

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
фарицимаб

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, рівня доданої клінічної користі, ефективності витрат та 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: 28.07.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 28.07.2026 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

ВАБІСМО®, розчин для ін'єкцій, 120 мг/мл; по 0,24 мл (28,8 мг) у флаконі; разова доза 0,05 мл (6 мг), по 1 флакону у комплекті з голкою з фільтром, упакованою в блістер у картонній коробці;

РП UA/20151/01/01 термін дії з 25.08.2023 по 25.08.2028

Виробник: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд; місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Вурмісвег, 4303 Кайсераутст, Швейцарія;

Заявник: ТОВ "Рош Україна";

2) торговельна назва лікарського засобу: ВАБІСМО®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: фарицимаб/faricimab

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

діюча речовина: faricimab, 1 флакон містить 28,8 мг фарицимабу в 0,24 мл розчину, що відповідає концентрації 120 мг/мл;

допоміжні речовини: L-гістидин, кислота оцтова 30 %, L-метіонін, натрію хлорид, D-сахароза, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

розчин для ін'єкцій, 120 мг/мл; по 0,24 мл (28,8 мг) у флаконі; разова доза 0,05 мл (6 мг), по 1 флакону у комплекті з голкою з фільтром, упакованою в блістер у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лише для інтравітреальної ін'єкції. Препарат ВАБІСМО® повинен вводити кваліфікований лікар, який має досвід виконання інтравітреальних ін'єкцій.

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Препарат з одного флакона слід використовувати лише для лікування одного ока. Однодозовий скляний флакон з препаратом ВАБІСМО® містить 28,8 мг фарицимабу у 0,24 мл розчину. Це забезпечує необхідну кількість розчину для ін'єкції 0,05 мл, що містить 6 мг фарицимабу як однократну дозу.

Інформація щодо схеми застосування лікарського засобу ВАБІСМО® (фарицимаб) наведена в таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування ВАБІСМО® (фарицимаб)

Схема застосування	Фарицимаб
Спосіб введення	Лише для інтравітреальної ін'єкції
Доза	Рекомендована доза препарату Вабісмо становить 6 мг (0,05 мл) шляхом інтравітреальної ін'єкції.
Частота дозування	Інтравітреальні ін'єкції проводяться кожні 4 тижні (приблизно кожні 28 ± 7 днів або один раз на місяць) для перших 4 введень. Надалі графік лікування можна індивідуалізувати за допомогою режиму лікування з подовженням інтервалів між введеннями препарату. На основі оцінки лікарем товщини центрального підполя (англ. Central Subfield Thickness, CST) та/або гостроти зору окремого пацієнта інтервал між введеннями можна подовжити максимум до кожних 16 тижнів (4 міс). Інтервал між введеннями необхідно відповідним чином зменшити у разі погіршення CST та/або гостроти зору. Моніторинг між візитами введення препарату слід планувати залежно від стану пацієнта та на розсуд лікаря, однак немає вимоги щомісячного моніторингу між ін'єкціями.
Середня тривалість курсу лікування	Для довгострокового лікування

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

ВАБІСМО® – концентрат для розчину для інфузій 25 мг/мл, по 4 мл концентрату у флаконі; по 1 флакону з препаратом в картонній коробці.

РП UA/16209/01/01 термін дії з 02.07.2022 по 02.07.2027.

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

Фарицимаб є гуманізованим біспецифічним антитілом IgG1, що діє через пригнічення двох окремих шляхів передачі сигналу за рахунок нейтралізації як Ang-2 (ангіопоедин-2), так і фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A). Ang-2 спричиняє васкулярну нестабільність шляхом стимуляції дестабілізації ендотелію, втрати періцитів і патологічного ангіогенезу, потенціюючи таким чином випотівання рідини через судини і запалення. Ang-2 також сенсibiliзує кровоносні судини до дії VEGF-A, що призводить до подальшої васкулярної дестабілізації. Ang-2 і VEGF-A синергічно збільшують проникність судин і стимулюють неоваскуляризацію. Шляхом подвійного пригнічення Ang-2 і VEGF-A фарицимаб зменшує проникність судин і запалення, інгібує патологічний ангіогенез і відновлює васкулярну стабільність.

Фармакотерапевтична група: засоби, що діють на органи чуття. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Засоби при судинних очних захворюваннях. Антинеоваскуляризаційні засоби. Фарицимаб. Код АТХ S01L A09.

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

Лікування діабетичного макулярного набряку (ДМН).

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

Лікування неоваскулярної (ексудативної) вікової макулярної дегенерації (нВМД);

Лікування діабетичного макулярного набряку (ДМН);

Лікування макулярного набряку, спричиненого оклюзією вени сітківки (оклюзія гілки вени сітківки (ОГВС) та оклюзія центральної вени сітківки (ОЦВС)).

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:

Заявником було зазначено, що діабетичний макулярний набряк (далі – ДМН) виникає як ускладнення цукрового діабету (далі – ЦД), що може призводити до незворотної втрати зору. ЦД є одним із ключових хронічних неінфекційних захворювань в Україні з високим ступенем поширеності і значним навантаженням на систему охорони здоров'я. Втрата зору через ДМН значно обмежує повсякденну активність, підвищує ризик інвалідизації, знижує працездатність, погіршує якість життя пацієнтів і створює суттєвий тягар для системи охорони здоров'я та соціального забезпечення.

При цьому, ЦД належать до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки, затверджених наказом МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832².

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – ОМТ) зазначає, що затверджено оновлений наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30 грудня 2025 року № 1976 “Пріоритетні напрями розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки³”, відповідно до якого першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема ЦД 2 типу, залишається одним із пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я.

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):

ДМН є одним із найчастіших та найтяжчих ускладнень діабетичної ретинопатії (далі – ДР) – мікросудинного ураження капілярів сітківки, що

² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

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

розвивається внаслідок ЦД. ДМН – це одна з провідних причин зниження центрального зору у пацієнтів із ЦД, яка може виникати як на тлі непроліферативної, так і проліферативної ДР.

Сьогодні ДМН є найчастішою причиною втрати зору в пацієнтів із ЦД, частота якого зростає зі збільшенням тривалості ЦД. Статистичні дані свідчать, що ДМН, який залучає фовеальний центр, уражує майже 40% хворих на ЦД протягом 30 років після початку захворювання. Крім того, відомо, що у пацієнтів з ЦД 1-го типу відмічають вищий ризик розвитку ДМН. За даними Міжнародної федерації діабету (англ. International Diabetes Federation), у світі налічується понад 530 мільйонів дорослих із ЦД, і близько 93 мільйонів з них мають діабетичну ретинопатію⁴. Приблизно 21 мільйон людей страждає саме на ДМН, який залучає фовеальний центр, що становить 5–7 % усіх хворих на діабет. В Україні офіційна статистика є обмеженою, але дослідження засвідчують, що в пацієнтів із непроліферативною формою ДР (NPDR) ДМН зустрічається у 44 %^{5,6} випадків.

Цільовою популяцією за даними досьє є дорослі пацієнти віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом діабетичний макулярний набряк із залученням фовеального центру.

Для розрахунку потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником застосовано поетапний підхід на основі показника поширеності ЦД в Україні з послідовним застосуванням епідеміологічних показників для визначення цільової популяції.

Заявник зазначає, що в Україні відсутні державні реєстри пацієнтів з ЦД та ДМН. За даними Національної служби здоров'я України (далі – НСЗУ), станом на листопад 2025 року в електронній системі охорони здоров'я (далі – ЕСОЗ) зареєстровано 1 320 723 пацієнтів із ЦД⁷. За даними вітчизняних джерел, чисельність хворих на ЦД в Україні щорічно зростає приблизно на 5–7%⁸. З урахуванням цього показника заявником було розроблено прогноз кількості пацієнтів із ЦД на 2026–2030 роки.

Для визначення поширеності ДМН серед пацієнтів з ЦД заявником проаналізовано низку джерел інформації. За результатами аналізу встановлено, що частота розвитку ДМН коливається в діапазоні від 3,8% до 7,0%^{9,10,11}. Для подальших розрахунків заявником прийнято середній показник поширеності ДМН серед пацієнтів з ЦД – 5,54%.

Серед пацієнтів з ДМН найвищий ризик втрати зору мають ті, у кого патологічний процес поширюється на фовеальну зону. На підставі метааналізу, що включає результати спостереження за пацієнтами в 5 офтальмологічних центрах США, Сінгапуру та Італії, заявником визначено середню частку таких пацієнтів – 48,52%¹² від загальної когорти з ДМН.

⁴ <https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/ukraine/>

⁵ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12595766/>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36265076/>

⁷ <https://surl.lt/qlpyky>

⁸ https://komzdrav.rada.gov.ua/news/main_news/73900.html

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093404/>

¹⁰ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4576994/>

¹¹ <https://www.ajmc.com/view/overview-of-diabetic-macular-edema>

¹² <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468653025001733?via%3Dihub>

Враховуючи генералізований характер діабетичного ураження судин сітківки, заявником застосовано поправку на ймовірність одночасного залучення обох очей у одного пацієнта. Частка пацієнтів з двобічним ураженням складає приблизно 46,5%¹³. Таким чином, заявник зазначає, що потреба таких пацієнтів у лікуванні заявленим лікарським засобом фактично подвоюється.

Отже, за оцінкою заявника, кількість пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру, які потенційно потребуватимуть застосування фарицимабу, становитиме від 37 631 у 2026 році, 39 889 у 2027 році, 42 282 у 2028 році, 44 819 у 2029 році та до 47 509 осіб у 2030 році. Також при проведенні аналізу впливу на бюджет заявником була врахована частка пацієнтів з двобічним ураженням очей (46,5%).

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

Для розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, заявником послідовно застосовано показник кількості зареєстрованих в ЕСОЗ пацієнтів з ЦД, показник поширеності ДМН серед пацієнтів з ЦД, частку пацієнтів із залученням фовеального центру та поправку на ймовірність двобічного ураження.

Уповноважений орган зазначає, що використання заявником даних НСЗУ щодо кількості зареєстрованих в ЕСОЗ пацієнтів із ЦД як вихідного показника для розрахунку цільової популяції відповідає рекомендаціям Настанови, оскільки враховує дані надійного джерела, а тому є прийнятним та обґрунтованим.

Щодо частки пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру (48,52%) уповноважений орган зазначає, що заявник посилається на публікацію Tien-En Tan et al., 2025, в якій представлено дослідження, метою якого була розробка та валідація алгоритмів штучного інтелекту для автоматичного виявлення ДМН із залученням фовеального центру за зображеннями очного дна та оптичної когерентної томографії. Даний відсоток (48,52%) було розраховано заявником як середнє значення часток пацієнтів із залученням фовеального центру, наведених окремо для п'яти клінічних центрів у трьох країнах (США, Сінгапур та Італія).

Уповноваженим органом було проведено додатковий пошук джерел щодо частки пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру. За результатами пошуку виявлено дані провідної аналітичної компанії GlobalData¹⁴, що включають аналіз випадків ДМН при діабеті серед таких країн, як США, Франція, Німеччина, Італія, Іспанія, Велика Британія та Японія. За оцінками GlobalData у 2024 році близько 81% пацієнтів із ДМН мають залучення фовеального центру. Також, з метою аналізу частки пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру в Україні, уповноважений орган звернувся до спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я. Фахівцями Київської міської клінічної лікарні № 3 було зазначено, що частка пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру становить від 60-

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346/chapter/3-The-companys-submission>

¹⁴ <https://www.globaldata.com/media/pharma/diagnosed-prevalent-cases-of-diabetic-macular-edema-dme-across-7mm-to-reach-3-46-million-in-2034-forecasts-globaldata/>

70%. Тому, враховуючи наявність альтернативних даних, отриманих на основі аналізу більшої кількості пацієнтів та ширшого географічного охоплення (GlobalData), а також оцінки вітчизняних клінічних фахівців, які також свідчать про вищу частку пацієнтів із ДМН із залученням фовеального центру, застосування показника 48,52% потенційно може призводити до недооцінки розміру цільової популяції та, відповідно, потреби у заявленому лікарському засобі.

Уповноважений орган зазначає, що під час розрахунку потреби заявником також враховано частку пацієнтів із двобічним ураженням (46,5%), визначену на підставі даних звіту з оцінки медичних технологій “Афліберсепт для лікування діабетичного макулярного набряку” (Technology Appraisal Guidance TA346) Національного інституту з питань якості охорони здоров'я та медичного обслуговування (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Уповноваженим органом було проведено альтернативний пошук джерел щодо частки пацієнтів із двобічним ураженням при ДМН. За результатами пошуку встановлено, що дані літератури свідчать про вищу частоту двобічного ураження, яка за результатами окремих досліджень становить близько 50-67% пацієнтів із ДМН^{15,16}. Також за даними клінічних фахівців, а саме Київської міської клінічної лікарні № 3, частка пацієнтів з двобічним ураженням становить 40-50%. Отже, використане заявником припущення щодо частки пацієнтів із двобічним ураженням корелює з даними літератури та клінічної практики, але може бути більшим. Загалом такий підхід є прийнятним для оцінки потреби, оскільки дозволяє врахувати можливість проведення лікування у пацієнтів із двобічним ураженням очей.

Отже, враховуючи вищезазначене, розрахована заявником кількість пацієнтів залежить від припущень щодо частки пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру. Крім того, частка пацієнтів з двобічним ураженням може відрізнятися в реальній клінічній практиці від частки використаної заявником. У зв'язку з цим розрахована заявником потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною та може бути іншою в реальній клінічній практиці.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population): дорослі пацієнти європеїдної раси з ДМН із залученням фовеального центру.

Втручання (I, intervention): фарицимаб (ТН ВАБІСМО®), розчин для інтравітреальної ін'єкції, 1 флакон містить 28,8 мг фарицимабу в 0,24 мл розчину, що відповідає концентрації 120 мг/мл; разова доза – 6 мг/0,05 мл.

Компаратори (C, comparator):

1) афліберсепт (ТН АЙЛІЯ) – 1 мл містить 40 мг афліберсепту, по 0,278 мл у скляному флаконі, форма випуску – розчин для інтравітреальних ін'єкцій;

¹⁵ <https://bmjophth.bmj.com/content/5/1/e000304>

¹⁶ <https://www.nature.com/articles/s41598-023-42038-9>

2) природний перебіг захворювання (без активного лікування).

Кінцеві точки (O, outcomes): зміна найкращої скоригованої гостроти зору (англ. best corrected visual acuity, далі – BCVA) від початкового рівня, середня зміна товщини центрального підполя, частота лікування (кількість ін'єкцій та інтервали між введеннями), якість життя та безпека.

Компаратор афліберсепт було обрано заявником, а порівняння з природним перебігом захворювання (без активного лікування) було надано заявником на запит уповноваженого органу.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора афліберсепту заявником зазначено, що станом на дату підготовки досьє в Україні відсутні національні клінічні протоколи або настанови, які регламентують лікування пацієнтів із ДМН. Для визначення технологій порівняння заявником було проведено консультації з профільними клінічними експертами та аналіз реальної клінічної практики застосування лікарських засобів, що належать до класу антиваскулярних ендотеліальних факторів росту (англ. anti-vascular endothelial growth factor), далі (далі – анти-VEGF) в Україні. За даними консультацій з клінічними фахівцями та відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій щодо лікування діабетичного макулярного набряку від Європейського товариства спеціалістів з лікування патологій сітківки (англ. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists, EURETINA)¹⁷, анти-VEGF терапія є методом першої лінії лікування пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру.

Заявником також проведено аналіз госпітального та роздрібного сегментів ринку анти-VEGF лікарських засобів в Україні за даними Proxima Research за 2024 рік. За результатами аналізу встановлено, що серед анти-VEGF лікарських засобів, що закупаються закладами охорони здоров'я, афліберсепт займає найбільшу частку. Крім того, афліберсепт зареєстрований в Україні за показанням ДМН та за інформацією клінічних фахівців, є найбільш широко застосовуваним лікарським засобом першої лінії у таких пацієнтів.

