тяжкості, тоді як пацієнти, що отримують лікування “на вимогу” залишаються у тяжкому стані. Таким чином з’являється різниця в очікуваних роках життя між пацієнтами, що отримували профілактику та лікування “на вимогу”. З огляду на використане припущення заявником було враховано, що стандартизований коефіцієнт смертності (SMR) складає 2,69 для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії (для групи лікування “на вимогу”) та 1,19 для пацієнтів з легкою/помірною гемофілією (для групи профілактики еміцизумабом).

Проте, відповідно до даних НДСЛ “Охматдит” та державної установи “Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України”, наданих на запит уповноваженого органу, в реальній клінічній практиці профілактичне лікування не впливає на зміну тяжкості гемофілії, але суттєво впливає на якість життя пацієнтів. Таким чином, якщо тяжкість гемофілії та ймовірність смерті не залежить від режиму застосування лікарських засобів, стандартизований коефіцієнт смертності (SMR) складатиме 2,69 для обох груп лікування. У такому разі, інкрементальний показник ефективності витрат зросте і становитиме ██████████ грн/QALY.

У той же час, відповідно до міжнародних джерел ускладнення при Гемофілії А та смерть, внаслідок хвороби, розвиваються, насамперед, в результаті крововиливів.^{39,40,41} Тобто зменшення частоти кровотеч при застосуванні профілактики еміцизумабом порівняно із лікуванням “на вимогу” має вплив на смертність, проте уповноваженим органом не було знайдено альтернативних джерел щодо кількісного взаємозв’язку між частотою кровотеч та підвищеним ризиком смертності, а саме - стандартизованого коефіцієнту смертності для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII, які отримують профілактику еміцизумабом. Тому, ймовірно, значення стандартизованого коефіцієнту смертності для тяжкої гемофілії зі зменшеною частотою кровотеч на фоні профілактики еміцизумабом може знаходитись в межах від 1,19 (легка/помірна гемофілія) та 2,69 (тяжка гемофілія), а значення ICER - в межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY.

Таким чином, відповідно до моделі заявника, витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали граничних значень ICER в Україні, проте існує невизначеність щодо впливу зменшення частоти кровотеч на рівень смертності пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII.

³⁹Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: Haemophilia. 2021 Jul;27(4):699. doi: 10.1111/hae.14308. PMID: 32744769.

⁴⁰Jardim LL, van der Bom JG, Caram-Deelder C, Gouw SC, Leal Cherchiglia M, Meireles Rezende S. Mortality of patients with haemophilia in Brazil: First report. Haemophilia. 2019 May;25(3):e146-e152. doi: 10.1111/hae.13730. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30875453.

⁴¹Zwagemaker AF, Gouw SC, Jansen JS, Vuong C, Coppens M, Hu Q, Feng X, Kim SK, Van der Bom JG, Fijnvandraat K. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2021 Dec 30;138(26):2853-2873. doi: 10.1182/blood.2021011849. PMID: 34411236.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до основного сценарію наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу еміцизумабу для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом порівняно з застосуванням FVIII у режимі “на вимогу” можливе, якщо ціна на еміцизумаб буде знижена не менше ніж на [REDACTED] % від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за 1 мг для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) та [REDACTED] % до рівня [REDACTED] грн за 1 мг для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету еміцизумабу порівняно із застосування FVIII у режимі “на вимогу” на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування, становитиме 208 пацієнтів на перший рік аналізу, 214 пацієнтів на другий рік, 219 пацієнтів на третій рік, 223 пацієнти на четвертий рік та 227 пацієнтів на п'ятий рік аналізу.

Обмеженнями проведеного аналізу заявник зазначає те, що:

- регресійний аналіз не враховував міграційні процеси в Україні у 2022-2025 років;

- для прогнозування кількості пацієнтів після першого року лікування, було застосовано змодельовані показники смертності для населення України, проте у реальній практиці динаміка перебігу захворювання може відрізнятись;

- аналіз впливу на бюджет включає лише прямі витрати протягом короткого горизонту тривалістю 5 років, проте з позиції держави як платника, для цілісного розуміння перерозподілу фінансових потоків внаслідок впровадження заявленої технології, варто враховувати вплив тягаря хвороби;

- у зв'язку зі значною віковою варіацією пацієнтів та, відповідно, істотними коливаннями маси тіла, для розрахунків було прийнято середнє значення маси тіла, проте у реальній практиці ці дані можуть відрізнятись;

- аналіз впливу на бюджет не враховує ефект артропластики з огляду на середній вік пацієнтів. Водночас такий підхід вважається консервативним, оскільки артропластика застосовується лише в групі, що отримувала FVIII у режимі “на вимогу”.

