

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 05.06.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 23.06.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

БІОВЕН, розчин для інфузій 10 % по 10 мл, 25 мл, 50 мл або 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картону;

РП UA/14526/01/02, термін дії з 22.03.2021 по 22.03.2026.

Виробник ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА", Україна.

Заявник ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА", Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

БІОВЕН

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm.

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

діюча речовина: Human normal immunoglobulin for intravenous administration;

1 мл препарату містить імуноглобулін людини нормальний 0,1 г (в тому числі імуноглобуліну G (IgG) не менше 98%);

допоміжні речовини: гліцин (кислота амінооцтова); вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

розчин для інфузій

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Біовен слід вводити внутрішньовенно краплинно з початковою швидкістю 0,5–1,0 мл/кг маси тіла/год протягом 30 хвилин. За умови відсутності будь-яких

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

небажаних побічних реакцій швидкість введення можна поступово збільшувати (рекомендоване збільшення на 0,5–1,5 мл/кг маси тіла/год кожні 10 хвилин).

При хронічній запальній нейропатії (що демієлізує) – по 2–4 мл (0,2–0,4 г)/кг/добу протягом 3–7 діб, у разі необхідності – 5-денні курси лікування повторювати з інтервалами у 4 тижні.

Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального допустимого добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів з надлишковою масою тіла.

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

БІОВЕН, розчин для інфузій 10 % по 10 мл, 25 мл, 50 мл або 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картону; РП UA/14526/01/02, термін дії з 22.03.2021 по 22.03.2026.

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

Препарат є імунологічно активною білковою фракцією (розподіл підкласів імуноглобуліну G у препараті: IgG1: 65,6 %, IgG2: 22,1 %, IgG3: 10,8 %, IgG4: 1,5 %), граничний вміст імуноглобуліну A у препараті становить 50 мкг/мл.

Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, у тому числі гепатиту A і B, цитомегаловірусу, вірусу герпесу людини 1 типу, 2 типу та 6 типу, вірусу Епштейна-Барр, вітряної віспи, грипу, кору, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмокока, правцевого та дифтерійного токсину. Має також неспецифічну активність, що проявляється у підвищенні резистентності організму.

Препарат володіє низькою спонтанною антикомплементарною активністю. Препарат є нативним імуноглобуліном G, зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну та опсоно-фагоцитарну функції. Препарат є імунологічно активною білковою фракцією, що виділена з сироватки, або плазми крові людини, перевірених на відсутність антитіл до ВІЛ-1, ВІЛ-2, до вірусу гепатиту C та поверхневого антигену вірусу гепатиту B, очищеною та концентрованою методом фракціонування спирто-водними осадниками, яка пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом та методом нанофільтрації.

Фармакотерапевтична група: Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. Код АТХ J06B A02.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:
хронічна запальна нейропатія (що демієлілізує)

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

Лікарський засіб застосовувати дорослим, дітям та підліткам для замісної імунотерапії у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань:

- синдромів первинного імунодефіциту: вроджена агаммаглобулінемія або гіпогаммаглобулінемія, тяжкий комбінований імунодефіцит, неklasифікований варіабельний імунодефіцит, синдром Віскотта-Олдрича;

- вторинного синдрому дефіциту антитіл: цитопенії різного генезу (гострий та хронічний лейкоз, апластична анемія, стан після терапії цитостатиками), тяжкі форми бактеріально-токсичних та вірусних інфекцій (включаючи хірургічні ускладнення, що супроводжуються бактеріємією і септико-піємічними станами, та ускладнення при підготовці хірургічних хворих до операції);

- аутоімунних захворювань: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура з високим ризиком кровотечі або перед хірургічним втручанням — для корекції кількості тромбоцитів, синдром Гієна-Барре, хронічна запальна нейропатія (що демієлінізує), запальна міопатія, гранулематоз Вегенера, дерматоміозит, системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит), синдром Кавасакі;

- трансплантації кісткового мозку.

Замісна терапія у дорослих, дітей та підлітків (0 – 18 років) при:

- синдромах первинного імунодефіциту з порушенням вироблення антитіл;

- вторинних імунодефіцитів у пацієнтів, які страждають від тяжких або рецидивуючих інфекцій, неефективного протимікробного лікування, або у разі, якщо доведена недостатність специфічних антитіл (ДНСА*) або рівень IgG у сироватці <4 г/л.

*ДНСА – неспроможність досягнення принаймні двократного підвищення титру IgG проти пневмококового полісахариду та вакцин проти поліпептидних антигенів.

Застосовувати у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією COVID-19/SARS-CoV-2.

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

У досьє зазначено, що хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (далі - ХЗДП), МКХ-10 G61-G61.9 G61.8, МКХ-11 8C01.3 присутня у переліку “Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати”, Версія 1.1. За даними Orpha.net ХЗДП входить до переліку рідкісних захворювань (ORPHA:2932).

Під час проведення експертизи з державної ОМТ встановлено, що ХЗДП включено до орфанних захворювань згідно з порталом Orpha.net, однак не внесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом Міністерства охорони

здоров'я України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216.

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» показання до медичного застосування, за яким подавалася заява, а саме хронічна запальна нейропатія (що демієлінізує), не включено до пріоритетних напрямів розвитку сфер 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)

Як зазначено у досьє виділяють дві форми ХЗДП – типову та атипову. Для типової форми притаманні наступні характерні риси: симетрична проксимальна та дистальна м'язова слабкість та порушення чутливості у руках та ногах, які розвиваються протягом не менше 2 місяців; ураження черепних нервів; хронічний прогресуючий, ступінчастий або рецидивуючий перебіг захворювання; зниження або повна відсутність сухожильних рефлексів на руках та ногах. Для атипової форми виділяють один із нижченаведених варіантів: переважно дистальна форма (набута дистальна демієлінізуюча симетрична); асиметрична форма; фокальна форма; моторна форма; сенсорна форма.

Діагностика захворювання ґрунтується на клінічних ознаках, електрофізіологічному дослідженні, дослідженні спинномозкової рідини та біопсії периферичних нервів. Важливою проблемою сьогодення є проведення диференціальної діагностики ХЗДП та інших поширених мотосенсорних уражень периферичних нервів, що найчастіше є ускладненнями цукрового діабету, алкоголізму, аліментарних порушень².

У досьє зазначено, що клінічні прояви є неспецифічними, найчастіше виявляють симетричну або асиметричну (проксимальну й дистальну) м'язову слабкість. Першою скаргою є м'язова слабкість при підйомі сходами або вставанні. Зниження або зникнення рефлексів визначається практично в кожного пацієнта і є неспецифічною ознакою для всіх полінейропатій. Чутливі розлади в кінцівках полягають у порушенні глибокої чутливості (вібраційної, позиційної та дискримінаційної). У патологічний процес залучаються черепні нерви (VI, III, VII пари), виникають автономні порушення. Основним клінічним критерієм для встановлення діагнозу хронічної запальної полінейропатії є постійне прогресування або прогресування з ремісіями впродовж 2 місяців і більше, іноді до 11-24 місяців.