При обґрунтуванні в якості компаратора природного перебігу захворювання заявником зазначено, що в Україні немає 100% покриття пацієнтів терапією анти-VEGF лікарськими засобами, в основному за рахунок недосконалої діагностики захворювання, що пов'язана з несвоєчасним зверненням пацієнта до спеціаліста. Заявником було зроблено додаткові запити до експертів, проаналізовано локальні рекомендації та аналітичні огляди та встановлено, що найбільш поширеною клінічною практикою в Україні є природний перебіг захворювання (без активного лікування). За результатами аналізу ринку та експертних консультацій у досьє зазначено, що пацієнти, які з різних причин не отримують анти-VEGF лікарські засоби, переважно перебувають під динамічним наглядом без застосування альтернативних методів активного лікування. Заявником зазначено, що природний перебіг захворювання пацієнтів з ДМН передбачає щомісячну консультацію

¹⁷ https://www.retinsight.com/media/Guideline-2_2017_Schmidt-Erfurth-et-al_Ophthalmologica-237.pdf

офтальмолога та оптичну когерентну томографію. Природний перебіг захворювання розглядався заявником як додатковий сценарій.

Таким чином, беручи до уваги клінічну практику в Україні та в світі, заявником було обрано для клінічного та фармакоекономічного аналізу дві наступні медичні технології порівняння: компаратор №1 – лікарський засіб афліберсепт; компаратор №2 – природний перебіг захворювання.

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

Уповноважений орган зазначає, що станом на дату проведення державної ОМТ в Україні наявні галузеві стандарти охорони здоров’я, зокрема Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Цукровий діабет 1 типу”, затверджений наказом МОЗ України від 26.01.2023 № 151, та Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Цукровий діабет 2 типу”, затверджений наказом МОЗ України від 24.07.2024 № 1300, відповідно до яких анти-VEGF лікарські засоби рекомендовані як терапія першої лінії пацієнтам з ДМН із залученням фовеального центру.

За результатами проведеного аналізу уповноваженим органом встановлено, що лікарський засіб афліберсепт не включений до жодного з регуляторних переліків, а саме до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 року № 333 (далі – Національний перелік)¹⁸, та 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 7 березня 2022 року № 216.

У рамках альтернативного аналізу ринку уповноваженим органом підтверджено, що афліберсепт має найбільшу частку госпітального і роздрібного сегментів ринку серед зареєстрованих в Україні анти-VEGF лікарських засобів. Проте за даними системи дослідження ринку “PharmExplorer” компанії ProximaResearch обсяг закупівель афліберсепту в госпітальному сегменті у 2024 році в Україні, у перерахунку на 13,55 ін’єкцій на одного пацієнта на рік для першого року терапії з урахуванням можливого двобічного ураження, міг забезпечити лікування не більше 117 пацієнтів або у перерахунку на 7,64 ін’єкцій на одного пацієнта для другого року терапії – 208 пацієнтів. У 2025 році, враховуючи появу закупівель фарицимабу, обсяг закупівель афліберсепту в госпітальному сегменті зменшився і міг покрити за зазначених вище умов потребу для лікування тільки 90 пацієнтів, які перебувають на першому році терапії, або 160 пацієнтів, які перебувають на другому році терапії. Тобто фактичні закупівлі є набагато меншими, ніж розрахована заявником потреба. Разом з тим афліберсепт (ТН

¹⁸Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

АЙЛІЯ) зареєстрований в Україні для лікування широкого спектра офтальмологічних захворювань, зокрема неоваскулярної вікової макулодистрофії, макулярного набряку внаслідок тромбозу вен сітківки, ДМН та міопічної хоріоїдальної неоваскуляризації. Відповідно, реальна кількість пацієнтів саме з ДМН, забезпечених афліберсептом, може бути значно меншою.

Також, додатково з метою аналізу реальної клінічної практики в Україні, уповноважений орган звернувся до спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я, та отримав відповіді від фахівців КНП "Чернігівська обласна лікарня", КНП "Київська міська клінічна лікарня №3", КНП "Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського", якими було зазначено, що пацієнтам з ДМН із залученням фовеального центру найчастіше для лікування застосовують анти-VEGF лікарські засоби, інтравітреальні кортикостероїди або лазерну коагуляцію, проте жоден з цих методів лікування не забезпечується за кошти державного бюджету. Також фахівці вказують, що пацієнти з ДМН потребують динамічного спостереження (у вибраних клінічних випадках).

Отже, за результатами проведеного аналізу встановлено, що **природний перебіг захворювання** (без активного лікування) є **основною медичною технологією порівняння** (компаратором), яка найбільшою мірою відображає поточну практику ведення пацієнтів з ДМН в Україні з перспективи держави як платника. Лікарський засіб афліберсепт не включений до Національного переліку основних лікарських засобів та не закуповується централізовано за кошти державного бюджету. Однак, враховуючи рекомендації уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, дані отримані від клінічних фахівців та наявність незначної частки закупівель в госпітальному сегменті, лікарський засіб **афліберсепт** розглянуто уповноваженим органом в якості **додаткового компаратора**.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень застосування **фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання** у дорослих пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру, заявником не було знайдено прямих порівняльних досліджень, які б відповідали сфері дослідження за принципом РІСО.

За результатами пошуку вторинних джерел інформації заявником було відібрано систематичний огляд та мережевий метааналіз, що представлений в публікації **Watkins et al., 2023**¹⁹.

Метою систематичного огляду та мережевого метааналізу, що представлений у публікації **Watkins et al., 2023**, було оцінити ефективність, тривалість дії та безпеку лікарського засобу фарицимаб в дозі 6 мг, що застосовується в схемі "лікуй та продовжуй" (англ. Treat & Extend, далі – T&E) з інтервалами до 16 тижнів

¹⁹Watkins C, Paulo T, Bührer C, Holekamp NM, Bagijn M., Comparative Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis, Published September 26, 2023, Adv The 2023 Dec;40(12):5204-5221. doi: 10.1007/s12325-023-02675-y; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37751021/>

порівняно з іншими методами лікування, що використовуються при лікуванні ДМН.

Критеріями включення досліджень у даний систематичний огляд з метааналізом були: рандомізовані контрольовані дослідження (далі – РКД) тривалістю не менше 48 тижнів або 12 місяців, а також відкриті РКД (англ. open-label) тривалістю до 24 місяців в яких оцінювалися дорослі пацієнти з ДМН. Дослідження, в яких брали участь пацієнти з діабетичною ретинопатією без ДМН або з макулярним набряком, не пов'язаним із цукровим діабетом, були виключені.

Кінцеві точки ефективності та безпеки, що оцінювались у мережевому метааналізі, включали:

- первинну – середня зміна гостроти зору за показником BCVA від вихідного рівня в літерах за шкалою дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії (англ. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS);

- вторинні – середня зміна центральної товщини підполя сітківки (англ. Central Subfield Thickness, CST) від вихідного рівня, середня кількість ін'єкцій за 12 місяців, частота очних побічних явищ та частота припинення лікування з усіх причин.

Для кожного з досліджуваних кінцевих результатів був проведений мережевий метааналіз з використанням моделі випадкових ефектів (англ. random-effects models).

Пошук літератури охоплював бази даних Embase, MEDLINE, DARE та бібліотеку Cochrane з моменту їх створення до серпня 2021 року, включаючи ручний пошук в матеріалах конференцій, реєстрах клінічних досліджень та вебсайтах агентств з ОМТ. Електронний пошук завершено 19 серпня 2021 року за такими критеріями включення: РКД тривалістю не менше 48 тижнів або 12 місяців, а також відкриті (англ. open-label) РКД тривалістю до 24 місяців у дорослих пацієнтів з ДМН. Обмежень за країною походження або мовою публікації не встановлювалось.

Загалом у даний систематичний огляд та мережевий метааналіз було включено 26 РКД за участю понад 7000 пацієнтів.

РКД, у яких вивчалася ефективність окремо заявленого лікарського засобу та компаратора, та які були включені до систематичного огляду з мережевим метааналізом (Watkins *et al.*, 2023) були:

- для фарицимабу – дослідження YOSEMITE (NCT03622580²⁰) та RHINE (NCT03622593²¹), результати яких представлено в публікації Wykoff *et al.*, 2022²²). Дані дослідження включали понад 1800 пацієнтів, які були розподілені на три групи лікування: фарицимаб в режимі T&E (з можливістю подовження до 16 тижнів, Q16W), фіксованого режиму кожні 8 тижнів (Q8W) та афліберсепту кожні 8 тижнів (Q8W);

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622580>

²¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622593>

²² Charles C Wykoff, MD, Francis Abreu, PhD, Anthony P Adamis, MD, Karen Basu, PhD *et al.*, Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials Articles Volume 399, Issue 10326p741-755, February 19, 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35085503/>

- для природного перебігу захворювання – дослідження RESOLVE (NCT00284050²³), представлене в публікації *Massin et al., 2010*²⁴), що включало 151 пацієнта: група ранібіумабу у дозі 0,3 мг (n = 51), ранібіумабу в дозі 0,5 мг (n = 51) та sham-процедури (n = 49).

Як зазначає заявник, відповідно до систематичного огляду та мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023* для ключового показника клінічної ефективності (зміна гостроти зору, BCVA) дослідження RESOLVE (публікація *Massin et al., 2010*) є єдиним дослідженням, що містить дані щодо відсутності лікування (sham-процедури) в порівнянні з анти-VEGF лікарськими засобами. Відповідно, оцінка ефекту фарицимабу порівняно з групою sham-процедури фундаментально спирається на результати контрольної групи, що представлені в дослідженні RESOLVE (публікація *Massin et al., 2010*).

Заявник провів оцінку методологічної якості відібраного систематичного огляду з метааналізом (*Watkins et al., 2023*) за інструментом для оцінки якості систематичних оглядів AMSTAR²⁵ (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) та визначив достатньо високу методологічну якість. Згідно з результатами оцінки якості, переважна більшість досліджень, включених до систематичного огляду та мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023*, характеризуються помірним або високим рівнем якості, що відповідає низькому або середньому ризику упередженості.

Разом з тим, заявником ідентифіковано низку обмежень, що впливають на надійність результатів систематичного огляду та мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023*. Зокрема, існують відмінності між дослідженнями щодо навантажувальних доз та критеріїв повторного лікування в рамках гнучких схем дозування, що є потенційним джерелом клінічної гетерогенності. Для статистичного врахування міждослідницької варіабельності застосовувалась баєсівська модель випадкових ефектів; ознак суттєвої неузгодженості прямих та непрямих доказів виявлено не було.

Відповідно до висновків заявника щодо **результатів клінічної ефективності фарицимабу в порівнянні з природним перебігом захворювання** за даними мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023*, фарицимаб у режимі T&E продемонстрував статистично значущу перевагу над групою природного перебігу (sham-процедура) через 12 місяців за обома ключовими показниками ефективності: за зміною гостроти зору BCVA показник середньої різниці (англ. mean difference, MD) становив +16,11 літери на користь фарицимабу (95% CrI: 10,2–21,68); за анатомічним показником CST зафіксовано зниження товщини сітківки на 168,97 мкм на користь фарицимабу (95% CrI: -215,31; -122,03), що суттєво перевищує клінічно значущий поріг у 50 мкм.

За результатами аналізу порівняльного профілю безпеки фарицимабу та природного перебігу захворювання (sham-процедура), що ґрунтується на даних

²³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00284050>

²⁴ Pascale Massin, Francesco Bandello, Justus G Garweg, Lutz L Hansen, Simon P et al., Hardin Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study, *Diabetes Care* 2010 Nov;33(11):2399-405. doi: 10.2337/dc10-0493; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20980427/>

²⁵ https://www.amstar.ca/Amstar_Checklist.php

мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023*, відношення шансів (Odds Ratio, OR) виникнення очних побічних явищ для фарицимабу порівняно з групою sham-процедури становить 1,46 (95% CrI: 0,53–4,18). Показник OR щодо припинення лікування з будь-яких причин становить 0,78 (95% CrI: 0,16–3,47). Оскільки 95% достовірні інтервали (англ. credible interval) для обох показників перетинають одиницю, статистично значущої різниці між фарицимабом та відсутністю активного лікування не виявлено.

Як зазначає заявник, важливо розуміти, що пацієнти з ДМН мають високий фоновий рівень ускладнень навіть без медикаментозного втручання. Дані контрольної групи sham-процедури з дослідження RESOLVE (публікація *Massin et al., 2010*) слугують для цього прикладом. Щодо наслідків самої процедури ін'єкції, заявником зазначено, що за даними дослідження RESOLVE за відсутності активного лікування, внаслідок самої лише імітації маніпуляції, очні побічні явища виникли у 57,1% пацієнтів, серед яких найчастішими були біль в оці – 20,4% та кон'юнктивальний крововилив – 14,3%, що переважно зумовлено процедурою імітації ін'єкції. Очні серйозні побічні явища зафіксовано у 2,0% пацієнтів (1 випадок відшарування сітківки). Неочні серйозні побічні явища, пов'язані з природним перебігом цукрового діабету, виникли у 16,3% пацієнтів.

Таким чином, за висновком заявника, застосування фарицимабу не створює додаткового клінічно значущого тягаря побічних явищ порівняно з природним перебігом захворювання; більшість очних побічних явищ зумовлені самою процедурою інтравітреального введення. Фарицимаб має профіль безпеки, зіставний з природним перебігом хвороби (відсутністю активного лікування).

В рамках **порівняння заявленого лікарського засобу з афліберсептом**, заявником було представлено дані щодо клінічної ефективності та безпеки за результатами двох багатоцентрових, рандомізованих, подвійно-засліплених (англ. double-masked) досліджень не меншої ефективності (англ. non-inferiority) фази III YOSEMITE (NCT03622580²⁶) та RHINE (NCT03622593²⁷), результати яких представлені в трьох публікаціях: *Eter et al., 2021*²⁸ (дизайн досліджень та обґрунтування), *Wykoff et al., 2022* (зріз даних станом на 1 рік спостереження) та *Wong et al., 2024*²⁹ (фінальний зріз даних станом на 2 рік спостереження).

Заявником було проведено оцінку методологічної якості досліджень YOSEMITE та RHINE за двома інструментами: шкалою Jadad та інструментом оцінки ризику упередженості Cochrane (RoB 2). За шкалою Jadad обидва дослідження отримали максимальний бал (5 з 5), що відповідає найвищому рівню методологічної якості, за інструментом RoB 2 – отримали оцінку низького ризику упередженості за всіма п'ятьма доменами: процес рандомізації, відхилення від

²⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622580>

²⁷ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622593>

²⁸ Eter N, Singh RP, Abreu F, Asik K, Basu K et al., YOSEMITE and RHINE: Phase 3 Randomized Clinical Trials of Faricimab for Diabetic Macular Edema: Study Design and Rationale. *Ophthalmol Sci.* 2021 Dec 30;2(1):100111. doi: 10.1016/j.xops.2021.100111, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36246184/>

²⁹ Wong TY, Haskova Z, Asik K, Bauman CR., et al, YOSEMITE and RHINE Investigators. Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology.* 2024 Jun;131(6):708-723. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.12.026, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38158159/>

запланованих втручань, відсутні дані результатів, вимірювання результатів та вибір повідомлених результатів.

У дослідженнях YOSEMITE та RHINE оцінювали ефективність фарицимабу в режимі T&E та у фіксованому режимі Q8W порівняно з афліберсептом Q8W як першої лінії лікування пацієнтів з ДМН, що залучає фовеальний центр.

Критерії включення пацієнтів у дослідження YOSEMITE та RHINE були наступними: вік ≥ 18 років, наявність ДМН, що залучає фовеальний центр, що розвинувся внаслідок ЦД 1-го або 2-го типу. Діагноз підтверджувався за наявності збільшення центральної товщини підполя сітківки (CST) ≥ 325 мкм (визначеної як середня товщина між внутрішньою пограничною мембраною та мембраною Бруха в центральній зоні діаметром 1 мм за сіткою ETDRS) та зміни показника BCVA від 25 до 73 літер за шкалою ETDRS.