Результати аналізу впливу на показники бюджету еміцизумабу порівняно із застосування FVIII у режимі “на вимогу”, наведено у таблиці 2.

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, 12.12.2025

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету еміцизумабу порівняно із застосування FVIII у режимі “на вимогу” для лікування пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Цільова популяція пацієнтів, осіб	208	214	219	223	227
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують FVIII у режимі “на вимогу”	208	214	219	223	227
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати профілактику еміцизумабом	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують FVIII у режимі “на вимогу”	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати профілактику еміцизумабом	208	214	219	223	227
Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без					

еміцизумабу, грн					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з еміцизумабом, грн					
- з них витрати на еміцизумаб, грн					
Вплив на бюджет, грн					

За результатами аналізу впливу на бюджет, додаткові витрати на еміцизумаб при застосуванні нового сценарію, тобто при повному переході на заявлений лікарський засіб з першого року аналізу будуть знаходитись в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

Порівнюючи отримані витрати на еміцизумаб за новим сценарієм зі шкалою оцінки впливу на бюджет, заявником було визначено, що застосування еміцизумабу для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А без утворення інгібіторів до фактора VIII, які мають утруднений венозний доступ, матиме великий вплив на бюджет протягом усього періоду аналізу.

Варто зазначити, що відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, витрати на еміцизумаб перевищуватимуть поріг фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року аналізу.

З метою дослідження чутливості результатів аналізу впливу на бюджет, для низки параметрів заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості. З урахуванням зміни на $\pm 10\%$, до аналізу було включено витрати на лікарські засоби, всі інші категорії витрат, показники ефективності, показники корисності та розмір цільової популяції. На основі проведеного аналізу заявником було визначено, що ключовими параметрами, які значно впливають на результати, є ціна еміцизумабу, розмір популяції, середній вік пацієнтів та ціна FVIII. Додаткові витрати у перший рік моделювання коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.

Таким чином, коливання вищевказаних параметрів у межах визначених діапазонів не змінюють висновку щодо аналізу впливу на бюджет. Таким чином, результати аналізу чутливості підтверджують обґрунтованість висновків та демонструють стійкість результатів до потенційної невизначеності ключових параметрів.

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, невизначеність щодо

стандартизованого коефіцієнту смертності для пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII, які отримують профілактику еміцизумабом, що має вплив на результат аналізу ефективності витрат, також має вплив на значення рівня додаткових витрат при застосуванні еміцизумабу.

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

У досьє результати щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності профілактики еміцизумабом у пацієнтів старше 12 років із тяжкою гемофілією А без інгібіторів до фактора VIII та з утрудненим венозним доступом, представлено порівняно з лікуванням фактором VIII у режимі “на вимогу”. Вибір компаратора є коректним з перспективи системи охорони здоров’я як державного платника.

Наявність клінічних переваг профілактики еміцизумабом порівняно з терапією FVIII “на вимогу” встановлено за результатами рандомізованого клінічного дослідження HAVEN 3 (Mahlangu J. et al., 2018).

За результатами дослідження встановлено суттєве зниження річної частоти лікованих кровотеч (ABR) при обох режимах профілактики еміцизумабом. При дозуванні 1,5 мг/кг 1 раз на тиждень ABR становила 1,5 (95% CI 0,9-2,5) та при дозуванні 3 мг/кг кожні два тижні 1,3 (95% CI 0,7-2,3), порівняно лікування FVIII “на вимогу”, у якій ABR становила 38,2 (95% CI 22,9-63,8). Жодної пролікованої кровотечі не було зафіксовано у 56% та 60% пацієнтів, які отримували еміцизумаб відповідно в режимах 1,5 мг/кг щотижня та 3 мг/кг кожні два тижні, тоді як у групі лікування FVIII “на вимогу” кровотечі спостерігалися у всіх учасників.

Профіль безпеки еміцизумабу за результатами дослідження HAVEN 3 характеризується переважанням побічних явищ легкого та помірного ступеня, при відсутності зареєстрованих випадків смерті, тромботичної мікроангіопатії чи тромботичних ускладнень, а також серйозних побічних явищ, пов’язаних із лікуванням. Підвищена частота будь-яких побічних явищ у групах еміцизумабу порівняно з FVIII “на вимогу” є очікуваною з огляду на триваліший період застосування профілактичного лікування.

Надані у досьє дані загалом є коректними та підтверджують клінічну перевагу профілактичного застосування еміцизумабу порівняно з лікуванням FVIII “на вимогу” у пацієнтів із тяжкою гемофілією А без інгібіторів до FVIII та утрудненим венозним доступом.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування еміцизумабу є більш витратним та більш ефективним порівняно із застосуванням FVIII (туроктокогу альфа) у режимі “на вимогу”, що є коректним. Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для

заявленого лікарського засобу порівняно із компаратором становить [REDACTED] грн/LYG та [REDACTED] грн/QALY, що відповідає неефективним витратам.