ХЗДП зустрічається рідше, ніж гостра форма та інші запальні полінейропатії. Зустрічається в будь-якому віці, переважно в осіб похилого віку, чоловіки хворіють частіше від жінок. Прогресуючий перебіг захворювання більш

²Бут Г. Новини медицини та фармації, 18 (514) 2014. Сучасні підходи до терапії полінейропатій різного генезу в практиці невролога й ендокринолога, <http://www.mif-ua.com/archive/article/39460>

характерний для хворих похилого віку (28-74 %), тоді як ремітуючий – для пацієнтів молодого та середнього віку (14-45 %)³. Варіанти лікування ХЗДП включають кортикостероїди (зазвичай для наївних пацієнтів), імуноглобулін, який вводять внутрішньовенно та терапевтичний плазмаобмін (плазмаферез).

Заявником пропонується використання імуноглобуліну для стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації. Заявником було проведено консультацію з клінічним експертом в галузі неврології, що має досвід ведення пацієнтів з ХЗДП, та надано лист-підтвердження, у якому зазначається, що підставою для такої когорти пацієнтів є результати клінічного випробування⁴, яке показало, що лише 48% пацієнтів, які отримували гормональну терапію протягом близько 1 року, були чутливі до даної терапії. У групі імуноглобуліну чутливі до терапії імуноглобулінами 88% пацієнтів. Щодо плазмаферезу, то він входить у пакети ПМГ і фінансується з державного бюджету. Однак його доступність є обмеженою і процедура має ряд серйозних протипоказань. Відповідь на лікування з використанням плазмаферезу за різними джерелами інформації становить від 44%⁵ до 85%⁶. Клінічний фахівець також зазначає про те, що у клінічній практиці часто зустрічаються пацієнти з ХЗДП, які не відповідають на першу лінію лікування кортикостероїдами, тобто є стероїд-резистентними, а також ті, яким протипоказані кортикостероїди з різних клінічних міркувань. Однак, в той же час, для частини пацієнтів з обох груп плазмаферез у якості лікування другої лінії може бути або протипоказаним з різних клінічних причин (виражена анемія, порушення згортання крові, порушення серцевого ритму, постінсультний стан, виражена гіпопротеїнемія, гіпотензія, тромбоцитопенія) або недоступним через відсутність у лікарнях спеціального сучасного обладнання, неможливості постановки центрального венозного катетеру анестезіологами, тощо. Клінічний фахівець зауважує, що процедура плазмаферезу є нестандартизованою.

Заявник зазначає, що при визначенні потреби інформація щодо реальної поширеності та захворюваності на ХЗДП в Україні відсутня. Крім того відсутні дані МОЗ, Центру медичної статистики МОЗ, Центру громадського здоров'я МОЗ або інші джерела, що містять відповідну інформацію щодо України (ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий банк, тощо).

З огляду на фактичну неможливість оцінки розміру стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу за

³ Бут Г. Новини медицини та фармації, 18 (514) 2014. Сучасні підходи до терапії полінейропатій різного генезу в практиці невролога й ендокринолога; <http://www.mif-ua.com/archive/article/39460>

⁴ Nobile-Orazio, E., Cocito, D., Jann, S., Uncini, A., Beghi, E., Messina, P., Antonini, G., Fazio, R., Gallia, F., Schenone, A., Francia, A., Pareyson, D., Santoro, L., Tamburin, S., Macchia, R., Cavaletti, G., Giannini, F. & Sabatelli, M. 2012, 'Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial', *Lancet Neurol*, vol. 11, no. 6, Jun, pp. 493-502

⁵ Lieker, I., Slowinski, T., Harms, L., Hahn, K., & Klehmet, J. (2017). A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of clinical apheresis*, 32(6), 486-493.

⁶ Dyck, P. J., Litchy, W. J., Kratz, K. M., Suarez, G. A., Low, P. A., Pineda, A. A., ... & O'Brien, P. C. (1994). A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 36(6), 838-845

рекомендаціями Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 №1741 (далі – Настанова) для вирішення цієї проблеми заявником було побудовано популяційні моделі, які ілюструють поступове відсіювання пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до гормональної терапії та плазмаферезу та переведення їх на медичну реабілітацію – базову медичну технологію, або на лікування внутрішньовенним імуноглобуліном – альтернативна медична технологія. В основу побудови таких моделей було покладено світовий досвід моделювання кількості пацієнтів з ХЗДП в рамках проведення ОМТ, узагальненим джерелом ймовірностей переходів між станами був звіт з ОМТ, проведеної в Австралії⁷.

Початковими значеннями параметрів для моделювання було прийнято всю популяцію пацієнтів з ХЗДП – 969 (545-1515) осіб та захворюваність 8 (6-14) осіб на кожний цикл моделі (тривалість циклу 4 тижні). Такі розрахунки ґрунтувалися на світовому середньому рівні захворюваності на ХЗДП – 0,33 на 100 000 людино-років (95% СІ 0,21-0,53; $I^2 = 95,7\%$), та поширеності – 2,81 на 100 000 осіб (95% СІ 1,58-4,39; $I^2 = 99,1\%$)⁸, а також припущення про наявне населення України на рівні 34,5 млн осіб станом на 1 січня 2022 року⁹.

Таким чином, кількість пацієнтів із ХЗДП з неефективністю/протипоказами до гормональної терапії та плазмаферезу, складає від 42 пацієнтів у перший рік, 101 – другий рік, 147 – третій рік, 193 – четвертий рік, 239 – п'ятий рік.

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

В результаті пошуку уповноваженим органом не було знайдено даних МОЗ та/або Центру медичної статистики МОЗ та/або Центру громадського здоров'я МОЗ щодо захворюваності та поширеності ХЗДП в Україні.

Уповноваженим органом були надіслані листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо наявності статистичних даних щодо кількості пацієнтів із ХЗДП. У листі відповіді на запит уповноваженого органу від клінічних фахівців Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького вказано, що статистичні дані в Україні не впроваджені на державному рівні, державний реєстр пацієнтів з ХЗДП відсутній. Щодо частки (%) серед пацієнтів з ХЗДП тих, які мають резистентність до терапії кортикостероїдами та тих, для яких застосування плазмаферезу є неефективним/які мають певні протипокази до даної терапії, клінічні фахівці зазначили, що частка пацієнтів, які мають резистентність до кортикостероїдів складає від 30 до 70%. У листі відповіді на запит уповноваженого органу від клінічних фахівців Державної наукової установи

⁷Mittal R, Milverton J, Schubert C, Parsons J (2021). Immunoglobulin for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (X3). MSAC Application 1564, Re-submission assessment Report. Commonwealth of Australia, Canberra, ACT. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2B740EDA80B75DFCA25837E00096D86/\\$File/1564%20Final%20report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2B740EDA80B75DFCA25837E00096D86/$File/1564%20Final%20report.pdf)

⁸Broers, M. C., Bunschoten, C., Nieboer, D., Lingsma, H. F., & Jacobs, B. C. (2019). Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 52(3-4), 161-172

⁹<https://bukinfo.com.ua/zhytye-moye/u-kabmini-nazvaly-novu-chyselnist-naselennya-ukrajiny-stanom-na-pochatok-roku-cyfra-vrazhaye>

“Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами зазначено, що частка пацієнтів із ХЗДП, яким було призначено кортикостероїдну терапію склала 21,4%; всі пацієнти отримали позитивну динаміку, випадків резистентності до терапії серед цієї групи пацієнтів зареєстровано не було. У 78,6% пацієнтів з ХЗДП були наявні протипокази до призначення кортикостероїдної терапії, в свою чергу лікування методом плазмаферезу, імуноглобуліном були для цієї категорії пацієнтів фінансово недоступними, тому не використовувались.