Для кожного пацієнта визначалось одне досліджуване око; у разі відповідності критеріям включення обох очей, обиралось око з гіршим показником BCVA на етапі скринінгу. Пацієнти, які попередньо отримували лікування анти-VEGF лікарськими засобами могли бути включені до дослідження за умови, що останнє введення лікарського засобу відбулось не менш як за 3 місяці до першого дня дослідження, при цьому частка таких пацієнтів не могла перевищувати 25% від загальної кількості учасників.

Загальна кількість включених пацієнтів становила 1891 (YOSEMITE – 940, RHINE – 951). Пацієнти в обох дослідженнях були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 до груп фарицимабу T&E, фарицимабу Q8W та афліберсепту Q8W.

До ІТТ-популяції дослідження YOSEMITE увійшло 315 пацієнтів, рандомізованих до групи фарицимабу Q8W, 313 – до групи фарицимабу T&E та 312 – до групи афліберсепту Q8W. У дослідженні RHINE ІТТ-популяція налічувала 317 пацієнтів, рандомізованих до групи фарицимабу Q8W, 319 пацієнтів – до групи фарицимабу T&E та 315 пацієнтів – до групи афліберсепту Q8W. Частка пацієнтів, які завершили 100-тижневе лікування за протоколом становила 84% у дослідженні YOSEMITE та 87% у дослідженні RHINE.

Первинною кінцевою точкою ефективності у дослідженнях YOSEMITE та RHINE була середня зміна гостроти зору за показником BCVA від вихідного рівня через 1 рік, визначена як середнє значення за тижнями 48, 52 та 56.

Вторинні кінцеві точки даних досліджень включали оцінку багатьох результатів, однак заявником було проаналізовано результати щодо середньої зміни гостроти зору за BCVA від вихідного рівня через 2 роки (середнє значення за тижнями 92, 96 та 100); середньої зміни центральної товщини підполя сітківки (CST) від вихідного рівня через 2 роки та її динаміки з часом; зміни загального композитного бала опитувальника зорових функцій Національного інституту ока (NEI VFQ-25) від вихідного рівня на 52-му та 100-му тижнях; частоти та тяжкості очних і неочних побічних явищ до завершення дослідження.

Відповідно до результатів досліджень YOSEMITE та RHINE медіанна кількість ін'єкцій фарицимабу відрізнялася залежно від режиму дозування. За 1-й рік лікування (до 56-го тижня) у групі T&E медіана становила 8 ін'єкцій (у YOSEMITE – $8,4 \pm 2,45$ ін'єкції, у RHINE – $8,7 \pm 2,50$ ін'єкції) і аналогічно 10

ін'єкцій отримували пацієнти групи афліберсепту кожні 8 тижнів (YOSEMITE – $9,2 \pm 1,47$; RHINE – $9,3 \pm 1,36$). Протягом 2-го року лікування (60-96 тижень) пацієнти групи фарицимабу в режимі T&E отримали в середньому $3,5 \pm 1,76$ ін'єкції у дослідженні YOSEMITE та $3,6 \pm 1,98$ ін'єкції у дослідженні RHINE. Для порівняння, пацієнти груп фарицимабу Q8W отримали в середньому $4,7 \pm 0,74$ та $4,7 \pm 0,82$ ін'єкції, а груп афліберсепту Q8W – $4,5 \pm 0,92$ та $4,5 \pm 0,99$ ін'єкції відповідно.

Щодо результатів порівняльної клінічної ефективності фарицимабу та афліберсепту за даними досліджень YOSEMITE та RHINE за 1-й рік лікування, що представлені у публікації Wykoff et al., 2022, у досьє зазначено, що обидва дослідження досягли первинної кінцевої точки, продемонструвавши не меншу ефективність фарицимабу 6 мг як у режимі Q8W, так і в режимі T&E (до Q16W) порівняно з афліберсептом 2 мг Q8W.

Покращення гостроти зору було швидким та стійким у всіх групах лікування. Результати щодо первинної кінцевої точки за даними досліджень YOSEMITE та RHINE представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати щодо первинної кінцевої точки за даними досліджень YOSEMITE та RHINE (публікація Wykoff et al., 2022)

Показник	YOSEMITE	RHINE
Фарицимаб Q8W, зміна BCVA від вихідного рівня, літери ETDRS	10,7 (97,52% CI: 9,4–12,0)	11,8 (97,52% CI: 10,6–13,0)
Фарицимаб T&E, зміна BCVA від вихідного рівня, літери ETDRS	11,6 (97,52% CI: 10,3–12,9)	10,8 (97,52% CI: 9,6–11,9)
Афліберсепт Q8W, зміна BCVA від вихідного рівня, літери ETDRS	10,9 (97,52% CI: 9,6–12,2)	10,3 (97,52% CI: 9,1–11,4)
Різниця між фарицимабом Q8W та афліберсептом, літери ETDRS	–0,2 (97,52% CI: від –2,0 до 1,6)	1,5 (97,52% CI: від –0,1 до 3,2)
Різниця між фарицимабом T&E та афліберсептом, літери ETDRS	0,7 (97,52% CI: від –1,1 до 2,5)	0,5 (97,52% CI: від –1,1 до 2,1)

За анатомічним показником зменшення товщини підполя сітківки (CST) було стабільно більшим у групах фарицимабу порівняно з афліберсептом. У дослідженні YOSEMITE середнє зменшення CST становило –206,6 мкм (фарицимаб Q8W) та –196,5 мкм (фарицимаб T&E) проти –170,3 мкм (афліберсепт Q8W). У дослідженні RHINE відповідні показники склали –195,8 мкм та –187,6 мкм проти –170,1 мкм.

Аналіз анатомічних результатів засвідчив суттєву перевагу фарицимабу над афліберсептом. Частка пацієнтів, які досягли відсутності ДМН (CST < 325 мкм) на 48-56 тижнях, була значно вищою у групах фарицимабу Q8W (YOSEMITE: 77-87%; RHINE: 85–90%) та фарицимабу T&E (YOSEMITE: 80-82%; RHINE: 83-87%)

порівняно з афліберсептом Q8W (YOSEMITE: 64-71%; RHINE: 71-77%). Аналогічна тенденція спостерігалася щодо відсутності інtrarетинальної рідини на 56-му тижні: фарицимаб Q8W (YOSEMITE: 48%; RHINE: 43%), фарицимаб T&E (YOSEMITE: 43%; RHINE: 41%) проти афліберсепту Q8W (YOSEMITE: 23%; RHINE: 28%).

За результатами досліджень YOSEMITE та RHINE фарицимаб продемонстрував тривалу ефективність лікування. До кінця першого року понад 70% пацієнтів, які отримували фарицимаб у режимі T&E, досягли інтервалу між ін'єкціями ≥ 12 тижнів. На 52-ому тижні 53% пацієнтів у дослідженні YOSEMITE та 51,0% пацієнтів у дослідженні RHINE досягли максимального інтервалу між ін'єкціями 16 тижнів, ще 21,0% та 20,0% відповідно підтримували ефективність лікування при інтервалі між ін'єкціями 12 тижнів.

Для оцінки довгострокової ефективності, довготривалості дії фарицимабу в порівнянні з афліберсептом у пацієнтів з ДМН, заявником також було представлено 2-річні результати об'єднаних даних (фінальний зріз) досліджень фази III YOSEMITE та RHINE (публікація Wong et al., 2024), які наведені у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати ефективності фарицимабу через 2 роки лікування (об'єднані дані YOSEMITE та RHINE), що представлені в публікації Wong et al., 2024)

Кінцева точка	Фарицимаб Q8W (n=632)	Фарицимаб T&E (n=632)	Афліберсепт Q8W (n=627)
Найкраща скоригована зміна гостроти зору (BCVA)			
Середня різниця vs афліберсепт Q8W, літери ETDRS, (95% CI)	+0,5 (-0,9 до +1,8)	+0,1 (-1,3 до +1,5)	–
Анатомічні показники			
Середнє зменшення CST через 2 роки, мкм, (95% CI)	–209,4 (–215,2; –203,6)	–201,0 (–206,7; –195,3)	–190,9 (–196,7; –185,0)
Частка пацієнтів без ДМН (CST <325 мкм) на тижнях 92–100, %	88–92	81–86	79–83
Частка пацієнтів без інtrarетинальної рідини на тижнях 92–100, %	57–63	44–48	36–41

Також заявником зазначено, що окрім безпосереднього погіршення гостроти зору, захворювання накладає важкий емоційний, психологічний та соціальний тягар через постійний страх прогресування сліпоты та вимушену залежність від доглядачів. ДМН безпосередньо впливає на центральний зір, що обмежує здатність пацієнта до читання, водіння автомобіля, професійної діяльності, виконання побутових завдань та підтримання соціальних контактів. Погіршення зору при ДМН асоціюється зі зниженням загальної якості життя, підвищенням ризику депресії, втратою незалежності та збільшенням витрат на сторонню допомогу.

Для кількісної оцінки цих аспектів у дослідженнях YOSEMITE та RHINE використовувався валідований опитувальник NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25), який був розроблений для вимірювання пов'язаної із зором якості життя, де загальний бал варіюється від 0 (найгірше функціонування) до 100 (найкраще функціонування). На 100-му тижні частка пацієнтів із покращенням на ≥ 4 бали за NEI VFQ-25 становила 57,0–59,4% (фарицимаб Q8W), 56,9–58,3% (фарицимаб T&E) та 54,3–55,7% (афліберсепт Q8W) у дослідженнях YOSEMITE та RHINE відповідно.

Скоригована середня зміна загального композитного бала NEI VFQ-25 від вихідного рівня на 100-му тижні представлена у таблиці 4.

Таблиця 4. Скоригована середня зміна загального композитного бала NEI VFQ-25 від вихідного рівня на 100-му тижні

Дослідження	Показник	Фарицимаб Q8W	Фарицимаб T&E	Афліберсепт Q8W
YOSEMITE	Скоригована середня зміна (бали)	+8,0	+7,4	+7,6
	Різниця vs афліберсепт Q8W (95% CI)	+0,5 (-1,6; +2,5) p >0,05	-0,2 (-2,2; +1,9) p >0,05	–
RHINE	Скоригована середня зміна (бали)	+8,8	+7,3	+6,9
	Різниця vs афліберсепт Q8W (95% CI)	+1,9 (-0,2; +4,0) p >0,05	+0,4 (-1,7; +2,5) p >0,05	–

У досьє заявником зроблено висновок, що фарицимаб в режимі Q8W та в режимі T&E до кожних 16 тижнів продемонстрував не меншу ефективність порівняно з афліберсептом Q8W в дозуванні 2 мг для лікування дорослих пацієнтів з ДМН, який залучає фовеальний центр, при цьому забезпечуючи приріст гостроти зору на другому році лікування. У групі фарицимабу в режимі T&E тривалість

терапевтичного ефекту ще більше зросла протягом другого року лікування: станом на 96-й тиждень понад 60% пацієнтів досягли інтервалу дозування кожні 16 тижнів, а приблизно 80% пацієнтів – кожні 12 тижнів або довше. Це підтверджує можливість досягнення стабільного терапевтичного результату, а саме покращення гостроти зору за меншої кількості ін'єкцій, що, як зазначає заявник, суттєво зменшує клінічне та економічне навантаження на пацієнтів і систему охорони здоров'я.

Результати аналізу профілю безпеки лікарського засобу фарицимаб в порівнянні з афліберсептом для лікування пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру, представлено у досьє також за результатами двох РКД – YOSEMITE та RHINE – з найбільш тривалим 2-річним терміном спостереження (публікація *Wong et al., 2024*). Узагальнені результати щодо профілю безпеки представлені у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати опису та узагальнення даних щодо безпеки фарицимабу та афліберсепту впродовж 2-х років спостереження (відповідно до досліджень YOSEMITE та RHINE)

Показник безпеки (до 100-го тижня)	YOSEMITE (n=937)			RHINE (n=950)		
	Фарицимаб Q8W (n=313)	Фарицимаб T&E (n=313)	Афліберсепт Q8W (n=311)	Фарицимаб Q8W (n=317)	Фарицимаб T&E (n=319)	Афліберсепт Q8W (n=314)
≥1 очне ПЯ*, n (%)	147 (47,0)	146 (46,6)	144 (46,3)	166 (52,4)	165 (51,7)	140 (44,6)
≥1 серйозне очне ПЯ*, n (%)	12 (3,8)	14 (4,5)	7 (2,3)	14 (4,4)	20 (6,3)	13 (4,1)
Внутрішньоочне запалення, n (%)	6 (1,9)	7 (2,2)	5 (1,6)	3 (0,9)	4 (1,3)	2 (0,6)
Події відповідно до критеріїв АРТС**, n (%)	23 (7,3)	22 (7,0)	18 (5,8)	11 (3,5)	8 (2,5)	14 (4,5)

Загальна кількість смертей через АРТС**, n (%)	11 (3,5)	12 (3,8)	7 (2,3)	5 (1,6)	3 (0,9)	7 (2,2)
≥1 ПЯ*, що призвело до припинення лікування, n (%)	8 (2,6)	9 (2,9)	5 (1,6)	7 (2,2)	9 (2,8)	5 (1,6)

*ПЯ – побічні явища

**АРТС – артеріальна тромбоемболічна подія

За підсумками 2-го року (до тижня 100) частота пацієнтів з очними побічними явищами залишилась порівнянною між усіма групами: у групах фарицимабу Q8W – 47,0% та 52,4%, фарицимабу T&E – 46,6% та 51,7%, афліберсепту Q8W – 46,3% та 44,6% (YOSEMITE/RHINE відповідно). Частота очних серйозних побічних явищ залишалась низькою в усіх групах: фарицимаб Q8W – 3,8% та 4,4%, фарицимаб T&E – 4,5% та 6,3%, афліберсепт Q8W – 2,3% та 4,1%.

Таким чином, за висновком заявника, фарицимаб добре переноситься, а його профіль безпеки протягом 2-річного спостереження є порівняним з афліберсептом.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних, наданих заявником у досьє щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) та зазначає наступне.

Наданий заявником систематичний огляд з мережевим метааналізом Watkins et al., 2023 є єдиним доступним джерелом доказів порівняння фарицимабу з природним перебігом захворювання, так як в результаті альтернативного пошуку уповноваженим органом не було знайдено інших релевантних джерел (прямих порівняльних досліджень чи інших вторинних джерел).

Уповноваженим органом було проаналізовано систематичний огляд та мережевий метааналіз Watkins et al., 2023 та встановлено наступне.

Даний систематичний огляд та мережевий метааналіз був виконаний за повного фінансування компанії F. Hoffmann-La Roche Ltd, його метою було оцінити порівняльну ефективність, тривалість дії та безпеку фарицимабу у дозуванні 6 мг у режимі T&E з інтервалами до 16 тижнів (Q16W) порівняно з іншими методами лікування ДМН.

Для проведення мережевого метааналізу Watkins et al., 2023 використано байєсівську модель випадкових ефектів (англ. Bayesian random-effects model). Уповноважений орган зазначає, що байєсівський підхід є методологічно прийнятним для даного мережевого метааналізу та має низку переваг порівняно з класичним підходом, зокрема зручність роботи з розгалуженими мережами порівнянь за наявності непрямих ланцюгів доказів.

Зіставлення фарицимабу із відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання) здійснювалося через послідовне поєднання в мережі

результатів досліджень за допомогою спільних вузлів: від фарицимабу через афліберсепт, від афліберсепту через лазерну терапію, від лазерної терапії через ранібізумаб до відсутності активного лікування (*sham-процедура*). Проаналізувавши структуру мережі порівнянь у метааналізі Watkins et al., 2023, уповноваженим органом було встановлено, що найбільш впливовими дослідженнями в рамках порівняння між заявленою інтервенцією та відсутністю активного лікування є дослідження YOSEMITE та RHINE, а також дослідження RESOLVE (публікація Massin et al., 2010), яке є єдиним дослідженням, що містить дані щодо *sham-процедури*.