Аналіз впливу на бюджет лікарського засобу еміцизумаб показав, що повний перехід на застосування заявленого лікарського засобу призведе до додаткових витрат у розмірі від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування. Щорічний вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні для пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, і перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування.

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 медичної технології для лікарського засобу еміцизумаб (станом на 12.12.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу ГЕМЛІБРА – розчин для ін'єкцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг); по 0,4 мл (12 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці; розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл; по 0,4 мл (60 мг); по 0,7 мл (105 мг); по 1 мл (150 мг) у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці; РП UA/16914/01/01, UA/16914/01/02. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 29.01.2024 за показанням для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, щодо можливості включення до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямком «Лікарські засоби для забезпечення дітей, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда» та «Лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда» в тому числі шляхом

укладення договорів керованого доступу згідно з Порядком укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 р. № 61.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності еміцизумабу для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати вивчення інформації щодо порівняльної клінічної ефективності (результативність)

Під час проведення рандомізованого, багатоцентрового, контрольованого, відкритого дослідження III фази HAVEN 3 (Mahlangu J. et al., 2018) проведена оцінка (окрім іншого) двох схем профілактики еміцизумабом (1,5 мг/кг на тиждень та 3 мг/кг на 2 тижні). Клінічне дослідження HAVEN 3 продемонструвало статистично й клінічно значуще зниження частоти кровотеч при застосуванні профілактики еміцизумабом порівняно з лікуванням “на вимогу” FVIII. Значуще зниження спостерігалось для всіх типів кровотеч, включно з пролікованими кровотечами, суглобовими епізодами, кровотечами в суглоби-мішені та загальною частотою кровотеч.

Річна частота лікованих кровотеч (первинна кінцева точка) становила: 1,5 (95% CI: 0,9-2,5) у групі А (1,5 мг/кг 1 раз на тиждень); 1,3 (95% CI: 0,7-2,3) у групі В (3 мг/кг кожні 2 тижні); 38,2 (95% CI: 22,9-63,8) у контрольній групі С (лікування FVIII “на вимогу”). Ці результати відповідають зниженню річної частоти лікованих кровотеч на 96% у групі А порівняно з групою С (відношення ABR 0,04; $p < 0,001$), та на 97% у групі В порівняно з групою С (відношення ABR 0,03; $p < 0,0001$). У 56% учасників групи А та у 60% учасників групи В не було зареєстровано кровотеч, тоді як у контрольній групі С кровотечі мали всі учасники. Для всіх вторинних кінцевих точок, пов’язаних із кровотечами (усі кровотечі, проліковані суглобові кровотечі, ліковані спонтанні кровотечі, ліковані кровотечі в суглоби-мішені), частота була нижчою при будь-якій схемі застосування еміцизумабу порівняно з відсутністю профілактики.

Після профілактичного лікування еміцизумабом (групи А і В) частка пацієнтів з ураженням суглобів-мішеней зменшилася до 4,2%. Серед пацієнтів, які раніше отримували профілактичне лікування FVIII, 41,3% мали суглоби-мішені. Після переходу на профілактику еміцизумабом ця частка зменшилася до 3,2%.

Безпечність

Дослідження HAVEN 3 (Mahlangu J. et al., 2018) характеризується переважанням побічних явищ легкого та помірного ступеня, при відсутності зареєстрованих випадків смерті, тромботичної мікроангіопатії чи тромботичних ускладнень, а також серйозних побічних явищ, пов'язаних із лікуванням. За період спостереження (медіана становила 29,3 тижні) зареєстровано 543 побічні явища у 127 із 150 пацієнтів, які отримували еміцизумаб. Більшість пацієнтів (84,7%) мали щонайменше одне побічне явище (найпоширенішим побічним явищем була реакція у місці введення, яку зафіксовано у 25% учасників). До частих несприятливих подій також належали інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, артралгія, головний біль та симптоми, подібні до грипу. Лише один пацієнт припинив лікування через декілька побічних явищ легкого та помірного ступеня, які дослідник вважав пов'язаними із застосуванням еміцизумабу. Не зареєстровано жодного випадку смерті, тромботичної мікроангіопатії чи тромботичних ускладнень. Було повідомлено про 14 серйозних побічних явищ, проте жодне з них не було пов'язане з лікуванням.

Підвищена частота будь-яких побічних явищ у групах еміцизумабу порівняно з FVIII “на вимогу” є очікуваною з огляду на триваліший період застосування профілактичного лікування.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет

Застосування еміцизумабу забезпечує додаткові 1,78 LYG та 6,65 QALY для пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, враховуючи дисконтування.

Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: [REDACTED] грн/LYG [REDACTED] грн/QALY. Розрахований показник ICER/QALY, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), тому такі витрати є неефективними.

За результатами фармакоекономічного моделювання, застосування еміцизумабу надає змогу отримати додаткові роки життя та додаткові роки життя скориговані на якість, але є більш витратною технологією у порівнянні із застосуванням FVIII (туроктокогу альфа) у режимі “на вимогу”.

За результатами аналізу впливу на бюджет повний перехід на застосування еміцизумабу з першого року може призвести до додаткових витрат у розмірі від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, витрати на еміцизумаб будуть перевищувати поріг фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року аналізу.

Якість доказових даних

Для оцінки якості даних дослідження HAVEN 3 (Mahlangu J. et al., 2018) було застосовано інструмент RoB2: дослідження демонструє низький ризик упередженості за більшістю доменів. За листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи уповноваженим органом встановлено прийнятну методологічну якість.

За результатами оцінки методологічної якості метааналізу Reyes A. et al., 2019 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи з використанням інструменту AMSTAR 2 уповноваженим органом встановлено критично низьку методологічну якість.

Організаційні критерії

Гемофілія входить до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216, а також входить до національного Переліку пріоритетних захворювань в Україні. Пріоритетність лікування зазначеного стану також підтверджується постановою КМУ від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них» зі змінами та доповненнями, в якій передбачено напрям закупівель «Лікарські засоби для забезпечення дітей та дорослих, хворих на гемофілію типів А або В чи хворобу Віллебранда». 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».

Лікарський засіб еміцизумаб включений до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines) та до 10 випуску Базового переліку основних лікарських засобів для дітей ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines for Children).

Відповідно до звіту 25-го Комітету експертів ВООЗ з відбору та використання основних лікарських засобів, Комітет експертів рекомендував включення еміцизумабу до вищезазначених переліків за показанням профілактичне лікування гемофілії А з інгібіторами до фактора VIII та без них.

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

Станом на 2025 рік в Україні зареєстровано 649 пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А без інгібіторів до фактору VIII. За результатами проведених заявником розрахунків, кількість пацієнтів старше 12 років з гемофілією А без інгібіторів до фактора VIII та з утрудненим венозним доступом, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, буде становити від 208 осіб у 2025 році з прогнозованим зростанням до 227 осіб у 2029.

Водночас відсутні дані щодо кількості пацієнтів, які мають утруднений венозний доступ (при цьому за даними фахівців НДСЛ “Охматдит”, труднощі з венозним доступом спостерігаються приблизно у 36,7 % пацієнтів із гемофілією).

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гемофілія А» (Наказ МОЗ України від 26 березня 2025 року № 537), розробленим із урахуванням рекомендацій WFH, профілактична терапія є стандартом лікування пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А (при відсутності повноцінного профілактичного лікування з моменту виявлення діагнозу пацієнти тяжко інвалідизуються ще до 18-ти років). Порівняно з лікуванням FVIII «на вимогу», профілактичне застосування еміцизумабу дозволяє уникнути ризиків, пов'язаних із регулярним внутрішньовенним введенням, зокрема тромботичних подій, інфікування, психологічного та фізичного навантаження, пов'язаного зі складним венозним доступом, а також знижує потребу у встановленні центрального венозного катетера.

Для пацієнтів із тяжким фенотипом гемофілії А та утрудненим венозним доступом, оптимальною стратегією профілактики є застосування лікарських засобів із підшкірним шляхом введення або встановлення постійного центрального венозного катетера (ПЦВК). Такий підхід спрямований на попередження гемартрозів, інших спонтанних та проривних кровотеч, збереження здоров'я опорно-рухового апарату та покращення якості життя.

Для пацієнтів із утрудненим венозним доступом (для яких регулярна внутрішньовенна профілактика є ускладненою або неможливою) підшкірне введення еміцизумабу фактично є єдиною опцією, що вирішує питання збереження якості життя пацієнта і запобігання або зниження інвалідизації в майбутньому.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 04.12.2025 р., було надано наступні рекомендації:

Враховуючи результати оцінки клінічної ефективності, безпеки, які базуються на доказових даних, епідеміологічні дані щодо поширеності тяжкої форми гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII (у пацієнтів старше 12 років з утрудненим венозним доступом) рекомендовано включити лікарський засіб еміцизумаб (ТН ГЕМЛІБРА®) для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом до переліків лікарських засобів рекомендованих щодо укладення договорів керованого доступу.

Включити належну інформацію щодо лікарського засобу еміцизумаб (ТН ГЕМЛІБРА®) до Державного формуляра лікарських засобів.

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів старше 12 років з тяжкою формою гемофілії А без наявності інгібіторів до фактора VIII та утрудненим венозним доступом, 12.12.2025

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.