Варто зауважити, що використані заявником вхідні дані щодо показників захворюваності та поширеності ХЗДП отримані за результатами систематичного огляду з метааналізом, що описано у публікації Broers, M. C., et al., 2019¹⁰. Мета-аналіз за показником захворюваності включав дані 5 досліджень (Італія, Австралія, Великобританія, Ісландія, Японія), поширеності – 9 досліджень (Англія, Норвегія, Італія, Англія, Австралія, Великобританія, Японія, Ірландія). Гетерогенність між дослідженнями включеними до метааналізів як за показником захворюваності ($I^2 = 95,7\%$) так і за показником поширеності ($I^2 = 99,1\%$) була дуже високою.

За даними порталу Orpha.net поширеність ХЗДП складає 1-9 на 100 000 осіб, але загальновизнано, що частота є недооціненою¹¹. У статті М.М. Орос, д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії і психіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» зазначає, що захворюваність на ХЗДП становить 1 на 100 000 на рік, поширеність – 1-9 на 100 тисяч¹². Таким чином, вхідні показники захворюваності та поширеності для побудови популяційних моделей потенційно можуть бути вищими, а отже і потреба в заявленому лікарському засобі може бути більшою.

Отже, розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є орієнтовним та, відповідно до рекомендацій Настанови, послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Проте, враховуючи вищезазначене та відсутність статистичних даних, кількість стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу в Україні, що потребуватиме заявлений лікарський, є невизначеною.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

¹⁰ Broers, M. C., Bunschoten, C., Nieboer, D., Lingsma, H. F., & Jacobs, B. C. (2019). Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 52(3-4), 161-172

¹¹ [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=877&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2932&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy&title=Chronic%20inflammatory%20demyelinating%20polyneuropathy&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=877&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2932&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy&title=Chronic%20inflammatory%20demyelinating%20polyneuropathy&search=Disease_Search_Simple)

¹² Орос М. Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія: нове в діагностиці та лікуванні. *Здоров'я України* 2022, с. 37 <https://health-ua.com/multimedia/7/0/6/1/4/1665687204.pdf>

Популяція (P, population) – стероїд-резистентна популяція пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації.

Втручання (I, intervention) – імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення (human normal immunoglobulin for intravenous administration);

Компаратор (C, comparator) – плацебо/реабілітація.

Кінцеві точки (O, outcomes) – відсоток пацієнтів, у яких збереглося покращення від базового рівня у скоригованій оцінці непрацездатності за шкалою інвалідизації запальної нейропатії причини та лікування (INCAT, inflammatory neuropathy cause and treatment disability score) 1 бал або більше до 24 тижня.

Варто зауважити, що відповідно до Стандарту медичної допомоги “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія”, затвердженого наказом МОЗ від 21 лютого 2023 року № 338, очікуваними результатами ефективності лікування є досягнення стану ремісії (повної відсутності клінічних ознак захворювання) або суттєвого зниження вираженості симптомів ХЗДП або відсутність прогресування інвалідності. Відповідно до Клінічної настанови, заснованій на доказах “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія” 2023 року¹³ однією із шкал, що використовується для оцінки інвалідизації є шкала INCAT, однак робоча група зазначає, що на момент розробки клінічної настанови шкала INCAT та інші офіційно не валідизована в Україні та не перекладена українською мовою.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником враховано наступні критерії.

В Україні затверджено Стандарт медичної допомоги “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія” (наказ МОЗ від 21 лютого 2023 року № 338) та наявна Клінічна настанова, заснована на доказах “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія”. Відповідно до Клінічної настанови, заснованої на доказах “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія”, внутрішньовенні імуноглобуліни та кортикостероїди повинні бути розглянуті для типової ХЗДП та варіантів ХЗДП при присутності інвалідизуючих симптомів (сильна рекомендація). Плазмаферез має схожий ефект (сильна рекомендація), але може гірше переноситись та складніше виконати. Якщо об’єктивна відповідь на ініціальну терапію неадекватна або підтримуюча доза лікування (внутрішньовенні імуноглобуліни, кортикостероїди або плазмаферез) призводить до значних побічних явищ, повинна бути використана інша терапія першої лінії перед переходом на комбіновану терапію (сильна рекомендація). В залежності від потреб пацієнта повинні надаватись ортези, фізіотерапія, реабілітаційна та психологічна терапія (належна практична порада).

¹³ <https://www.dec.gov.ua/mttd/hronichna-zapalna-demiyelinizuyucha-poliradykulonejropatiya/>

Згідно Настанови, якщо запропонований лікарський засіб призначений для категорії пацієнтів, для якої немає медикаментозного лікування, що в даний час використовується, тоді порівняльною технологією буде вважатись краща підтримуюча терапія (англ. best supportive care) даного захворювання, що використовується в Україні відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

Заявником проаналізовано додаткові джерела про реальну поточну клінічну практику та зазначено, що наявна Програма державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році: пакет 32 “Медична реабілітація дорослих та дітей від трьох років з ураженням нервової системи”¹⁴. Відповідно до консенсусної клінічної настанови Європейської академії неврології та Асоціації периферичних нервів щодо діагностики та лікування хронічної запальної демієлінізуючої полірадикулонеуропатії 2021 року¹⁵ рекомендується міждисциплінарний підхід до лікування пацієнтів з ХЗДП, який включає направлення до спеціалістів з реабілітації, лікування нейропатичного болю та фізичну і трудову терапію.

Відповідно до вітчизняних публікацій заявником зазначено, що лікування ХЗДП полягає в застосуванні людського простого імуноглобуліну внутрішньовенно або кортикостероїдів, при їх неефективності рекомендовано проведення плазмаферезу. Якщо вищеперераховані методи неефективні, доцільно призначати їх комбінацію або додатково застосовувати імуномодулятори (Бут Г., 2014¹⁶). Приблизно у 60–80% пацієнтів із класичною ХЗДП стан покращується при застосуванні лише одного з вищенаведених підходів, проте довготерміновий прогноз тут визначається моментом ініціації лікування і ступенем асоційованого аксонального ураження. Азатіоприн, циклофосфамід і циклоспорин тривалий час використовували як агенти другого ряду, втім, точні дані щодо їх ефективності з рандомізованих контрольованих досліджень недоступні (Матвієнко Ю. О, Боженко Н. Л., 2014¹⁷). Потрібно приділяти увагу й реабілітації пацієнтів із ХЗДП; вона може бути як немедикаментозною (лікувальна фізкультура, фізіотерапія, ортези, плавання), так і медикаментозною (антихолінестеразні препарати та ін.) (Орос М.М., 2022¹⁸).