Уповноваженим органом було проведено аналіз зазначених досліджень та встановлено, що між дослідженнями RESOLVE (Massin et al., 2010) та YOSEMITE/RHINE існують певні відмінності, які є важливими для оцінки транзитивності мережі. Усі три дослідження RESOLVE, YOSEMITE та RHINE – мають подібний дизайн: вони є рандомізованими, контрольованими, багатоцентровими та подвійно-засліпленими. Однак RESOLVE належить до фази II і проводилося у 2005–2008 роках із використанням застарілої технології *time-domain OCT* (Stratus OCT), тоді як YOSEMITE та RHINE є дослідженнями фази III, виконаними у 2018–2022 роках із застосуванням сучасної спектральнодоменної оптичної когерентної томографії (SD-OCT). Оскільки методи візуалізації Stratus OCT та SD-OCT використовують різні алгоритми сегментації та вимірювання товщини сітківки (товщина центральної частини сітківки або центральна товщина підполя сітківки), показники CRT і CST не є повністю зіставними^{30,31}. У зв'язку з цим, однакові практично порогові критерії включення (CRT ≥ 300 мкм та CST ≥ 325 мкм) можуть відповідати різному ступеню анатомічної вираженості ДМН, що ускладнює порівняння базових характеристик пацієнтів між дослідженнями. Крім того, популяція RESOLVE є значно меншою (n=151) порівняно з популяцією досліджень YOSEMITE/RHINE (n=940 та 951 відповідно), а допустимий діапазон вихідного BCVA відрізняється: у RESOLVE – від 39 до 73 літер, тоді як у YOSEMITE/RHINE – від 25 до 73 літер (тобто останні включали пацієнтів із гіршим вихідним зором). Супутнє лікування пацієнтів у дослідженнях RESOLVE та YOSEMITE/RHINE було зіставним за основними групами препаратів (антидіабетичні засоби, гіпотензивні засоби), однак відзначалися певні відмінності у можливості застосування додаткових методів лікування. Зокрема, у RESOLVE допускалося проведення фокальної/регіональної лазерної коагуляції (частка таких пацієнтів у групі *sham-процедури* складала 34,7%), тоді як у YOSEMITE/RHINE лазерна терапія не була передбачена у рамках дослідження. При цьому, у дослідженнях YOSEMITE/RHINE пацієнти попередньо могли застосовувати анти-VEGF терапію (частка пацієнтів була обмежена до 25%, з обов'язковим 3-місячним періодом виведення). В той же час, відповідно до даних від клінічних фахівців в Україні частина пацієнтів вже має досвід попереднього лікування анти-VEGF препаратами, а у разі неможливості застосування анти-VEGF терапії деякі пацієнти можуть отримати лазерну фотокоагуляцію. Тобто

³⁰ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2408892/?utm>

³¹ <https://www.nature.com/articles/eye2011293?utm>

можливість застосування лазерної фотокоагуляції, що передбачена у дослідженні RESOLVE, частково відповідає поточній реальній клінічній практиці в Україні.

Таким чином, дослідження RESOLVE та YOSEMITE/RHINE включали пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру та загалом подібним вихідним рівнем гостроти зору, однак мали певні відмінності, які стосувалися анатомічних критеріїв включення, технологій вимірювання, розміру популяції та фази досліджень. Крім того, наявність лазерної терапії як додаткового втручання у RESOLVE могла вплинути на результати у групі sham-процедури у бік покращення або стабілізації стану порівняно з відсутністю будь-якого лікування. Враховуючи вищезазначене, на думку уповноваженого органу, існує невизначеність щодо виконання припущення транзитивності для непрямого порівняння фарицимабу в режимі T&E та sham-процедури, що знижує достовірність оцінки відносного ефекту фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання.

Водночас, за даними міжнародних рекомендацій (Німецьке офтальмологічне товариство, 2025; Американська академія офтальмології, 2024; Американська діабетична асоціація, 2024) загалом анти-VEGF лікарські засоби рекомендовані для лікування пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру. При цьому, в дослідженні RESOLVE, результати прямого порівняння ранібізумабу, що також належить до анти-VEGF препаратів, як і заявлена інтервенція, із застосуванням sham-процедури демонструють наявність клінічної та статистичної переваги лікарського засобу ранібізумаб через 12 місяців щодо покращення гостроту зору за оцінкою BCVA (різниця за методом найменших квадратів +11,9 літер, 95% CI: 8,1-15,7, $p < 0,0001$), а також щодо зменшення товщини центрального підполя сітківки за оцінкою CST (різниця за методом найменших квадратів -155,0 мкм; 95% CI: -195,4; -114,6, $p < 0,0001$), та є подібними до результатів порівняння фарицимабу з sham-процедурою, що були отримані при проведенні мережевого матаналізу Watkins et al., 2023.

Тому наявні результати мережевого метааналізу Watkins et al., 2023 можуть розглядатися як непрямі докази на користь ефективності фарицимабу порівняно із природним перебігом захворювання (без активного лікування).

Варто зауважити, до систематичного огляду та мережевого метааналізу Watkins et al., 2023 були включені дослідження, де була запланована оцінка результатів як через 12, так і через 24 місяці спостереження. Водночас мережевий метааналіз було побудовано на основі кінцевих точок, оцінених через 12 місяців, що забезпечувало єдиний часовий проміжок між включеними дослідженнями. На момент підготовки мережевого метааналізу 2-річні результати досліджень ефективності фарицимабу YOSEMITE та RHINE ще не були оприлюднені та відповідно не могли бути включеними до мережевого метааналізу Watkins et al., 2023, що обмежує можливість оцінити довгострокові результати порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування).

Також, за результатами оцінки методологічної якості систематичного огляду та мережевого метааналізу Watkins et al., 2023 відповідно до листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи

(Додаток 2 до Настанови) з використанням інструменту AMSTAR-2, уповноважений орган не підтверджує позицію заявника щодо “достатньо високого” рівня методологічної якості з огляду на виявлені недоліки, що детально описані нижче.

Уповноважений орган встановив, що в метааналізі Watkins et al., 2023 відсутня оцінка публікаційного упередження, зокрема з використанням порівняльно-скоригованої воронкової діаграми (англ. comparison-adjusted funnel plot), оцінка якості та ризику упередженості включених досліджень проводилась авторами відповідно до семикритеріального чек-листа посібника користувача NICE Single Technology Appraisal (STA), а не за стандартизованим інструментом RoB 2 Cochrane, який є рекомендованим інструментом для оцінки ризику упередженості. Також у даному метааналізі відсутня інформація про те, які саме джерела фінансували кожне з включених досліджень, при цьому спонсором даного метааналізу є компанія F. Hoffmann-La Roche Ltd. Також відсутній детальний перелік досліджень, що були виключені при відборі. Отже, з урахуванням зазначених недоліків уповноваженим органом встановлено низький рівень методологічної якості систематичного огляду та мережевого метааналізу Watkins et al., 2023.

За результатами мережевого метааналізу Watkins et al., 2023 фарицимаб у режимі T&E продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно із відсутністю активного лікування (група sham-процедури) через 12 місяців за обома ключовими показниками ефективності. За зміною BCVA середня різниця становила +16,11 літер на користь фарицимабу в режимі T&E (95% CrI: 10,2-21,68), що перевищує мінімально клінічно значущу різницю у 5 літер ETDRS. За анатомічним показником (CST) зафіксовано зниження товщини сітківки від базового рівня на 168,97 мкм на користь фарицимабу T&E (95% CrI: -215,31; -122,03) порівняно із відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання), що суттєво перевищує клінічно значущий поріг у 50 мкм. Варто відмітити, що за обома показниками достовірні інтервали (95% CrI) є широкими, що також підтверджує вплив вищезазначених обмежень на отримані результати та свідчить про наявність невизначеності оцінки порівняльної клінічної ефективності фарицимабу з природним перебігом захворювання (без активного лікування).

Щодо профілю безпеки встановлено подібну частоту виникнення побічних явищ. Відношення шансів виникнення очних побічних явищ для фарицимабу T&E порівняно з групою sham-процедури становить 1,46 (95% CrI: 0,53-4,18), а відношення шансів щодо припинення лікування з будь-яких причин – 0,78 (95% CrI: 0,16-3,47). Варто зауважити, що широкі достовірні інтервали для обох показників пов'язані з обмеженою кількістю подій у вузлі sham-процедури (лише одне дослідження RESOLVE, n=49), що обмежує достовірність результатів. Крім того, уповноважений орган зазначає, що показники побічних явищ у групі sham-процедури в дослідженні RESOLVE (очні побічні явища – 57,1%, переважно кон'юнктивальний крововилив та біль в оці) відображають процедурний компонент імітації ін'єкції (sham-процедури), а не справжній природний перебіг

захворювання без будь-яких маніпуляцій, що додатково обмежують достовірність результатів непрямого порівняння.

Також уповноваженим органом було розглянуто результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу та афліберсепту в рамках додаткового аналізу, що були подані заявником за даними двох багатоцентрових, рандомізованих, подвійно засліплених досліджень не меншої ефективності (англ. non-inferiority) фази III – YOSEMITE (NCT03622580) та RHINE (NCT03622593).

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості досліджень YOSEMITE та RHINE за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи (Додаток 2 Настанови) та встановлено високий рівень методологічної якості, що узгоджується з оцінкою заявника.

Щодо результатів порівняння фарицимабу та афліберсепту, уповноважений орган зазначає, що обидва дослідження досягли первинної кінцевої точки, продемонструвавши не меншу ефективність фарицимабу у дозі 6 мг як у режимі Q8W, так і в режимі T&E (до Q16W) порівняно з афліберсептом у дозі 2 мг Q8W за показником середньої зміни гостроти зору за BCVA від вихідного рівня, усередненої за тижнями 48, 52 та 56 ($p < 0,001$ для обох досліджень). Щодо довгострокових дворічних результатів, за даними об'єднаного аналізу досліджень YOSEMITE та RHINE (Wong et al., 2024), зміна гостроти зору за BCVA від вихідного рівня становила +10,4 літери (95% CI: 9,4-11,4) у групі фарицимабу в режимі T&E, +10,8 літери (95% CI: 9,8-11,8) у групі фарицимабу Q8W та +10,3 літери (95% CI: 9,3-11,3) у групі афліберсепту Q8W, що свідчить про зіставне збереження функціонального ефекту протягом 2 років лікування.

За даними об'єднаних результатів досліджень YOSEMITE та RHINE (публікація Wong et al., 2024) застосування фарицимабу у режимі Q8W забезпечило більш виражене зменшення товщини центрального підполя сітківки (CST) зі статистично значущою різницею порівняно з афліберсептом Q8W (різниця між групами 18,5 мкм, $p < 0,0001$). Застосування фарицимабу у режимі T&E також продемонструвало більше зменшення CST зі статистично значущою різницею порівняно з афліберсептом Q8W (різниця між групами 10,1 мкм, $p = 0,0150$). Таким чином, через 2 роки лікування застосування фарицимабу незалежно від режиму (Q8W та T&E) забезпечило кращі результати порівняно з афліберсептом Q8W за оцінкою зменшення товщини центрального підполя сітківки.

Щодо якості життя, пов'язаної із зором, скоригована середня зміна загального композитного бала NEI VFQ-25 від вихідного рівня на 100-му тижні була чисельно вищою у групах фарицимабу порівняно з афліберсептом в обох дослідженнях (YOSEMITE: +8,0 та +7,4 проти +7,6; RHINE: +8,8 та +7,3 проти +6,9), однак жодна з відмінностей між групами не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$). Уповноважений орган зазначає, що покращення загального бала NEI VFQ-25 у всіх трьох групах на 7,3-8,8 балів від вихідного рівня є клінічно значущим, оскільки перевищує мінімально клінічно значущу різницю у 4 бали.

За результатами аналізу профілю безпеки фарицимабу T&E в порівнянні з афліберсептом Q8W, що ґрунтується на даних досліджень YOSEMITE та RHINE з 2-річним терміном спостереження (публікація Wong et al., 2024), встановлено загальну порівнянність частоти очних та неочних побічних явищ між групами лікування.

Варто відмітити, що загалом дані щодо порівняльної клінічної ефективності фарицимабу обмежуються періодом спостереження 2 роки, що не дозволяє в повній мірі оцінити тривалість ефекту та профіль безпеки в довгостроковій перспективі, що є важливим для пацієнтів з ДМН. Водночас результати 2-річного спостереження у дослідженнях YOSEMITE та RHINE були загалом узгодженими з результатами, отриманими через 12 місяців, що свідчить про збереження клінічного ефекту фарицимабу протягом усього 2-річного періоду спостереження.

Таким чином, за результатами оцінки клінічної ефективності та безпеки фарицимабу у режимі T&E порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) за даними систематичного огляду та мережевого метааналізу Watkins et al., 2023 встановлено, що застосування фарицимабу в режимі T&E через 12 місяців може забезпечити клінічно значуще покращення гостроти зору за показником BCVA (MD +16,11 літери; 95% CrI: 10,2-21,68), що суттєво перевищує загальноприйнятий поріг мінімальної клінічно важливої різниці (≥ 5 ETDRS-літер), та зменшити товщину центрального підполя сітківки за оцінкою CST (MD -168,97 мкм; 95% CrI: -215,31; -122,03), що суттєво перевищує поріг клінічно значущого анатомічного ефекту (≥ 50 мкм) порівняно з відсутністю активного лікування (плацебо/sham-процедура). Щодо результатів оцінки профілю безпеки фарицимабу в порівнянні з відсутністю активного лікування за даними метааналізу не виявлено статистично значущих відмінностей за показниками очних побічних явищ (OR 1,46; 95% CrI: 0,53-4,18) та припинення лікування з будь-яких причин (OR 0,78; 95% CrI: 0,16-3,47).

Разом з тим, низький рівень методологічної якості мережевого метааналізу, обмежена методологічна надійність непрямих порівнянь, а також суттєві клінічні та методологічні відмінності між дослідженням фази II RESOLVE 2008 року і більш сучасними дослідженнями фарицимабу 2022 року (YOSEMITE/RHINE), зокрема за розміром вибірки, стандартами діагностичної візуалізації (ОКТ), критеріями включення пацієнтів, а також періодом проведення досліджень знижують достовірність результатів непрямого порівняння фарицимабу в режимі T&E та sham-процедури. Однак результати мережевого метааналізу можуть розглядатися як непрямі докази на користь ефективності фарицимабу порівняно із природним перебігом захворювання (без активного лікування).

У рамках додаткового аналізу порівняння фарицимабу з афліберсептом, за даними РКД фази III YOSEMITE та RHINE (публікація Wong et al., 2024), фарицимаб у режимі T&E та Q8W продемонстрував не меншу ефективність порівняно з афліберсептом Q8W за показниками зміни BCVA та CST від вихідного рівня протягом найдовшого періоду спостереження (2 роки). При цьому варто зазначити, що застосування фарицимабу в режимі T&E дозволяло досягти аналогічної клінічної ефективності за меншої кількості інтравітреальних ін'єкцій

порівняно з режимом афліберсепту Q8W. Профіль безпеки фарицимабу в порівнянні з афліберсептом Q8W за даними досліджень YOSEMITE та RHINE з 2-річним терміном спостереження характеризувався як прийнятний та порівняльний між групами лікування.

Лікарський засіб ВАБІСМО® (фарицимаб) за показанням лікування пацієнтів з діабетичним макулярним набряком не включений до 24 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ**³² (WHO Model List of Essential Medicine).

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України фарицимаб не включений до 17 випуску **Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971)³³.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявні Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги “Цукровий діабет 1 типу у дорослих” затверджений наказом МОЗ України від 26.01.2023 № 151, а також Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги “Цукровий діабет 2 типу у дорослих” затверджений наказом МОЗ України від 24.07.2024 № 1300. Відповідно до даних протоколів ДМН є одним із хронічних ускладнень цукрового діабету не залежно від типу, при цьому інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF лікарських засобів показані як лікування першої лінії для більшості пацієнтів з ДМН, який залучає фовеальний центр і погіршує гостроту зору.