Заявником проведено консультацію та надано лист від клінічного фахівця, про який згадано у висновку вище, де також зазначається, що використання внутрішньовенного імуноглобуліну вирішить такі питання як уникнення інвалідизації пацієнтів з ХЗДП, покращення якості життя хворих з ХЗДП, а

¹⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-%D0%BF#Text>

¹⁵ Van den Bergh, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-second revision. J Peripher Nerv Syst. 2021;26(3):242-268; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns.12455>

¹⁶ Бут Г. Сучасні підходи до терапії полінейропатій різного генезу в практиці невролога й ендокринолога, Новини медицини та фармації, 18 (514) 2014; <http://www.mif-ua.com/archive/article/39460>

¹⁷ Запальні демієлінізуючі полінейропатії у загальномедичній практиці: посібник для лікарів / Ю. О. Матвієнко, Н. Л. Боженко. — К.: ТОВ «Люди в білому», 2014. — 36 с. ISBN 978-966-97389-4-3

¹⁸ Орос М. Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія: нове в діагностиці та лікуванні. Здоров'я України 2022, с. 37; <https://health-ua.com/multimedia/7/0/6/1/4/1665687204.pdf>

особливо стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору в якості компаратора плацебо/реабілітації відповідно до рекомендацій Настанови.

Відповідно до Стандарту медичної допомоги “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія”, затвердженого наказом МОЗ від 21 лютого 2023 року № 338¹⁹ основними методами лікування ХЗДП залежно від форми є: кортикостероїди, внутрішньовенні імуноглобуліни та плазмаферез. Рівень доказовості ефективності лікування цими методами робить їх рівнозначними. Вибір ініціальної терапії залежить від наявності супутніх станів або захворювань. При відсутності ефективності у лікуванні рекомендовано переглянути іншу опцію лікування та повторно провести диференційний діагноз.

Згідно з консенсусними рекомендаціями щодо діагностики та лікування ХЗДП Європейської академії неврології та Асоціації периферичних нервів щодо діагностики та ведення ХЗДП, 2021 року²⁰ наявність протипоказів до одного з варіантів лікування (внутрішньовенні імуноглобуліни, кортикостероїди або плазмаферез) може допомогти зробити вибір на користь іншого (слабка рекомендація). Залежно від потреб пацієнта слід розглянути можливість застосування ортезів, фізіотерапії, ерготерапії, психологічної підтримки (належна практична порада).

Уповноваженим органом були надіслані листи клінічним фахівцям із запитом надання інформації щодо алгоритму лікування пацієнтів з ХЗДП, які є стероїд-резистентними та мають неефективність або протипокази до плазмаферезу в реальній клінічній практиці. У листі відповіді на запит уповноваженого органу від клінічних фахівців Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького зазначено, що за умов стероїдрезистентності, неефективності або протипоказів до їх застосування, а також плазмаферезу і їх комбінації лікуванням пацієнтів з ХЗДП є застосування внутрішньовенної імуноглобулінотерапії; у випадку, якщо доступ до внутрішньовенного імуноглобуліну відсутній може бути використана підтримуюча терапія з низьким рівнем доказовості. Клінічні фахівці Державної наукової установи “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами зазначили, що пацієнти з ХЗДП та протипоказаннями для призначення кортикостероїдної терапії, для яких лікування методом плазмаферезу або імуноглобуліном були фінансово недоступними (78,6%), переважно отримували судинні препарати для покращення периферичної мікроциркуляції з позитивною динамікою. За даними

¹⁹<https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichna-zapalna-demyelinizuyucha-poliradykulonejropatiya/>

²⁰ Van den Bergh, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-second revision. J Peripher Nerv Syst. 2021;26(3):242-268; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns.12455>

клінічних фахівців Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова при протипоказах до застосування до застосування глюкокортикостероїдів або відсутності ефекту, пацієнтам все ж таки застосовують внутрішньовенний імуноглобулін або плазмаферез, або обидва методи послідовно в залежності від отриманого клінічного ефект або доступності лікувальної процедури.

У відповідь на лист уповноваженого органу Національною службою здоров'я України було надано інформацію за кодом G61.8 Інші запальні поліневропатії (НК 025:2021 “Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я”), відповідно до якої пацієнти із запальними поліневропатіями, що включають ХЗДП, у 2023 році отримували лікування за такими пакетами медичних гарантій – “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у стаціонарних умовах” та “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах” (глава 32 та 33 пакетів медичних послуг, що підлягають оплаті в рамках програми медичних гарантій згідно з Порядком реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2022 р. № 1464).

Враховуючи вищезазначене, вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови та є коректним і прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України для визначеної цільової популяції.

З метою представлення аналізу порівняльної клінічної ефективності застосування внутрішньовенного імуноглобуліну та плацебо у пацієнтів з ХЗДП заявником було проведено пошук прямих та непрямих порівняльних досліджень у базах даних PubMed та Cochrane Library, застосовано відповідні фільтри: систематичний огляд, метааналіз, рандомізоване контрольоване дослідження. В результаті пошуку було знайдено 42 публікації в базі даних PubMed. Джерела інформації з бази Cochrane Library відповідали аналогічним з бази PubMed. Після виключення дублікатів та публікацій, які не відповідали PICO, для подальшого аналізу було відібрано 2 публікації:

- Oaklander AL, et al., 2017²¹ “Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: an overview of systematic reviews”;

- Hughes, et al., 2008²², “Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial”.

Заявником було проведено аналіз кокранівського огляду систематичних оглядів щодо будь-якого лікування ХЗДП, що представлено у публікації Oaklander et al., 2017. Одним з включених систематичних оглядів був

²¹Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ХЗДП): an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 13;1(1):CD010369. doi: 10.1002/14651858.CD010369.pub2. PMID: 28084646; PMCID: PMC5468847

²²Hughes, RA, Donofrio, P, Bril, V, Dalakas, MC, Deng, C, Hanna, K, Hartung, HP, Latov, N, Merkies, IS & van Doorn, PA 2008, 'Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial', Lancet Neurol, vol. 7, no. 2, Feb, pp. 136-144

кокранівський систематичний огляд *Eftimov et al., 2013*²³, що стосувався застосування внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів з ХЗДП та включав 8 рандомізованих контрольованих досліджень. У п'яти дослідженнях внутрішньовенний імуноглобулін порівнювали із плацебо. Найбільшим рандомізованим дослідженням було випробування описане у публікації *Hughes et al., 2008*, що включало 117 пацієнтів з ХЗДП. В результаті аналізу систематичного огляду *Eftimov et al., 2013* заявником зазначено, що оскільки клінічні випробування тривалістю декілька днів або тижнів не дають достовірної інформації про ефективність лікування захворювання, яке триває місяцями або роками, подальшому аналізу підлягали рандомізовані клінічні випробування з найдовшою тривалістю дослідження.

Таким чином, **інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення представлена в досьє за результатами рандомізованого плацебо контрольованого дослідження з перехресним дизайном залежно від відповіді (response-conditional crossover) – ICE (публікація *Hughes et al., 2008*).**

Критерії включення пацієнтів до даного дослідження: вік ≥ 18 років, документально підтверджений діагноз ХЗДП, прогресуюча або рецидивуюча моторна та сенсорна дисфункція принаймні однієї кінцівки, спричинена нейропатією, протягом 2 місяців до вступу в дослідження, значна інвалідизація, визначена за шкалою INCAT від 2 до 9 балів. Два бали за шкалою INCAT може бути прийнятим критерієм виключно в разі інвалідизації нижньої кінцівки. Критерії виключення: лікування глюкокортикостероїдами (>10 мг/добу преднізолону або еквівалентного лікарського засобу), внутрішньовенним імуноглобуліном або застосування плазмаобміну протягом 3 місяців до початку дослідження; вживання харчових добавок з рибою протягом попереднього місяця (повідомлялося, що омега-3 жирні кислоти мають протизапальні властивості); лікування імуномодуючими або імуносупресивними засобами (інтерферон або азатіоприн) протягом останніх 6 місяців до початку дослідження.

За дизайном дослідження включало перший період, період перехресного лікування (англ. crossover-period) залежно від відповіді та фазу розширення. Після відбору пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання внутрішньовенного імуноглобуліну або плацебо (0-1% альбумін). Пацієнти отримували базову навантажувальну дозу 2 г/кг протягом 2-4 днів, а потім підтримувальну інфузію 1 г/кг протягом 1-2 днів кожні 3 тижні протягом 24 тижнів (перший період).

Функціональну інвалідизацію оцінювали за допомогою скоригованого балу за шкалою INCAT через певні проміжки часу (на 16-й день лікування та кожні 3 тижні протягом 24 тижнів). Пацієнти переходили на альтернативне лікування

²³Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, De Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;12:CD001797. DOI:10.1002/14651858.CD001797.pub3

(період перехресного лікування), якщо вони були визнані такими, що не відповідали за шкалою INCAT першого періоду, тобто якщо їх скоригований показник інвалідизації за шкалою INCAT погіршився на 1 бал або більше під час будь-якого візиту після першої інфузії досліджуваного препарату, якщо їх показник був стабільним до 6-го тижня, або якщо їх показник покращився, але повернувся до базового рівня або став нижчим за вихідний рівень у будь-який момент на 6-му тижні або після нього, аж до 24-го тижня включно. Пацієнти в період перехресного лікування отримували альтернативне лікування за тією ж схемою, що і в першому періоді.

Пацієнти, у яких спостерігалось покращення скоригованої оцінки за шкалою INCAT на 1 бал або більше під час усіх візитів у дослідженні, починаючи з 3-го тижня після перехресного переходу, залишалися в періоді перехресного лікування протягом 24 тижнів. Ті, хто не зміг досягти покращення на 3-му тижні після перехресного переходу, або ті, хто мав покращення, але згодом повернувся до базового рівня, або мав кількість балів нижче базового рівня, припинили участь у дослідженні і не увійшли в період продовження участі в дослідженні.

Учасники, які завершили перший період або період перехресного лікування і чий показник інвалідизації за шкалою INCAT постійно був на 1 бал або більше вищим за вихідний рівень, мали право на включення в 24-тижневу подвійну сліпу фазу розширення.

Первинною кінцевою точкою був відсоток пацієнтів, у яких зберігалось покращення базового рівня за скоригованою оцінкою інвалідизації за INCAT на 1 бал або більше до 24 тижня.

Вторинні кінцеві точки включали:

- середню зміну від базового рівня в максимальній силі захвату в першому періоді;

- середню зміну від базового рівня в амплітуді скорочення м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва в проксимальній ділянці в першому періоді;

- час до рецидиву для пацієнтів, які мали відповідь за шкалою INCAT в першому періоді або в періоді перехресного лікування та які увійшли у фазу розширення (рецидив під час фази продовження визначався як погіршення балу інвалідизації за шкалою INCAT на 1 бал або більше порівняно від базового рівня на початку фази розширення).

Дослідницькі кінцеві точки:

- зміна від базового рівня в сумарному балі за MRC протягом першого періоду;

- зміна від базового рівня за ISS протягом першого періоду;

- зміна від базового рівня протягом періоду перехресного лікування та протягом фази розширення за оцінкою сумарного балу MRC, балу ISS, в силі захвату та в амплітуді скорочення м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва.

В дослідження ICE було включено 117 пацієнтів із ХЗДП, з них 59 пацієнтів було рандомізовано до групи внутрішньовенного імуноглобуліну та 58 пацієнтів – до групи плацебо.

Базові характеристики пацієнтів щодо інвалідизації за шкалою INCAT, сили захватів домінантною та недомінантною рукою, сумарної оцінки за шкалою ради з медичних досліджень (Medical Research Council, MRC) та за шкалою сенсорної оцінки (INCAT Sensory Sum, ISS) були подібними в групах пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін або плацебо. Базові характеристики пацієнтів представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Базові характеристики пацієнтів, включених у дослідження ICE

Характеристика	Внутрішньовенний імуноглобулін (n=59)	Плацебо (n=58)
Вік, роки - середнє (SD) - діапазон	50 (17) 19-79	53 (16) 18-83
Стать - чоловіча - жіноча	31 (53%) 28 (47%)	46 (79%) 12 (21%)
Попереднє лікування IGIV	20 (34%)	12 (21%)
Час від появи перших симптомів ХЗДП, роки (SD)	5,8 (7,4)	4,8 (4,9)
Час від встановлення діагнозу ХЗДП, роки (SD)	2,4 (3,7)	1,8 (2,9)
Рівень інвалідизації за шкалою INCAT, бали	4,2 (1,4)	4,1 (1,5)
Амплітуда (мВ)*	1,29 (1,39)	1,82 (1,99)
Сила захвату (кПа) - домінантна рука - недомінантна рука	48,2 (23,6) [†] 47,0 (25,1) [‡]	52,1 (23,3) 50,2 (22,8)
Сумарний бал за MRC	49,3 (6,9)	50,0 (7,2)
Бал за ISS	7,8 (4,9) [†]	7,9 (4,9) [†]

SD - стандартне відхилення (standard deviation);

* амплітуда скорочення проксимального м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва;

[†]n=57;

[‡]n=58.

За результатами **первинної кінцевої точки в першому періоді**, тобто для пацієнтів, які завершили перший період без перехресного переходу, 32 пацієнти (54%), які отримували імуноглобулін мали покращення базового рівня за скоригованою оцінкою інвалідизації за INCAT на 1 бал або більше, що зберігався до 24 тижня, порівняно з 12 пацієнтами (21%), які отримували плацебо (різниця 33,5%, 95% CI 15,4-51,7; $p=0,0002$).

Множинний регресійний аналіз показав, що на результат лікування не вплинула стать ($p=0,977$), час до встановлення діагнозу ХЗДП ($p=0,379$) або амплітуда складного потенціалу дії м'язів ($p=0,536$).

Чотири пацієнти у групі внутрішньовенного імуноглобуліну, які мали перейти на альтернативне лікування (плацебо) протягом першого періоду, оскільки їх скоригована оцінка за шкалою INCAT була стабільною на 6-му тижні або пізніше, продовжили лікування внутрішньовенним імуноглобуліном в першому періоді, і у всіх було покращення за шкалою покращення INCAT, що зберігалось до 24 тижня лікування. Результати аналізу чутливості у разі класифікації цих чотирьох пацієнтів як таких, хто не відповів за оцінкою інвалідизації за шкалою INCAT, були подібними: різниця між групами лікування була 26,8%; 8,6–44,9; $p=0,002$.