Фарицимаб як засіб для лікування дорослих пацієнтів з діабетичним макулярним набряком входить в наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн**:

1. **Німецька клінічна настанова рівня S3: Німецьке офтальмологічне товариство (DOG), Товариство ретинологів (RG), Професійна асоціація офтальмологів Німеччини (BVA). German S3 clinical guideline: German Ophthalmological Society (DOG), Society of Retinologists (RG), Professional Association of German Ophthalmologists (BVA), Version: 1.0, 4. August 2025**³⁴.

При діабетичному макулярному набряку із залученням фовеального центру та релевантним зниженням зору, інтравітреальне введення слід пропонувати насамперед з використанням анти-VEGF інгібіторів, рівень рекомендації 1+.

2. **Американська академія офтальмології. American Academy of Ophthalmology (AAO), September 13, 2024**³⁵.

Інтравітреальні препарати, що пригнічують фактор росту ендотелію судин (анти-VEGF), які можуть або не можуть впливати на інші мішені (фактор росту плаценти, ангіопоетин-2), є ефективними при лікуванні діабетичного макулярного набряку із залученням центральної ямки, що супроводжується втратою зору. У випадках з хорошим зором та ДМН залученням центральної ямки лікування можна обґрунтовано відкласти до погіршення гостроти зору (20/30 або гірше).

³² <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

³³ https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf

³⁴ https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-024l_S3_Spezielle-Diagnostik-Therapie-Netzhautkomplikationen-Diabetes_2025-08.pdf

³⁵ <https://www.aao.org/education/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp>

Уповноваженим органом було додатково знайдено та проаналізовано **Стандарти медичної допомоги Американської діабетичної асоціації. (Standards of Care in Diabetes, American Diabetes Association, ADA, 2024³⁶)** та встановлено, що наразі для лікування ДМН із залученням фовеального центру використовують п'ять анти-VEGF лікарських засобів – бевацизумаб, ранібізумаб, афліберсепт, бролуцизумаб та фарицимаб. При цьому більшій частині пацієнтів протягом перших 12 місяців лікування необхідне майже щомісячне введення інтравітреальних анти-VEGF лікарських засобів, а в наступні роки для підтримання ремісії ДМН із залученням фовеального центру потрібно менше ін'єкцій.

Отже, за даними джерел третинної інформації інтравітреальне введення анти-VEGF лікарських засобів, до класу яких належить заявлений лікарський засіб, визнається провідними міжнародними професійними товариствами як основний метод лікування ДМН із залученням фовеального центру, перебіг якого супроводжується клінічно значущим зниженням гостроти зору.

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 застосування фарицимабу для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, заявником у досьє була оцінена у порівнянні з двома компараторами, а саме шляхом порівняння фарицимабу з лікарським засобом афліберсепт та порівняння з природним з природним перебігом захворювання (без активного лікування). Заявник в досьє обґрунтував це тим, що обидві зазначені технології порівняння відображають умови реальної клінічної практики в Україні.

Проте, як було зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, за результатами проведеного верифікаційного аналізу вибору компараторів, уповноваженим органом встановлено, що **природний перебіг захворювання (без активного лікування) є основною медичною технологією порівняння (компаратором)**, яка найбільшою мірою відображає поточну практику ведення пацієнтів з ДМН в Україні з перспективи держави як платника. Однак, враховуючи рекомендації уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, дані отримані від клінічних фахівців та наявність незначної частки закупівель в госпітальному сегменті, лікарський засіб **афліберсепт** розглянуто уповноваженим органом в якості **додаткового компаратора**.

Для оцінки ефективності витрат фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) (основний сценарій) було застосовано методи “витрати-ефективність” (англ. cost-effectiveness) та “витрати-користь” (англ. cost-utility), в яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування

³⁶ <https://aladlatam.org/wp-content/uploads/2024/01/standards-of-care-2024.pdf>

фарицимабу. Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” був обґрунтований заявником різницею в показниках ефективності між заявленою технологією та технологією порівняння. Згідно з результатами мережевого метааналізу (NMA), фарицимаб у режимі “лікуй і подовжуй” (англ. treat-and-extend) продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з плацебо (sham-процедурою) через 12 місяців лікування за ключовими показниками ефективності. Зокрема, щодо найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA) середня різниця становила +16,11 літери на користь фарицимабу (95% CrI: 10,2-21,68). Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” як окремого виду аналізу “витрати-ефективність” обґрунтований визначеними у літературі показниками корисності станів здоров'я очей, пов'язаних із зором, за шкалою logMAR, а також втратою корисності, яку пацієнти можуть зазнавати внаслідок виникнення небажаних явищ.

Для оцінки економічної ефективності застосування фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) у дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженням діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, заявником була розроблена модель Маркова. Структура моделі в досьє відповідає структурі моделі та визначенням станів здоров'я, що використовувалися в огляді клінічних настанов щодо неоваскулярної вікової макулярної дегенерації (нВМД), проведеному NICE у 2018 році (далі – NICE, 2018)³⁷. Модель побудована за принципом “двох очей”, де прогресування захворювання в кожному оці відбувається незалежно одне від одного. Припускалося, що на момент початку моделювання пацієнт вже має діагноз ДМН одного ока та отримує відповідне лікування. Модель включає чотири стани здоров'я (усі зміни відносно вихідного рівня), що є спрощенням моделі із п'яти станів NICE для нВМД (NICE, 2018), на основі об'єднаної популяції досліджень YOSEMITE та RHINE: стан 1 – покращення принаймні на 22,5 літери; стан 2 – покращення на 7,5–22,5 літери; стан 3 – від покращення < 7,5 літер до погіршення < 7,5 літер; стан 4 – погіршення принаймні на 7,5 літер. Модель розрізняє три періоди, що відповідають типовій клінічній картині ДМН: 1-й рік – тривала фаза насичення (англ. loading phase), під час якої відбувається основне покращення зору; 2-й рік – стабілізація захворювання та підтримання раніше досягнутих результатів покращення зору; 3-й рік і далі – зниження інтенсивності лікування та довгострокова підтримуюча терапія. Прогресування захворювання, а також пов'язані з лікуванням витрати та зниження якості життя (наприклад, через проведення ін'єкцій) залежать від того, чи отримує пацієнт терапію в цей момент.

Тривалість циклу моделі становить чотири тижні, що відповідає найкоротшому циклу лікування, який зазвичай спостерігається у клінічній практиці. Часовий горизонт був визначений як позитивний і становив 38 років (до досягнення пацієнтом 100-річного віку). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати. Корекція напівциклу (англ. half-cycle correction) не застосовувалася.

³⁷ NICE. (2018). Age-related macular degeneration Guideline Review. NICE. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/evidence/appendix-j-health-economics-pdf-170036251093>

Для оцінки ефективності витрат фарицимабу порівняно з афліберсептом (додатковий сценарій) заявником було використано метод “мінімізації витрат” (англ. cost-minimization analysis), в якому оцінювалася різниця витрат при використанні порівнюваних медичних технологій. Вибір методу “мінімізація витрат” був обґрунтований заявником порівнюваною клінічною ефективністю досліджуваного лікарського засобу фарицимабу та технології порівняння афліберсепту, зокрема за показником найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA) від початкового рівня, виміряної в літерах ETDRS, та подібним профілем безпеки, що було встановлено заявником за результатами порівняльного аналізу клінічної ефективності та безпеки на основі досліджень YOSEMITE та RHINE.

Результати фармакоекономічного аналізу застосування фарицимабу порівняно з двома технологіями порівняння: природним перебігом захворювання (без активного лікування) та афліберсептом за даними заявника наведено у таблицях 6 та 7.

Таблиця 6. Результати фармакоекономічного аналізу застосування фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) за даними заявника (основний сценарій)

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: фарицимаб. Компаратор: природний перебіг захворювання (без активного лікування). Модель Маркова було побудовано в MS Excel (адаптація глобальної моделі).
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру.
		Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).
		Часовий горизонт моделювання становить 38 років (пожиттєвий). Початковий середній вік змодельованої когорти становить 62 роки, що відповідає середньому віку пацієнтів в дослідженнях YOSEMITE та RHINE (Wykoff et al., 2022 ³⁸).
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3 %.
		Дані щодо ефективності: систематичний огляд та мережевий метааналіз, що представлений в публікації Watkins et al., 2023 ³⁹ . Дані щодо безпеки: для оцінки безпеки фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) використаний мережевий метааналіз Watkins et al., 2023. Додатково були використані дані аналізу безпеки групи плацебо (sham-

³⁸ Charles C Wykoff, MD, Francis Abreu, PhD, Anthony P Adamis, MD, Karen Basu, PhD et al., Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials Articles Volume 399, Issue 10326p741-755, February 19, 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35085503/>

³⁹ Watkins, Claire et al. “Comparative Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis.” Advances in therapy vol. 40,12 (2023): 5204-5221. doi:10.1007/s12325-023-02675-y

		процедури) дослідження RESOLVE (публікація Massin et al., 2010⁴⁰), яке входить до мережевого метааналізу Watkins et al., 2023. Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я очей, пов'язаних із зором, за шкалою logMAR, визначені на основі публікації Czoski-Murrey et al., 2009⁴¹ показники втрати корисності внаслідок виникнення небажаних явищ перенесені з огляду клінічних настанов NICE, 2018. За результатами економічної оцінки у межах 38-річного часового горизонту, враховуючи дисконтування, було отримано результат: • 8,67 LYG для фарицимабу та 7,09 LYG для природного перебігу захворювання (без активного лікування); • 5,78 QALY для фарицимабу та 3,47 QALY для природного перебігу захворювання (без активного лікування). Застосування фарицимабу для лікування ДМН забезпечує додаткові 1,58 LYG та 2,31 QALY, порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) для дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: - витрати на лікарський засіб фарицимаб; - витрати на медичні послуги для введення лікарського засобу та огляду пацієнта; - витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; - витрати на медичні послуги та діагностичні процедури для моніторингу стану пацієнта. Непрямі витрати в аналіз включені не були. Ціна фарицимабу, яка була використана для проведення фармакоекономічного аналізу – конфіденційна цінова пропозиція заявника, яка становить ██████ грн (без урахування ПДВ) за 1 флакон (1 упаковку). Зазначаємо, що для проведення фармакоекономічного аналізу застосування фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) заявником в дос'є була використана ціна лікарського засобу без урахування ПДВ, аргументуючи це специфікою потенційних централізованих державних закупівель. Задекларована оптово-відпускна ціна на лікарський засіб фарицимаб (торговельна назва Вабісмо, виробник Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія, форма випуску – розчин для ін'єкцій, 120 мг/мл, по 0,24 мл (28,8 мг) у флаконі, по 1 флакону у комплекті з

⁴⁰ Pascale Massin, Francesco Bandello, Justus G Garweg, Lutz L Hansen, Simon P et al., Hardin Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study, Diabetes Care 2010 Nov;33(11):2399-405. doi: 10.2337/dc10-0493; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20980427/>

⁴¹ Czoski-Murray, Carolyn et al. "Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses." Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research vol. 12,5 (2009): 793-9. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00527.x

		голкою з фільтром, упакованою в блістер у картонній коробці) в Реєстрі оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 11.07.2025 становила 27 726,93 грн за упаковку (наказ МОЗ України від 16.07.2025 № 1133). <i>Додатково зазначаємо, що відповідно до Національного каталогу цін задекларована гранична оптово-відпускна ціна на лікарський засіб фарицимаб (торговельна назва Вабісмо), розчин для ін'єкцій, 120 мг/мл, по 0,24 мл (28,8 мг) у флаконі, по 1 флакону у комплекті з голкою з фільтром, упакованою в блістер у картонній коробці, становить 28 007 грн (наказ МОЗ від 05.08.2025 № 1229).</i> Вартість лікарських засобів при застосуванні фарицимабу (з урахуванням одночасного ураження 2-го ока) на 1 пацієнта на 1 рік становить [REDACTED] грн. Витрати за результатами моделювання Сукупні витрати на 1 пацієнта на горизонт моделювання 38 років із дисконтуванням 3% становлять: - на заявлену медичну технологію (фарицимаб) – [REDACTED] грн; - на медичну технологію порівняння (природний перебіг захворювання (без активного лікування)) – [REDACTED] грн. Різниця витрат становить: [REDACTED] грн.
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: - [REDACTED] грн / LYG; - [REDACTED] грн / QALY. Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів, таких як базові характеристики пацієнта, ставка дисконтування, витрати на лікарський засіб, медичні послуги, діагностичні процедури, моніторинг стану пацієнта, побічні реакції, показники ефективності та корисності на +/-10%, та зміною тривалості лікування фарицимабом до позиттивного горизонту. Параметрами, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник ефективності витрат ICER, є початковий вік когорти, вартість лікарського засобу фарицимаб, тривалість лікування фарицимабом та частка чоловіків у загальній популяції. За висновками заявника, результати аналізу чутливості підтверджують обґрунтованість висновків фармакоекономічного моделювання та демонструють стійкість результатів до потенційної невизначеності ключових параметрів. Коливання вказаних параметрів у межах визначених діапазонів може змінити результат висновку економічної оцінки щодо співвідношення “витрати–ефективність” з [REDACTED] витрат до [REDACTED]. Технологія використання лікарського засобу фарицимаб для лікування пацієнтів з ДМН залишається більш витратною та одночасно більш ефективною за показником ICER порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) при коливаннях вхідних параметрів моделі.

		За результатами проведеного заявником однофакторного аналізу чутливості показник ICER коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн/QALY.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	При побудові моделі заявником було зроблено такі припущення: 1. Оскільки більшість пацієнтів з ДМН не потребують систематичного лікування очей після 5 років (відповідно до продовженого дослідження Protocol T), припускається, що у 85% випадків лікування очей припиняють після 5 років⁴². З огляду на потенційний вплив припущення про 5-річну тривалість лікування на результати аналізу ефективності витрат заявником в досьє було проведено додаткову валідацію цього параметра із збільшенням тривалості лікування до життєвого горизонту. Встановлено, що подовження тривалості лікування до 38 років незначно впливає на результати та висновки щодо ефективності витрат за показником ICER, а саме відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за умови тривалості лікування 38 років витрати будуть [REDACTED]. Отже припущення заявника є прийнятним. Обмеження проведеного фармакоекономічного аналізу: 1. В умовах відсутності сучасних вітчизняних стандартів лікування, ідентифікація витрат на етапі аналізу витрат була проведена з урахуванням думки вітчизняних фахівців. 2. Кількість ін'єкцій фарицимабу на рік у розрахунках базувалася на даних клінічних досліджень YOSEMITE та RHINE і може відрізнятися від реальної частоти застосування в умовах рутинної клінічної практики.

Отже, за результатами розрахунків заявника застосування лікарського засобу фарицимаб для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, враховуючи дисконтування, забезпечує додаткові 1,58 LYG та 2,31 QALY, порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування), а додаткові витрати при цьому становлять [REDACTED] грн.

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні лікарського засобу фарицимаб порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) становить [REDACTED] грн за один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є [REDACTED], оскільки значення показника ефективності витрат ICER [REDACTED]. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴³.

⁴² Bührer C, Paling T, Gale R, Paulo T, Bagijn M. Cost-Effectiveness of Faricimab in the Treatment of Diabetic Macular Oedema (DMO): A UK Analysis. Pharmacoecon Open. 2024 May;8(3):445-457. doi: 10.1007/s41669-023-00465-4. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38438829; PMCID: PMC11058163.

⁴³ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Додатково зазначаємо, що для проведення фармакоекономічного аналізу заявником в досьє була використана ціна лікарського засобу фарицимаб без урахування ПДВ. Якщо для розрахунків застосувати ціну з ПДВ, то витрати відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні будуть [REDACTED].

Таблиця 7. Результати фармакоекономічного аналізу застосування фарицимабу порівняно з афліберсептом за даними заявника (додатковий сценарій)

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: фарицимаб Компаратор: афліберсепт Модель “мінімізації витрат” було побудовано в MS Excel (адаптація глобальної моделі).
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров’я (платника у сфері охорони здоров’я). Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження YOSEMITE та RHINE (Wykoff et al., 2022). Додатково було використано дані щодо кількості ін’єкцій препарату порівняння афліберсепт для другого та наступних років з дослідження VIOLET (Garweg et al., 2022 ⁴⁴).
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: - витрати на лікарські засоби фарицимаб та афліберсепт; - витрати на медичні послуги для введення лікарського засобу та огляду пацієнта; - витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення. Непрямі витрати в аналіз включені не були. Ціна фарицимабу, яка була використана для проведення фармакоекономічного аналізу – конфіденційна цінова пропозиція заявника, яка з урахуванням ПДВ 7 % становить [REDACTED] грн за 1 флакон (1 упаковку). Задекларована оптово-відпускна ціна на лікарський засіб фарицимаб (торговельна назва Вабісмо, виробник Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія, форма випуску – розчин для ін’єкцій, 120 мг/мл, по 0,24 мл (28,8 мг) у флаконі, по 1 флакону у комплекті з голкою з фільтром, упакованою в блістер у картонній коробці) в Реєстрі оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 11.07.2025 становила 27 726,93 грн за упаковку (наказ МОЗ України від 16.07.2025 № 1133). Додатково зазначаємо, що відповідно до Національного каталогу цін задекларована гранична оптово-відпускна ціна на лікарський засіб фарицимаб (торговельна назва Вабісмо), розчин для ін’єкцій,

⁴⁴ Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, Niesen T, Schmelter T, Leal S, Sivaprasad S; VIOLET Investigators. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. Adv Ther. 2022 Jun;39(6):2701-2716. doi: 10.1007/s12325-022-02119-z. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35412227; PMCID: PMC9123040

		120 мг/мл, по 0,24 мл (28,8 мг) у флаконі, по 1 флакону у комплекті з голкою з фільтром, упакованою в блістер у картонній коробці, виробник Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія становить 28 007,00 грн (наказ МОЗ від 05.08.2025 № 1229). Для розрахунків витрат на лікарський засіб порівняння афліберсепт (торговельна назва Айлія, розчин для ін'єкцій 40 мг/мл, 0,278 мл, флакон №1 з голкою 18G, виробник Байер АГ, Німеччина) заявником використано найнижчу ціну на лікарський засіб на дату підготовки досьє за даними платформи публічних закупівель Prozorro, яка становить 11 624,00 грн без ПДВ та 12 437,68 грн з ПДВ 7 % за 1 флакон (1 упаковку). Зазначаємо, що для аналізу цін на лікарський засіб афліберсепт заявником були використані дані щодо закупівель на платформі публічних закупівель Prozorro за період 2024-2025 рр. З метою верифікації даних щодо ціни на афліберсепт, уповноваженим органом проведений аналіз закупівельних цін на зазначений лікарський засіб на платформі Prozorro за 2026 рік, який показав, що ціна на афліберсепт коливається в межах 11 570 – 11 765 грн за 1 флакон (упаковку). Отже, ціна на афліберсепт, яка використана в досьє для проведення фармакоекономічного аналізу, є прийнятною. Додатково зазначаємо, що відповідно до Національного каталогу цін задекларована гранична оптово-відпускна ціна на лікарський засіб афліберсепт (торговельна назва Айлія), розчин для ін'єкцій, 40 мг/мл, по 0,278 мл у скляному флаконі; по 1 флакону з фільтрувальною голкою 18 g у картонній упаковці, виробник Байер АГ, Німеччина, становить 12 614,79 грн (наказ МОЗ від 03.10.2025 № 1515).
4	Результати	Вартість річного курсу застосування лікарського засобу фарицимаб на одного пацієнта в перший рік становить ██████ грн, у наступні роки – ██████ грн. Вартість річного курсу застосування лікарського засобу афліберсепт на одного пацієнта в перший рік становить 168 554,76 грн, у наступні роки – 95 075,62 грн. Сумарні витрати при застосуванні фарицимабу на одного пацієнта в перший рік становлять ██████ грн, у наступні роки – ██████ грн. Сумарні витрати при застосуванні афліберсепту на одного пацієнта в перший рік становлять 172 867,11 грн, у наступні роки – 97 629,22 грн. Різниця сумарних витрат на одного пацієнта – ██████ грн у перший рік застосування та ██████ грн у наступні роки. Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів, таких як ціна на лікарські засоби фарицимаб і афліберсепт, кількість ін'єкцій протягом першого та наступних років для обох лікарських засобів, вартість медичних послуг та лікування побічних реакцій, на +/-10%.

		При проведенні однофакторного аналізу чутливості різниця витрат була найбільш чутлива до зміни ціни лікарських засобів фарицимаб і афліберсепт, а також кількості одиниць лікарської форми, що необхідні на річний курс лікування для обох лікарських засобів в перший та наступні роки. За висновками заявника однофакторний аналіз чутливості демонструє стійкість результатів до зміни ключових параметрів аналізу. За результатами оцінки застосування фарицимабу для лікування ДМН залишається менш витратною технологією у порівнянні з афліберсептом.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу	При проведенні фармакоекономічного аналізу заявником було зроблено такі припущення: 1. Ефективність та безпека, підтверджені у клінічних дослідженнях, будуть зберігатись впродовж всього курсу лікування. Обмеження проведеного фармакоекономічного аналізу: 1. Кількість ін'єкцій лікарських засобів на рік у розрахунках базувалася на даних клінічних досліджень (YOSEMITE, RHINE, VIOLET) і може відрізнятися від реальної частоти застосування в умовах рутинної клінічної практики.

Отже за результатами заявника сумарні витрати на рік застосування лікарського засобу фарицимаб на одного пацієнта (в перший рік – ██████ грн, у наступні роки – ██████ грн) для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, менші на ██████ грн у перший рік застосування та ██████ грн у наступні роки порівняно із сумарними витратами на лікарський засіб афліберсепт (172 867,11 грн, у наступні роки – 97 629,22 грн).

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

Щодо порівняння з природним перебігом захворювання (без активного лікування) (основний сценарій)

1. Обраний заявником для оцінки ефективності витрат фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (основний сценарій) метод фармакоекономічного аналізу “витрати – ефективність” був обґрунтований різницею в показниках ефективності, зокрема щодо максимально скоригованої гостроти зору (BCVA), між заявленою технологією та технологією порівняння за результатами систематичного огляду з мережесим метаналізом Watkins et al., 2023. Разом з тим, як було зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, уповноваженим органом встановлено низький рівень методологічної якості метаналізу Watkins et al., 2023, а також наявність клінічної та методологічної неоднорідності між ключовими дослідженнями YOSEMITE/ RHINE (фарицимаб vs афліберсепт) та RESOLVE (ранібізумаб vs sham-процедура), зокрема щодо різниці у супутньому лікуванні, методах вимірювання товщини сітківки та репрезентативності вибірки, які знижують достовірність результатів непрямого порівняння. Водночас, результати мережевого метаналізу можуть

розглядатися як непрямі докази на користь ефективності фарицимабу порівняно із природним перебігом захворювання (без активного лікування).

З огляду на це за результатами проведеної оцінки ефективності витрат фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання уповноваженим органом було встановлено, що методологічні обмеження мережевого метааналізу можуть мати вплив на результат економічної оцінки, проте технологія фарицимаб залишається більш ефективною та більш витратною за показником ICER порівняно з природним перебігом захворювання.

Щодо порівняння з афліберсептом (додатковий сценарій)

1. Під час розрахунків прямих медичних витрат застосування фарицимабу порівняно з афліберсептом (додатковий сценарій) заявником в досьє не були враховані витрати на діагностику та моніторинг стану (клінічних показників) пацієнта, аргументуючи це тим, що діагностика є однаковою для обох медичних технологій, а моніторинг між введеннями препарату, відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу фарицимаб, планується залежно від стану пацієнта та на розсуд лікаря, і відсутня вимога щодо щомісячного моніторингу між ін'єкціями. При цьому під час розрахунків прямих медичних витрат застосування фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (основний сценарій) заявником в досьє були враховані витрати на моніторинг стану пацієнта, а саме вартість консультації лікаря-офтальмолога та оптичної когерентної томографії (ОКТ), зазначаючи при цьому, що в даному сценарії ці витрати розглядаються як ключова категорія витрат та застосовуються однаково як для інтервенції, так і для компаратора.

Варто зазначити, що згідно з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів фарицимаб (ТН Вабісмо) та афліберсепт (ТН Айлія), застосування режиму терапії з подовженням інтервалів між ін'єкціями (treat-and-extend) для лікування хворих із ДМН передбачає індивідуалізований графік введення препарату на основі моніторингу зорових та анатомічних показників, що включає клінічне обстеження, оцінку лікарем CST та/або гостроти зору окремого пацієнта. Тобто моніторинг стану пацієнта для призначення ін'єкції є обов'язковим.

Разом з тим, Настановою визначено, що фармакоекономічний аналіз має включати всі витрати на використані в Україні ресурси при застосуванні медичної технології в щоденній клінічній практиці.

Зважаючи на це, уповноважений орган зазначає, що сумарні витрати на застосування заявленої медичної технології фарицимаб, а також технології порівняння афліберсепт для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, з урахуванням затрат на моніторинг стану пацієнта, будуть більшими, ніж розраховані заявником в досьє. Проте це не вплине на загальний висновок щодо порівняння ефективності витрат застосування лікарських засобів фарицимабу та афліберсепту для заявленої цільової популяції методом “мінімізації витрат”, а саме при співставній ефективності та безпеці порівнюваних медичних технологій фарицимаб є менш витратною технологією.

Щодо порівняння з обома компараторами (природним перебігом захворювання та афліберсептом)

1. Середня кількість ін'єкцій фарицимабу та афліберсепту на рік (без урахування ураження другого ока) для проведення фармакоекономічного аналізу в досьє як для основного, так і для додаткового сценарію базувалась на даних досліджень. При цьому середньозважена кількість ін'єкцій фарицимабу була визначена на основі досліджень YOSEMITE та RHINE, в якому зазначений препарат використовувався у режимі T&E ("лікуй та продовжуй"), і становила для 1-го року – 8,55, для 2-го року – 3,55 ін'єкцій. Також в досьє зазначено, що оскільки відсутні рандомізовані клінічні дослідження, у яких афліберсепт застосовувався б у режимі T&E з першого року лікування, то для першого року використано дані режиму Q8W з досліджень YOSEMITE та RHINE, відповідно до яких середньозважена кількість ін'єкцій афліберсепту становила 9,25. Однак, звертаємо увагу, що такий підхід не враховує можливість лікування у режимі T&E після перших 5 доз з інтервалом 1 місяць у першому році, що передбачено інструкцією для медичного застосування даного лікарського засобу. Для другого року лікування афліберсептом використано дані дослідження VIOLET, де протягом 100 тижнів пацієнти отримали в середньому 10 ін'єкцій, що конвертовано заявником у 5,22 ін'єкцій на рік. Звертаємо увагу, що такий підхід передбачає рівномірний розподіл ін'єкцій упродовж усього періоду спостереження, що не обов'язково відповідає клінічній практиці, оскільки інтенсивність лікування може відрізнятися між першим і другим роком. У зв'язку з вищезазначеними обмеженнями до підходів визначення кількості ін'єкцій уповноважений орган звертався до заявника з питанням щодо валідації кількості ін'єкцій українськими клінічними експертами або наданням підтвердження доказами з реальної клінічної практики (RWE). Заявник зазначив про неможливість додаткової валідації кількості ін'єкцій клінічними фахівцями у зв'язку з тим, що збір статистично релевантних даних із реальної клінічної практики (RWE) наразі є неможливим через індивідуалізований характер режиму T&E та відсутність ведення відповідного централізованого обліку кількості введенень. До того ж, як зазначено заявником, схема призначення афліберсепту, відповідно до інструкції, передбачає на одну навантажувальну дозу більше, ніж схема застосування фарицимабу, що є додатковим фіксованим чинником впливу на загальну кількість ін'єкцій.

Уповноважений орган звертався до клінічних фахівців з метою отримання інформації щодо того, яка середня кількість інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF препаратів застосовується в їхній клінічній практиці для лікування пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру. Відповіді клінічних фахівців (КНП "Київська міська клінічна лікарня №3" виконавчого органу Київської міської ради, КНП "Чернігівська обласна лікарня", КП "Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського") свідчать про те, що вибір режиму введення анти-VEGF препаратів в їхній клінічній практиці ґрунтується на індивідуальному підході, залежно від клінічної картини та відповіді організму пацієнта на лікування, при цьому середня кількість ін'єкцій була зазначена тільки у відповіді від одного медичного закладу і становила у перший рік лікування – 6-8 ін'єкцій, у другий

рік – 3-5 ін'єкцій. Слід зазначити, що вказана фахівцями кількість ін'єкцій стосується застосування загалом анти-VEGF препаратів, не виокремлюючи при цьому режим застосування тієї чи іншої діючої речовини. Відповіді фахівців підтверджують значну варіабельність режиму застосування даної групи препаратів в реальній клінічній практиці в залежності від поточного клінічного стану пацієнта, що в свою чергу підтверджує невизначеність даного чинника під час розрахунку витрат для обох технологій порівняння.

Зважаючи на це, уповноважений орган вважає підхід заявника для визначення середньої кількості ін'єкцій фарицимабу і афліберсепту на рік для обох сценаріїв прийнятним, проте зазначений чинник створює невизначеність щодо отриманих результатів фармакоекономічного аналізу. Зокрема, найбільший вплив показник кількості ін'єкцій може мати для сценарію порівняння фарицимабу з афліберсептом методом мінімізації витрат (додатковий сценарій), оскільки, за результатами проведеного аналізу чутливості, ключовими факторами, які впливають на результати фармакоекономічного аналізу, є ціна порівнюваних лікарських засобів і кількість ін'єкцій протягом першого і наступних років.

Разом з тим, за основним сценарієм, а саме – порівняння фарицимабу з природним перебігом захворювання, кількість ін'єкцій також може мати вплив на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат ICER, проте не вплине на якісну характеристику ефективності витрат. Тобто витрати на досліджувану технологію порівняно з природним перебігом захворювання залишаться [REDACTED] за показником ICER, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного аналізу **щодо порівняння з природним перебігом захворювання** уповноваженим органом було встановлено, що витрати на фарицимаб порівняно з природним перебігом захворювання є [REDACTED] відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні ([REDACTED]) за умови використання заявленої конфіденційної ціни на фарицимаб без ПДВ та [REDACTED] ([REDACTED]) за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції з ПДВ або задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на заявлений лікарський засіб з Національного каталогу цін. Проте на результати аналізу витрат можуть мати вплив низький рівень методологічної якості та деякі обмеження метааналізу Watkins et al., 2023, який був використаний в якості джерела показників клінічної ефективності для проведення фармакоекономічного аналізу. Водночас, як було зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, результати мережевого метааналізу Watkins et al., 2023 можуть розглядатися як непрямі докази на користь ефективності фарицимабу порівняно із природним перебігом захворювання (без активного лікування).

Разом з тим на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат ICER також може мати вплив показник кількості ін'єкцій фарицимабу протягом першого і наступних років, який має невизначеність, проте він не вплине на якісну характеристику ефективності витрат.

За результатами проведеної оцінки економічного аналізу **щодо порівняння з афліберсептом** було встановлено, що застосування фарицимабу є менш витратною технологією порівняно із застосуванням афліберсепту та може призвести до економії витрат з розрахунку на одного пацієнта у сумі [REDACTED] грн у перший рік застосування та [REDACTED] грн у наступні роки. Проте звертаємо увагу, як зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, дану технологію не можна вважати поточною клінічною практикою, оскільки афліберсепт наразі не забезпечується пацієнтам за державні кошти. У зв'язку з цим висновки щодо економії коштів слід розглядати виключно в умовному контексті, тобто враховуючи припущення, що афліберсепт умовно надавався б пацієнтам за рахунок державного фінансування.