Серед 26 пацієнтів у групі внутрішньовенного імуноглобуліну та 46 у групі плацебо, в яких не було відповіді на лікування за оцінкою інвалідизації за шкалою INCAT, більшість пацієнтів перевели на альтернативне лікування: 23 (88%) та 45 (98%) відповідно. Таким чином, в періоді перехресного лікування 23 пацієнта отримали плацебо, а 45 отримали внутрішньовенний імуноглобулін.

Було проведено субаналіз того чи могло попереднє введення внутрішньовенного імуноглобуліну вплинути на відповідь на лікування. 12 з 20 (60%) пацієнтів у групі внутрішньовенного імуноглобуліну, які раніше вже отримували внутрішньовенний імуноглобулін, мали відповідь за оцінкою інвалідизації за шкалою INCAT у першому періоді порівняно з 0 з 12 (0%) пацієнтів у групі плацебо ($p=0,0006$). Подібним чином, 20 із 39 (51%) пацієнтів у групі внутрішньовенного імуноглобуліну, які раніше не отримували внутрішньовенний імуноглобулін, мали відповідь у першому періоді за оцінкою інвалідизації за шкалою INCAT у порівнянні з 12 із 46 (26%) пацієнтів у групі плацебо ($p=0,024$).

У додатковому субаналізі 16 з 59 (27%) пацієнтів у групі внутрішньовенного імуноглобуліну, відповіли за оцінкою інвалідизації за шкалою INCAT в першому періоді з покращенням на 2 бали або більше на 24-му тижні порівняно з 8 з 58 (14%) пацієнтів у групі плацебо ($p=0,074$).

Результати за вторинними та дослідницькими кінцевими точками у першому періоді, періоді перехресного лікування та фазі розширення представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати дослідження ICE

Показник	Перший період (24 тижні)			Період перехресного лікування (в межах тривалості першого періоду)			Фаза розширення (24 тижні)		
	Середня зміна від базового рівня, (SD)		Різниця* (95%CI) p-value	Середня зміна від базового рівня, (SD)		Різниця* (95%CI) p-value	Середня зміна від базового рівня, (SD)		Різниця* (95%CI) p-value
	IGIV (n=59)	Плацебо (n=58)		IGIV (n=45)	Плацебо (n=23)		IGIV (n=31)	Плацебо (n=26)	
Інвалідизація за шкалою INCAT, бали	-1,1 (1,8)	-0,3 (1,3)	-0,7 (-1,3 до -0,2), p=0,010	-1,2 (1,5)	-0,3 (1,8)	-0,9 (-1,7 to -0,1), p=0,022	0,1 (0,7)	0,4 (1,7)	-0,5 (-1,2 до 0,2), p=0,181
Амплітуда (mB)‡	0,69 (1,86)	0,47 (2,29)	0,24 (- 0,53 до 1,00), p=0,542	0,28 (1,71)§	-0,23 (0,82)¶	0,49 (- 0,32 до 1,30), p=0,230	0,01 (1,63)ll	-0,51 (1,84)**	0,78 (- 0,07 до 1,64), p=0,072
Сила захвату (кПа) -домінантна рука -недомінантна	13,2 (19,3)†† 13,3 (17,4)‡‡	1,5 (15,6) 4,3 (14,9)	10,9 (4,6 до 17,2), p=0,0008 8,6 (2,6 до 14,6), p=0,005	15,5 (26,8) 14,6 (23,1)	-1,0 (11,7) -2,9 (11,6)	16,1 (4,5 до 27,7), p=0,007 17,6 (7,0 до 28,1), p=0,001	-0,8 (11,3) -0,3 (11,0)	-3,9 (20,9) -5,6 (22,7)§§	4,3 (-5,0 до 13,6), p=0,353 5,8 (-4,1 до 15,7), p=0,247
Сумарний бал MRC	3,3 (5,6)	0,2 (4,5)	3,1 (1,3 до 4,9), p=0,001	4,4 (6,5)	-0,6 (5,4)	4,7 (1,6 до 7,8), p=0,004	0,8 (4,1)	-1,0 (4,4)	2,0 (-0,3 до 4,3), p=0,081
Бал ISS	-1,2 (3,4)††	0,2 (3,9)††	-1,5 (-2,7 до -0,2), p=0,021	-1,7 (3,8)	-0,5 (3,1)	-0,6 (-2,4 до 1,2), p=0,499	-0,5 (4,0)¶¶	0,2 (2,6)	-0,4 (-2,3 до 1,5) p=0,667

SD - стандартне відхилення (standard deviation);

IGIV - внутрішньовенний імуноглобулін;

*різниця розрахована як середнє значення за методом найменших квадратів (least squares mean);

‡ амплітуда скорочення проксимального м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва;

§n=44; ¶n=20; ll n=29; **n=24; ††n=57; ‡‡n=58; §§n=25; ¶¶n=30.

За результатами вторинних та дослідницьких кінцевих точок **протягом першого періоду** пацієнти в групі внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з групою плацебо мали значно більше покращення від базового рівня в максимальній силі захвату як домінуючої руки (p=0,0008), так і для недомінуючої руки (p=0,005). Покращення за оцінкою зміни від базового рівня сумарного балу за MRC були більшими при введенні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо (p=0,001), як і покращення за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS (p=0,021). Амплітуда скорочення проксимального м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва була трохи більшою при

лікуванні імуноглобуліном порівняно з плацебо хоча це покращення не було статистично значущим ($p=0,542$).

Під час **перехресного періоду** покращення за оцінкою інвалідизації за INCAT на 1 бал мали 26 із 45 пацієнтів (58%), які отримували внутрішньовенний імуноглобулін, і 5 із 23 пацієнтів (22%), які отримували плацебо ($p=0,005$). Більшість пацієнтів вийшли з дослідження під час перехресного періоду через те, що не мали покращення за оцінкою інвалідизації за INCAT. Пацієнти, які були переведені з плацебо на імуноглобулін, мали значно більші покращення від базового рівня порівняно з пацієнтами, які перейшли з внутрішньовенного імуноглобуліну на плацебо за оцінкою інвалідизації за INCAT, сили захвату як домінуючої руки, так і не домінуючої, а також за оцінкою сумарного балу MRC. Покращення від базового рівня у групі внутрішньовенного імуноглобуліну були дещо більшими порівняно з плацебо за оцінкою амплітуди скорочення проксимального м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва та за оцінкою балу ISS, хоча ця різниця не була статистично значущими.

Всього 74 пацієнти, що відповіли на лікування імуноглобуліном або плацебо за оцінкою INCAT під час першого або періоду перехресного лікування були повторно рандомізовані **під час розширеної фази**. З них 43 пацієнти були повторно рандомізовані до групи внутрішньовенного імуноглобуліну, а 31 до групи плацебо.

Основною причиною припинення лікування під час розширеної фази був рецидив симптомів ХЗДП (тобто погіршення інвалідизації за оцінкою за INCAT на 1 бал або більше від базового рівня періоду продовження), який стався у 6 (14%) пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін та в 11 (35%) пацієнтів, які отримували плацебо ($p=0,011$ для різниці між групами).