Крім того, результат аналізу ефективності витрат дуже залежить від ціни порівнюваних лікарських засобів та показника кількості ін'єкцій протягом першого і наступних років, який в свою чергу має невизначеність. Зважаючи на це результат економічного аналізу слід інтерпретувати з огляду на те, що ціна фарицимабу буде залишатися на рівні заявленої конфіденційної ціни, а показник кількості ін'єкцій створює невизначеність щодо отриманих результатів. До того ж сумарні витрати на застосування заявленої медичної технології фарицимаб, а також технології порівняння афліберсепт для лікування пацієнтів з ДМН з урахуванням затрат на моніторинг стану пацієнта будуть більшими, ніж розраховані заявником в досьє.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування лікарського засобу фарицимаб для лікування пацієнтів з ДМН порівняно з двома технологіями порівняння: природним перебігом захворювання (без активного лікування) на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат з часовим горизонтом 5 років (*основний сценарій*) та лікарським засобом афліберсепт на підставі прямих медичних витрат (*додатковий сценарій*).

Заявником було побудовано сценарій повного переходу цільової популяції пацієнтів до застосування фарицимабу для обох технологій порівняння. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість пацієнтів, яка впродовж найближчих 5 років потребуватиме застосування фарицимабу, становитиме 37 631 пацієнтів у перший рік та 39 889, 42 282, 44 819, 47 509 пацієнтів протягом наступних чотирьох років відповідно.

Заявник в досьє зазначив обмеження аналізу впливу на бюджет, якими є:

- відсутність реальних даних щодо розміру та характеристик цільової популяції в Україні, тому відповідні показники були екстрапольовані з відкритих міжнародних джерел;
- регресійний аналіз для визначення цільової популяції не враховував міграційні процеси в Україні у 2022-2025 роках;

- кількість ін'єкцій лікарських засобів за рік у розрахунках базувалася на даних клінічних досліджень і може відрізнятися від реальної частоти застосування в умовах рутинної клінічної практики;

- відповідно до рекомендацій Настанови, аналіз впливу на бюджет включає лише прямі витрати протягом короткого горизонту тривалістю 5 років.

Крім того, заявник в досьє зазначив, що оскільки у сценарії порівняння фарицимабу з природним перебігом захворювання застосовано моделювання з більш точним розподілом припинення лікування результати аналізу впливу на показники бюджету для основного і додаткового сценаріїв відрізняються.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування фарицимабу порівняно з двома технологіями порівняння наведено у таблицях 8 та 9.

Варто зазначити, що при аналізі впливу на показники бюджету в досьє розрахунок витрат як на нову медичну технологію, так і на технологію порівняння заявником був проведений з урахуванням того, що середня кількість ін'єкцій різна для пацієнтів, які знаходяться на першому або на другому році терапії, а також з урахуванням можливого одночасного ураження 2-го ока.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) за даними заявника (основний сценарій)

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	37 631	39 889	42 282	44 819	47 509
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують медичну технологію природний перебіг захворювання (без активного лікування)	37 631	39 889	42 282	44 819	47 509
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати фарицимаб	0	0	0	0	0

Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують медичну технологію природний перебіг захворювання (без активного лікування)	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати фарицимаб	37 631	39 889	42 282	44 819	47 509
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати на медичну технологію порівняння у схемі лікування без втручання, грн					
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з заявленим лікарським засобом, грн					
з них – витрати на фарицимаб, грн					
Вплив на бюджет (додаткові витрати), грн					

Таблиця 9. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування фарицимабу порівняно з афліберсептом за даними заявника (додатковий сценарій)

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	37 631	39 889	42 282	44 819	47 509

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують афліберсепт (медичну технологію порівняння)	37 631	39 889	42 282	44 819	47 509
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати фарицимаб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують афліберсепт (медичну технологію порівняння)	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати фарицимаб	37 631	39 889	42 282	44 819	47 509
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати на медичну технологію порівняння у схемі лікування без втручання, грн					
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з заявленим лікарським засобом, грн					
з них – витрати на фарицимаб, грн					
Вплив на бюджет (заощадження), грн					

За результатами проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету застосування фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (основний сценарій) для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру (з урахуванням одночасного ураження 2-го ока), додаткові

витрати при впровадженні нового сценарію повного переходу на заявлений лікарський засіб з першого року аналізу, можуть знаходитись в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

Застосування фарицимабу порівняно з афліберсептом (додатковий сценарій) для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру (з урахуванням одночасного ураження 2-го ока) у разі повного переходу на заявлений лікарський засіб з першого року аналізу, за даними заявника, може призвести до заощадження бюджетних коштів у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році показано, що при впровадженні сценарію повного переходу цільової популяції пацієнтів на застосування фарицимабу протягом 5-річного часового горизонту для обох технологій порівняння вплив на бюджет буде великим (більше 100 млн грн) у всі роки аналізу.

Крім того, витрати на фарицимаб будуть перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування при порівнянні з природним перебігом захворювання та у [REDACTED] разів при порівнянні з афліберсептом.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Щодо порівняння з обома компараторами (природним перебігом захворювання та афліберсептом)

1. Під час розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, заявником серед іншого було визначено середню частку пацієнтів із ДМН із залученням фовеального центру на рівні 48,52%⁴⁵ від загальної когорти. Проте, як було зазначено в підпункті 1 пункту 3 висновку, враховуючи наявність альтернативних публікацій щодо частки пацієнтів із ДМН із залученням фовеального центру, даних клінічних фахівців, застосування заявником показника 48,52% під час розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, потенційно може призводити до недооцінки розміру цільової популяції та, відповідно, потреби у заявленому лікарському засобі.

Крім того, під час розрахунків витрат на впровадження заявленої медичної технології як за основним, так і додатковим сценарієм, заявником в досьє було враховано, що 46,5%⁴⁶ пацієнтів цільової популяції можуть одночасно мати ураження двох очей. Проте, як було зазначено в підпункті 1 пункту 3 висновку, використане заявником припущення щодо частки пацієнтів із двобічним ураженням корелює з даними літератури та клінічних фахівців, але може відрізнятися в умовах реальної клінічної практики.

⁴⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468653025001733?via%3Dihub>

⁴⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346/chapter/3-The-companys-submission>

З огляду на це, при проведенні аналізу впливу на показники бюджету застосування лікарського засобу фарицимаб для лікування пацієнтів з ДМН порівняно з двома технологіями порівняння: природним перебігом захворювання (без активного лікування) (основний сценарій) та лікарським засобом афліберсепт (додатковий сценарій) за умови повного переходу цільової популяції пацієнтів до застосування фарицимабу з першого року порівняння кількість пацієнтів, яка впродовж найближчих 5 років потребуватиме застосування фарицимабу в реальній клінічній практиці, може відрізнятись від розрахованої заявником, тобто є орієнтовною.

2. Як було зазначено в підпункті 3 пункту 3 висновку під час розрахунків прямих медичних витрат застосування фарицимабу порівняно з афліберсептом (додатковий сценарій) заявником в досьє не були враховані витрати на діагностику та моніторинг стану пацієнта, тому сумарні витрати при застосуванні зазначених технологій будуть більшими, ніж розраховані заявником в досьє. Це, в свою чергу, не повною мірою відображає загальне навантаження на бюджет впровадження технології фарицимаб щодо цільової популяції пацієнтів, оскільки згідно з Настановою в аналіз впливу на бюджет мають бути включені всі прямі витрати, пов'язані з лікуванням, проте не впливає на загальний висновок аналізу впливу на показники бюджету щодо можливості заощаджень при застосуванні фарицимабу порівняно з афліберсептом.

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за основним сценарієм встановлено, що застосування фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання призводить до додаткових витрат у діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.

Стосовно застосування фарицимабу порівняно з афліберсептом (додатковий сценарій) – впровадження даного сценарію може призвести до заощаджень у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування. Проте звертаємо увагу, як зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, дану технологію не можна вважати поточною клінічною практикою, оскільки афліберсепт наразі не забезпечується пацієнтам за державні кошти, а фактичні закупівлі афліберсепту є набагато меншими, ніж розрахована заявником потреба, яка використана для аналізу впливу на показники бюджету. У зв'язку з цим зазначені вище суми не відображають можливих заощаджень бюджету, а висновки щодо економії коштів слід розглядати виключно в умовному контексті, тобто враховуючи припущення, що афліберсепт умовно надавався б пацієнтам за рахунок державного фінансування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році показано, що при впровадженні сценарію повного переходу цільової популяції на застосування фарицимабу протягом 5-річного часового горизонту для обох технологій порівняння вплив на бюджет буде великим (більше 100 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] разів залежно

від року прогнозування для технології порівняння природний перебіг захворювання та у [REDACTED] разів для технології порівняння афліберсепт.

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.

Уповноважений орган провів оцінку коректності інформації щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності фарицимабу для лікування діабетичного макулярного набряку із залученням фовеального центру у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1 або 2 типу, представленої заявником у досьє, та зазначає наступне.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, проте кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування фарицимабу в реальній клінічній практиці може відрізнятись, тому потреба в заявленому лікарському засобі є орієнтовною внаслідок можливої недооцінки частки пацієнтів із ДМН із залученням фовеального центру та двобічним ураженням.

Вибір природного перебігу захворювання (без активного лікування) як компаратора є коректним і відповідає рекомендаціям Настанови та найбільшою мірою відображає поточну практику ведення пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру в Україні з перспективи держави як платника, враховуючи відсутність у регуляторних переліках лікарських засобів, що забезпечуються за кошти державного бюджету для лікування таких пацієнтів. Щодо вибору в якості компаратора афліберсепту, з огляду на рекомендації уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, дані, отримані від клінічних фахівців, та наявна, хоча й незначна, частка закупівель у госпітальному сегменті, афліберсепт розглянуто уповноваженим органом як додатковий компаратор.

Фарицимаб порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування)

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання у досьє представлена за даними систематичного огляду та мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023*.

Оскільки прямі порівняльні дослідження фарицимабу з природним перебігом захворювання відсутні, використання мережевого метааналізу є коректним та відповідає вимогам Настанови.

Висновок заявника щодо достатньо високого рівня методологічної якості систематичного огляду та мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023* не є коректним. За результатами оцінки, проведеної уповноваженим органом відповідно до вимог Настанови з використанням інструменту AMSTAR-2, встановлено низький рівень методологічної якості, що зменшує достовірність отриманих результатів метааналізу *Watkins et al., 2023*.

Висновок заявника щодо статистично та клінічно значущої переваги фарицимабу у режимі T&E порівняно з відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання) через 12 місяців за показниками гостроти

зору (MD +16,11 літери; 95% CrI: 10,2–21,68) та центральної товщини підполя сітківки (MD -168,97 мкм; 95% CrI: -215,31; -122,03) є коректним. При цьому, уповноважений орган зазначає, що низький рівень методологічної якості мережевого метааналізу, обмежена надійність непрямих порівнянь, а також суттєві клінічні та методологічні відмінності між дослідженнями природного перебігу (RESOLVE) і фарицимабом (YOSEMITE/RHINE), зокрема за розміром вибірки, стандартами діагностичної візуалізації (ОКТ), критеріями включення пацієнтів, а також періодом проведення досліджень знижують достовірність результатів непрямого порівняння фарицимабу в режимі T&E та природного перебігу захворювання (плацебо/sham-процедури). В той же час, результати мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023* можуть розглядатися як непрямі докази на користь ефективності фарицимабу порівняно із відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання).

За результатами аналізу профілю безпеки заявником встановлено відсутність статистично значущих відмінностей між фарицимабом та відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання) щодо частоти очних побічних явищ (OR 1,46; 95% CrI: 0,53–4,18) та припинення лікування з будь-яких причин (OR 0,78; 95% CrI: 0,16–3,47), що є коректним, оскільки достовірні інтервали (95% CrI) відношення шансів перетинають одиницю. Разом з тим уповноважений орган зазначає, що наведені оцінки характеризуються високим рівнем невизначеності у зв'язку з невеликою кількістю подій у дослідженні RESOLVE (група sham-процедури). Крім того, оцінка профілю безпеки природного перебігу захворювання ґрунтується на даних групи sham-процедури дослідження RESOLVE, яка передбачала проведення імітації інтравітреальної ін'єкції. Таким чином, частина зареєстрованих побічних явищ може бути пов'язана із виконанням процедури, а не із природним перебігом діабетичного макулярного набряку, що обмежує достовірність результатів непрямого порівняння.

За результатами аналізу ефективності витрат фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання встановлено, що застосування фарицимабу має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) при застосуванні лікарського засобу фарицимаб порівняно з природним перебігом захворювання становить [REDACTED] грн на один рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Витрати на фарицимаб порівняно з природним перебігом захворювання є [REDACTED] відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні ([REDACTED]) за умови використання заявленої конфіденційної ціни на заявлений лікарський засіб без ПДВ та [REDACTED] ([REDACTED]) за умови використання конфіденційної ціни на заявлений лікарський засіб з ПДВ або задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на заявлений лікарський засіб з Національного каталогу цін.

Проте при інтерпретації цих результатів слід враховувати, що уповноваженим органом було встановлено низький рівень методологічної якості та деякі обмеження метааналізу Watkins et al., 2023, який був використаний в якості джерела показників клінічної ефективності для проведення фармакоекономічного аналізу. Водночас уповноважений орган зазначає, що результати мережевого метааналізу Watkins et al., 2023 можуть розглядатися як непрямі докази на користь ефективності фарицимабу порівняно із природним перебігом захворювання.

Разом з тим на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат ICER також може мати вплив кількість ін'єкцій фарицимабу протягом першого і наступних років, який має невизначеність, проте він не вплине на якісну характеристику ефективності витрат.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання було встановлено, що застосування фарицимабу є більш витратним порівняно з природним перебігом захворювання, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при повному переході на застосування фарицимабу з першого року аналізу може коливатися у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні вплив на бюджет буде великим (більше 100 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування. Проте витрати на фарицимаб в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на те, що наведена в досьє потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною.

Фарицимаб порівняно з афліберсептом

Аналіз клінічної ефективності та безпеки фарицимабу порівняно з афліберсептом представлено за даними двох багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених досліджень не меншої ефективності фази III високої методологічної якості – YOSEMITE та RHINE. Висновок заявника щодо не меншої ефективності фарицимабу 6 мг у режимах Q8W та T&E порівняно з афліберсептом 2 мг Q8W за зміною BCVA та CST є коректним та підтверджується результатами як 1-річних, так і 2-річних спостережень. Висновок заявника щодо загальної порівнянності профілю безпеки фарицимабу та афліберсепту за даними 2-річного спостереження також є коректним.

Щодо аналізу ефективності витрат фарицимабу порівняно з афліберсептом встановлено наступне. Застосування фарицимабу порівняно з афліберсептом для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, розглядалося уповноваженим органом у рамках модельного аналізу, оскільки афліберсепт не є поточною практикою лікування та наразі не забезпечується пацієнтам за державні кошти. У зв'язку з цим висновки щодо економії коштів слід розглядати виключно в умовному контексті, тобто враховуючи припущення, що афліберсепт умовно надавався б пацієнтам за рахунок державного фінансування. Відповідно до розрахунків заявника, за такого умовного порівняння застосування

фарицимабу є менш витратною технологією порівняно із застосуванням афліберсепту, а умовна економія для одного пацієнта могла б становити [REDACTED] грн у перший рік застосування та [REDACTED] грн у наступні роки. Разом з тим результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат застосування фарицимабу порівняно з афліберсептом методом “мінімізації витрат” дуже залежить від ціни порівнюваних лікарських засобів та показника кількості ін'єкцій протягом першого і наступних років, який, у свою чергу, має невизначеність внаслідок значної варіабельності режиму застосування даної групи препаратів залежно від клінічних показників пацієнта та відсутності даних з реальної клінічної практики (RWE). Зважаючи на це, результат наведеного умовного економічного аналізу слід інтерпретувати з огляду на те, що ціна фарицимабу буде залишатися на рівні заявленої конфіденційної ціни, а показник кількості ін'єкцій створює додаткову невизначеність щодо отриманих результатів. До того ж сумарні витрати на застосування заявленої медичної технології фарицимаб, а також умовної технології порівняння афліберсепт для лікування пацієнтів з ДМН з урахуванням витрат на моніторинг стану пацієнта були б більшими, ніж розраховані заявником у досьє.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету фарицимабу порівняно з афліберсептом встановлено, що наведене порівняння також здійснене у рамках модельного аналізу, оскільки афліберсепт наразі не закуповується та не надається пацієнтам за державні кошти, а отже мова про реальну економію бюджетних коштів у цьому випадку є некоректною. За умовним припущення повного переходу на застосування фарицимабу замість афліберсепту з першого року аналізу, умовна економія могла б коливатися у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування. Проте фактичне навантаження на бюджет у разі впровадження технології фарицимаб щодо цільової групи пацієнтів є більшим, оскільки заявником у досьє при розрахунку прямих витрат не були враховані витрати на моніторинг стану пацієнта.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні вплив на бюджет буде великим (більше 100 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування. Проте витрати на фарицимаб в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на те, що наведена в досьє потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною.