Для аналізу ефективності під час фази розширення оцінено 57 пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін і мали відповідь за оцінкою інвалідизації за INCAT в першому періоді або в періоді перехресного лікування: 31 із цих пацієнтів випадковим чином було повторно призначено імуноглобулін, а 26 – випадково призначено плацебо. Середня початкова скоригована оцінка інвалідизації за INCAT була подібною в цих двох групах: 2,3 бали (SD 1,5) проти 2,7 балів (SD 1,6) відповідно.

Лікування внутрішньовенним імуноглобуліном під час фази розширення загалом підтримувало або дещо покращувало кілька показників ефективності порівняно з вихідним рівнем при повторній рандомізації, але відмінності порівняно з плацебо не були значущими. Пацієнти, які продовжували отримувати внутрішньовенний імуноглобулін протягом фази розширення, мали значно **довший час до рецидиву**, ніж пацієнти, які отримували плацебо протягом фази розширення ($p=0,011$). Імовірність рецидиву становила 13% при лікуванні внутрішньовенним імуноглобуліном (IVIg) порівняно з 45% при лікуванні плацебо (співвідношення ризиків 0,19, 95% CI 0,05-0,70).

Кілька пацієнтів залишили дослідження через побічні реакції: один (2%) пацієнт з кожної групи лікування протягом першого періоду, двоє (4%) пацієнтів,

що отримували лікування імуноглобуліном протягом періоду перехресного лікування та один (3%) пацієнт, що отримував плацебо під час фази розширення.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження ICE (Hughes et al., 2008) відповідно до рекомендацій Настанови та визначено як середню.

Отже, за висновками заявника результати клінічного випробування порівняльної ефективності внутрішньовенного імуноглобуліну та плацебо ICE (Hughes et al., 2008) показали, що протягом першого періоду у 32 з 59 (54%) пацієнтів, які отримували імуноглобулін, і в 12 з 58 (21%) пацієнтів, які отримували плацебо, відмічалось покращення скоригованої оцінки інвалідності за INCAT, яка зберігалася до 24-го тижня (різниця в лікуванні 33,5%, 95% CI 15,4-51,7; $p=0,0002$). Покращення від базового рівня також було зареєстровано для сили захоплення домінуючою рукою (різниця лікування 10,9 кПа, 4,6-17,2; $p=0,0008$) і недомінуючою рукою (8,6 кПа, 2,6-14,6; $p=0,005$). Результати були подібними протягом перехресного періоду дослідження. Під час фази розширення, пацієнти, які продовжували отримувати внутрішньовенний імуноглобулін, мали довший час до рецидиву порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p=0,011$).

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів клінічної ефективності імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення порівняно з плацебо та зазначає наступне.

Оскільки дослідження ICE має найбільшу вибірку пацієнтів та найдовший період спостереження, містить аналіз застосування внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо за оцінкою інвалідизації за INCAT, що відповідає визначеному PICO в досьє, уповноважений орган приймає представлення результатів порівняльної клінічної ефективності відповідно до даного дослідження.

Дослідження ICE було розроблено з метою порівняння довгострокової ефективності та безпеки внутрішньовенного імуноглобуліну при лікуванні ХЗДП, а також для підтримки процесу ліцензування лікарського засобу внутрішньовенного імуноглобуліну (Gamunex). Дизайн з періодом перехресного лікування залежно від відповіді було використано, щоб у разі потреби пацієнти могли отримати рятувче лікування, а пацієнти, які показали покращення в оцінці інвалідизації за шкалою INCAT під час лікування, були повторно рандомізовані у 24-тижневу фазу продовження лікування.

До даного дослідження було включено пацієнтів віком 18 років і старше з діагнозом ХЗДП, прогресуючою або рецидивуючою моторною та сенсорною дисфункцією щонайменше однієї кінцівки протягом двох місяців до включення в дослідження, зі значною інвалідизацією (2-9 балів за шкалою INCAT). Однак у публікації дослідження ICE – Hughes et al., 2008, що була надана заявником, інформація щодо попереднього застосування стероїдів чи плазмаферезу є обмеженою, оскільки відомо лише те, що одним з критерій виключення пацієнтів

з дослідження було лікування глюкокортикостероїдами >10 мг/добу преднізолону (або еквівалентного лікарського засобу), внутрішньовенним імуноглобуліном або плазмаферезом протягом 3 місяців до початку дослідження, а відповідно до представлених у дослідженні базових характеристик пацієнтів інформація щодо кількості пацієнтів, які були на терапії стероїдами або попередньо отримували плазмаферез відсутня. Крім того, відсутня інформація в описі базових характеристик пацієнтів щодо наявності резистентності до терапії кортикостероїдами, а також неефективності попереднього плазмаферезу (чи наявності протипоказів до застосування плазмаферезу). В той же час, при описі базових характеристик зазначено про попередній досвід лікування внутрішньовенним імуноглобуліном; загалом відсоток пацієнтів, які раніше отримували внутрішньовенний імуноглобулін склав 27%. Проте при верифікації пошуку уповноваженим органом не було знайдено інших доступних клінічних досліджень застосування внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо для заявленої цільової популяції, а саме стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу.

Пацієнти рандомізовані до групи внутрішньовенного імуноглобуліну отримували базову навантажувальну дозу 2 г/кг протягом 2-4 днів, а потім підтримувальну інфузію 1 г/кг протягом 1-2 днів, що відповідає дозуванню у інструкції для медичного застосування (по 2–4 мл (0,2–0,4 г)/кг/добу протягом 3–7 діб), а також Стандарту медичної допомоги «Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія», рекомендаціям щодо діагностики та лікування ХЗДП Європейської Академії Неврології/Товариства периферичних нервів 2021 року та даним Європейського агентства з лікарських засобів. Проте відмінністю між режимом застосування у дослідженні та інструкцією є інтервали застосування заявленого лікарського засобу (у дослідженні - кожні 3 тижні (тобто 21 день), а відповідно до інструкції у разі необхідності 5-денні курси лікування слід повторювати з інтервалами у 4 тижні).

У листі відповіді на запит уповноваженого органу від клінічних фахівців Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького зазначено, що початкове дозування внутрішньовенного імуноглобуліну складає 0,8-2 г/кг ваги впродовж 3-5 днів, а підтримуюча терапія 0,8-2 г/кг ваги 1 раз на місяць в залежності від тяжкості захворювання, ефективності та переносимості терапії. Крім того, за даними Європейського агентства з лікарських засобів дозування внутрішньовенного імуноглобуліну та інтервали між введеннями можуть бути адаптовані відповідно до індивідуального перебігу захворювання.

Рівень інвалідизації у даному дослідженні оцінювали за шкалою INCAT, відповідно до якої 0 балів свідчить про відсутність функціональних порушень, а 10 – нездатність робити будь-які цілеспрямовані рухи руками чи ногами. Силу м'язів оцінювали за сумарним балом MRC. За MRC кожному оціненому м'язу присвоюється певна кількість балів залежно від його функціональності,

максимальний сумарний бал 60, що свідчить про нормальну сили м'язів^{24,25}. Чутливість було оцінено за шкалою ISS, де 0 балів – нормальна чутливість, а 20 – найсильніший дефіцит чутливості (most severe sensory deficit)²⁶.