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

За результатами комплексного аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки фарицимабу в порівнянні з природним перебігом захворювання (без активного лікування) уповноваженим органом оцінено рівень доданої клінічної користі з урахуванням таких критеріїв:

- *клінічна значущість результатів для здоров'я*: застосування фарицимабу продемонструвало клінічно значущу перевагу над природним перебігом захворювання у дорослих пацієнтів з ДМН із залученням фовеального центру на основі аналізу клінічно важливих результатів для пацієнта з ДМН, а саме гостроти зору та центральної товщини сітківки. Покращення максимально скоригованої гостроти зору (BCVA) є ключовим показником збереження та відновлення зорової функції, що забезпечує здатність пацієнта виконувати повсякденну діяльність та впливає на якість життя, а зменшення центральної товщини сітківки (CST) відображає стабілізацію анатомічного стану сітківки, що є важливою передумовою для збереження або покращення зорових функцій.

- *величина відносного ефекту*: за зміною BCVA середня різниця становила +16,11 літер на користь фарицимабу T&E (95% CrI: 10,2-21,68), що перевищує мінімально клінічно значущу різницю у 5 літер ETDRS. За анатомічним показником, зміною CST від вихідного рівня зафіксовано зниження товщини сітківки на 168,97 мкм на користь фарицимабу T&E (95% CrI: -215,31; -122,03);

- *профіль безпеки*: застосування фарицимабу не супроводжувалося підвищенням ризику виникнення побічних явищ порівняно з природним перебігом захворювання, що свідчить про прийнятний профіль безпеки препарату;

- *якість представлених даних*: для порівняння фарицимабу з природним перебігом захворювання (без активного лікування) відсутні прямі РКД. У зв'язку з цим аналіз порівняльної клінічної ефективності базувався на результатах непрямого порівняння. За результатами проведеної уповноваженим органом оцінки методологічної якості публікації Watkins et al., 2023 за інструментом AMSTAR-2 встановлено низьку методологічну якість.

Отже, зважаючи на клінічно значущу перевагу фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) за показниками клінічної ефективності, прийнятний профіль безпеки, а також те, що ДМН із залученням фовеального центру є хронічним, прогресуючим захворюванням, яке без належного лікування призводить до стійкого погіршення зору та суттєвого зниження якості життя пацієнтів, а ефективні варіанти лікування в Україні залишаються обмеженими, що свідчить про незадоволену потребу, однак низький рівень методологічної якості систематичного огляду з мережевим метааналізом, уповноважений орган визначив додану клінічну користь фарицимабу порівняно з відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання) як помірну (рівень III).

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.1, 2 та 3 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу фарицимаб щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, в тому числі із застосуванням процедур договорів керованого доступу за показанням для лікування діабетичного макулярного набряку із залученням фовеального центру у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1 або 2 типу.

За результатами систематичного огляду та мережевого метааналізу *Watkins et al., 2023*, фарицимаб у режимі T&E продемонстрував клінічну перевагу порівняно з відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання) щодо покращення гостроти зору (MD +16,11, 95% CrI: 10,2–21,68), а також за анатомічним показником зниження центральної товщини підполя сітківки (MD -168,97 мкм, 95% CrI: -215,31; -122,03) зі статистично значущою різницею за обома результатами. За результатом аналізу безпеки фарицимабу та відсутності активного лікування встановлено, що відношення шансів (Odds Ratio, OR) виникнення очних побічних явищ для фарицимабу порівняно з групою sham-процедури становить 1,46 (95% CrI: 0,53–4,18), а показник OR щодо припинення лікування з будь-яких причин становить 0,78 (95% CrI: 0,16–3,47), що свідчить про відсутність статистично значущої різниці між фарицимабом та відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання).

Водночас низький рівень методологічної якості мережевого метааналізу, обмежена методологічна надійність непрямих порівнянь, суттєва клінічна та методологічна неоднорідність між дослідженнями YOSEMITE/RHINE та RESOLVE, знижують достовірність результатів непрямого порівняння. В той же час, результати мережевого метааналізу можуть розглядатися як непрямі докази на користь ефективності фарицимабу порівняно із природним перебігом захворювання (без активного лікування).

У рамках додаткового аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу порівняно з афліберсептом за результатами 2-річного спостереження досліджень YOSEMITE та RHINE встановлено, що фарицимаб в обох режимах дозування (кожні 8 тижнів та в режимі “лікуй та подовжуй” з інтервалами до 16 тижнів) забезпечував зіставне з афліберсептом кожні 8 тижнів покращення максимально скоригованої гостроти зору (BCVA), водночас демонструючи зменшення центральної товщини сітківки (CST). Показники якості життя, пов'язаного із зором (NEI VFQ-25), були клінічно значущими та зіставними між групами лікування.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування лікарського засобу фарицимаб для лікування дорослих пацієнтів віком 18 років і старше, які мають цукровий діабет 1 або 2 типу з підтвердженим діагнозом ДМН із залученням фовеального центру, враховуючи дисконтування, забезпечує додаткові 1,58 LYG та 2,31 QALY, порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування), а додаткові витрати при цьому становлять [REDACTED] грн у межах 38-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні лікарського засобу фарицимаб порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) становить [REDACTED] грн за один додатково набутий LYG та [REDACTED] грн за один набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є [REDACTED], оскільки значення показника ефективності витрат ICER [REDACTED] за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції без ПДВ, проте за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції з ПДВ або задекларованої граничної оптово-відпускної ціни з Національного каталогу цін витрати на заявлений лікарський засіб будуть [REDACTED]. Однак варто врахувати, що у моделі заявником були використані показники клінічної ефективності порівнюваних технологій з систематичного огляду з мережевим метааналізом *Watkins et al., 2023* щодо якого встановлено низький рівень методологічної якості та виявлені деякі методологічні обмеження, що в свою чергу може мати вплив на результат економічної оцінки. Разом з тим на показник ефективності витрат ICER також може мати вплив кількість ін'єкцій фарицимабу протягом першого і наступних років, який має невизначеність, проте він не вплине на якісну характеристику ефективності витрат.

За результатами додаткового сценарію аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування фарицимабу для лікування заявленої цільової популяції є менш витратною технологією порівняно із застосуванням афліберсепту, а заощадження можуть становити [REDACTED] грн у перший рік застосування та [REDACTED] грн у наступні роки. Проте, оскільки афліберсепт не є поточною практикою лікування та наразі не забезпечується пацієнтам за державні кошти, висновки щодо економії коштів слід розглядати виключно в умовному контексті, тобто враховуючи припущення, що афліберсепт умовно надавався б пацієнтам за рахунок державного фінансування.

Разом з тим, результат економічного аналізу слід інтерпретувати з огляду на те, що ціна фарицимабу буде залишатися на рівні заявленої конфіденційної ціни, показник кількості ін'єкцій створює невизначеність щодо отриманих результатів, а сумарні витрати на застосування порівнюваних технологій з урахуванням затрат на моніторинг стану пацієнта будуть більшими, ніж розраховані заявником в досьє.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, встановлено, що застосування фарицимабу є більш витратним порівняно з природним перебігом захворювання, додатковий вплив на бюджет при повному переході на застосування фарицимабу з першого року аналізу може коливатися у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року

прогнозування. За результатами додаткового сценарію застосування фарицимабу є менш витратним порівняно з афліберсептом, заощадження при повному переході на застосування фарицимабу з першого року аналізу можуть коливатися у межах від ██████ грн до ██████ грн залежно від року прогнозування. Проте зазначені суми не відображають можливих заощаджень бюджету, оскільки афліберсепт на цей час не забезпечується за рахунок коштів державного бюджету, а даний сценарій розглядався уповноваженим органом виключно як умовний.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні встановлено, що при переході на технологію фарицимаб вплив на бюджет буде великим (більше 100 млн грн) у всі роки аналізу для обох технологій порівняння та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить (176 млн грн), у ██████ разів для технології порівняння природний перебіг захворювання залежно від року прогнозування та у ██████ разів для технології порівняння афліберсепт. Проте витрати на фарицимаб в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на те, що наведена в досьє потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною, а додатковий вплив на бюджет може відрізнятися від наданого в досьє внаслідок невизначеностей результатів фармакоеконімічного аналізу.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків лікарських засобів (номенклатур, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, в тому числі із застосуванням процедур договорів керованого доступу встановлено:

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

Фарицимаб у режимі “лікуй та продовжуй” з інтервалами до 16 тижнів продемонстрував значну перевагу над природним перебігом захворювання (без активного лікування) через 12 місяців лікування за ключовими показниками ефективності, зокрема щодо покращення гостроти зору та зменшення товщини центрального підполя сітківки. Водночас низька методологічна якість систематичного огляду з мережевим метааналізом (Watkins et al., 2023) та наявні методологічні обмеження знижують достовірність даних результатів, проте можуть розглядатися як непрямі докази на користь ефективності фарицимабу порівняно із природним перебігом захворювання (без активного лікування). Рівень доданої клінічної користі фарицимабу порівняно з відсутністю активного лікування (природним перебігом захворювання) з урахуванням клінічної значущості результатів для здоров'я, величини відносного ефекту, профілю безпеки та якості доказових даних визначено як помірний (рівень III).

При порівнянні заявленого лікарського засобу з додатковим компаратором за результатами 2-річного спостереження фарицимаб незалежно від режиму (кожні 8

тижнів та в режимі “лікуй та подовжуй” з інтервалами до 16 тижнів) забезпечував зіставне з афліберсептом кожні 8 тижнів покращення гостроти зору, більше зменшення центральної товщини сітківки та зіставні показники якості життя, пов'язаної із зором (дослідження YOSEMITE та RHINE).

Безпека застосування лікарського засобу

За результатами аналізу безпеки встановлено, що фарицимаб має профіль безпеки, зіставний з природним перебігом захворювання (без активного лікування); більшість очних побічних явищ зумовлені самою процедурою інтравітреального введення. За результатами додаткового порівняльного аналізу з афліберсептом встановлено, що профіль безпеки фарицимабу є порівнянним із профілем безпеки афліберсепту,

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

Результати аналізу ефективності витрат застосування фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування) свідчать про те, що витрати на заявлену медичну технологію є [REDACTED] відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції без ПДВ, оскільки значення ICER ([REDACTED] грн/QALY) [REDACTED] та [REDACTED] за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції з ПДВ або задекларованої граничної оптово-відпускної ціни з Національного каталогу цін. Однак варто врахувати, що у моделі заявником були використані показники клінічної ефективності порівнюваних технологій з систематичного огляду з мережевим метааналізом *Watkins et al., 2023* щодо якого встановлено низький рівень методологічної якості та виявлені деякі методологічні обмеження, що в свою чергу може мати вплив на результат економічної оцінки. Крім того, існує невизначеність щодо показника кількості ін'єкцій фарицимабу протягом першого і наступних років, який впливає на показник ICER, проте не впливає на якісну характеристику ефективності витрат.

За результатами додаткового сценарію аналізу ефективності витрат застосування фарицимабу є менш витратною технологією порівняно із застосуванням афліберсепту, а заощадження для одного пацієнта можуть становити [REDACTED] грн у перший рік застосування та [REDACTED] грн у наступні роки. Проте, оскільки афліберсепт не є поточною практикою лікування, висновки щодо економії коштів слід розглядати враховуючи припущення, що афліберсепт умовно надавався б пацієнтам за рахунок державного фінансування. Разом з тим результати додаткового сценарію слід інтерпретувати з огляду на те, що ціна фарицимабу буде залишатися на рівні заявленої конфіденційної ціни, показник кількості ін'єкцій створює невизначеність щодо отриманих результатів, а сумарні витрати на застосування порівнюваних технологій з урахуванням затрат на моніторинг стану пацієнта будуть більшими, ніж розраховані заявником в досьє.

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

За результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, встановлено, що застосування фарицимабу є більш витратним порівняно з природним перебігом захворювання, додатковий вплив на бюджет при повному переході на застосування фарицимабу з першого року аналізу може коливатися у межах від ██████ грн до ██████ грн залежно від року прогнозування.

За результатами додаткового сценарію застосування фарицимабу є менш витратним порівняно з афліберсептом, заощадження при повному переході на застосування фарицимабу з першого року аналізу можуть коливатися у межах від ██████ грн до ██████ грн залежно від року прогнозування. Проте мова про можливу економію бюджетних коштів за таким сценарієм є некоректною, оскільки афліберсепт наразі не забезпечується за рахунок коштів державного бюджету, а даний сценарій розглядався уповноваженим органом виключно як умовний.

Вплив на бюджет при переході на технологію фарицимаб відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський буде великим (більше 100 млн грн) у всі роки аналізу для обох технологій порівняння та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (176 млн грн) в Україні. Проте витрати на фарицимаб в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на те, що наведена в досьє потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною, а додатковий вплив на бюджет може відрізнятися від наданого в досьє внаслідок невизначеностей результатів фармакоекономічного аналізу.

Якість доказових даних

Встановлено низьку методологічну якість систематичного огляду та мережевого метааналізу, що представлений у публікації Watkins et al., 2023, та високу методологічну якість досліджень YOSEMITE та RHINE, в яких порівнювали фарицимаб та афліберсепт.

Організаційні критерії

Впровадження фарицимабу не потребує суттєвих організаційних змін у системі надання медичної допомоги та маршруті пацієнта. Проте слід врахувати, що згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу фарицимаб (ТН ВАБІСМО) даний препарат повинен вводити кваліфікований лікар, який має досвід виконання інтравітреальних ін'єкцій. В свою чергу проведення інтравітреальних ін'єкцій потребує окремої підготовки та проходження додаткового навчання (підвищення кваліфікації) понад стандартну офтальмологічну практику. А отже, цю інформацію необхідно враховувати у випадку впровадження заявленої медичної технології в практику системи охорони здоров'я.

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

За розрахунками заявника кількість пацієнтів, які потребуватимуть фарицимаб становить від 37 631–47 509 осіб з 2026 по 2030 роки. Водночас, враховуючи невизначеність щодо частки пацієнтів із ДМН із залученням фовеального центру, розрахована заявником потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною.

Враховуючи клінічно значущу перевагу фарицимабу порівняно з природним перебігом захворювання (без активного лікування), помірний (III) рівень доданої клінічної користі, прийнятний профіль безпеки, [REDACTED] витрати відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, проте наявність невизначеності оцінки порівняльної клінічної ефективності у зв'язку з непрямим порівнянням, великий вплив на бюджет (перевищення рекомендованого порогового значення ступеня фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування), проте наявність незадоволеної потреби, а також надану до розгляду конфіденційну цінову пропозицію, отже, включення до переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, лікарського засобу фарицимаб (розчин для ін'єкцій, 120 мг/мл; по

0,24 мл у флаконі) для лікування діабетичного макулярного набряку із залученням фовеального центру у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1 або 2 типу рекомендовано за умови застосування процедури договорів керованого доступу.

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

5. Інформація щодо строку дії звіту з рекомендаціями

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