Таким чином, за результатами дослідження ICE встановлено, що відсоток пацієнтів із ХЗДП, що мали покращення рівня інвалідизації на 1 бал або більше за шкалою INCAT від базового рівня, яке зберігалось до 24 тижнів, був значно більшим при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею як за результатами першого періоду (54% vs 21%; $p=0,0002$) так і за результатами періоду перехресного лікування (58% vs 22%; $p=0,005$). Пацієнти, що отримували внутрішньовенний імуноглобулін порівняно з плацебо за результатами першого періоду мали значно більше покращення від базового рівня в максимальній силі захвату домінуючої руки (різниця 10,9, 95% CI від 4,6 до 17,2; $p=0,0008$) та недомінуючої руки (різниця 8,6; 95% CI від 2,6 до 14,6; $p=0,005$); результати періоду перехресного лікування були послідовні ($p=0,007$ та $p=0,001$, відповідно). Зміна від базового рівня амплітуди скорочення проксимального м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва була трохи більшою при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо за результатами першого (різниця 0,24, 95% CI від -0,53 до 1,00) та перехресного періоду (різниця 0,49, 95% CI від -0,32 до 1,30), без статистично значущої різниці між групами ($p=0,542$ та $p=0,230$).

За результатами дослідницьких кінцевих точок в першому періоді покращення м'язової сили було більшим за оцінкою зміни від базового рівня сумарного балу за MRC при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо (різниця 3,1, 95% CI від 1,3 до 4,9) зі статистично значущою різницею ($p=0,001$), як і покращення чутливості за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS (різниця -1,5 95% CI від -2,7 до -0,2, $p=0,021$). Результати періоду перехресного лікування за оцінкою зміни від базового рівня сумарного балу за MRC були послідовні ($p=0,004$), за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS статистично значуща різниця відсутня ($p=0,499$).

За результатами фази розширення не було встановлено статистично значущої різниці за оцінкою інвалідизації за шкалою INCAT, проте результат досягнутий на попередніх етапах у групі імуноглобуліну практично не змінюється (+0,1) порівняно з плацебо (+0,4), що може свідчити про збереження ефекту в групі внутрішньовенного імуноглобуліну. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно із плацебо дещо покращувало силу м'язів за шкалою MRC та чутливість за шкалою ISS порівняно з вихідним рівнем при повторній рандомізації, без статистично значущої різниці. За оцінкою зміни від базового рівня в максимальній силі захвату домінуючої та недомінуючої руки, а також амплітуди скорочення проксимального м'яза при стимуляції найбільш

²⁴<https://www.polyneuroexchange.com/cidp/assessment-tools#mrc-container>

²⁵https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/338_21022023_kn-hzdp.pdf

²⁶ Merckies ISJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA, van Doorn PA, for the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immunemediated polyneuropathies. Neurology 2000; 54: 943–49.

ураженого рухового нерва відмінності при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо не були значущими, що може бути пов'язано із розміром вибірки пацієнтів.

Пацієнти, які продовжували отримувати внутрішньовенний імуноглобулін протягом фази розширення, мали значно довший час до рецидиву, ніж пацієнти, які отримували плацебо протягом фази розширення ($p=0,011$). Імовірність рецидиву становила 13% при лікуванні внутрішньовенним імуноглобуліном порівняно з 45% при лікуванні плацебо (HR 0,19, 95% CI 0,05-0,70).

Варто зауважити, що у Клінічній настанові, заснованій на доказах “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія”, 2023²⁷ робочою групою зазначено, що на момент розробки клінічної настанови шкали INCAT, ISS, MRC та інші офіційно не валідизовані в Україні та не перекладені українською мовою, про що уповноваженим органом зазначено у висновку вище.

Отже, застосування внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів з ХЗДП **за результатами першого періоду** дослідження ICE має клінічні переваги порівняно з плацебо щодо покращення рівня інвалідизації на 1 бал або більше за шкалою INCAT від базового рівня, яке зберігалось до 24 тижнів, покращення від базового рівня в максимальній силі захвату домінуючої та недомінуючої руки, щодо покращення м'язової сили через 24 тижні за оцінкою зміни від базового рівня сумарного балу за MRC та покращення чутливості за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS; клінічна перевага внутрішньовенного імуноглобуліну зберігалась і за результатами **перехресного періоду** зі статистично значущою різницею за всіма кінцевими точками, окрім покращення чутливості за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS. Крім того, пацієнти, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін протягом **фази розширення**, мали значно довший час до рецидиву, ніж пацієнти, які отримували плацебо протягом фази розширення. Проте відсутність інформації щодо наявності у пацієнтів, що брали участь у дослідженні ICE, резистентності до терапії кортикостероїдами, а також неефективності попереднього плазмаферезу (чи наявності протипоказів до застосування плазмаферезу) впливає на узагальнення результатів даного дослідження для цільової популяції, визначеної у досьє.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення, що представлена в досьє.

Заявником було проаналізовано профіль безпеки імуноглобуліну людини нормальний для внутрішньовенного введення порівняно з плацебо за даними дослідження ICE (Hughes et al., 2008).

Дані про безпеку за кожен період дослідження (перший, період перехресного лікування, фаза розширення) були об'єднані, щоб отримати повну картину щодо побічних реакцій. Популяція безпеки складалася з 113 пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін, і 95 пацієнтів, які отримували

²⁷ <https://www.dec.gov.ua/mttd/hronichna-zapalna-demiyelinizuyucha-poliradykulonejropatiya/>

плацебо. Рівень експозиції при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну був майже вдвічі більшим, ніж при застосуванні плацебо (1096 проти 575 інфузій).

Для корекції різниці в частоті застосування внутрішньовенний імуноглобулін або плацебо було розраховано кількість побічних реакцій (далі – ПР) на інфузію. ПР, про які повідомлялося у $\geq 5\%$ пацієнтів у групі лікування, незалежно від того чи були вони пов'язані з лікуванням, представлено у таблиці 3.

Таблиця 3. ПР, про які повідомлялося у $\geq 5\%$ пацієнтів у групі лікування

ПР	IGIV (n=113)			Плацебо (n=95)		
	Пацієнти	ПР	Частота*	Пацієнти	ПР	Частота*
Будь-які ПР	85 (75%)	377	34,4%	45 (47%)	120	20,9%
Головний біль	36 (32%)	57	5,2%	8 (8%)	15	2,6%
Лихоманка	15 (13%)	27	2,5%	0	0	0%
Гіпертензія	10 (9%)	20	1,8%	4 (4%)	6	1,0%
Астенія	9 (8%)	10	0,9%	3 (3%)	4	0,7%
Озноб	9 (8%)	10	0,9%	0	0	0,0%
Біль в спині	9 (8%)	10	0,9%	3 (3%)	3	0,5%
Висип	8 (7%)	13	1,2%	1 (1%)	1	0,2%
Артралгія	8 (7%)	11	1,0%	1 (1%)	1	0,2%
Нудота	7 (6%)	9	0,8%	3 (3%)	3	0,5%
Запаморочення	7 (6%)	3	0,6%	1 (1%)	1	0,2%
Грип	6 (5%)	6	0,5%	2 (2%)	2	0,3%

*Відсоток ПР у популяції безпеки, поділений на загальну кількість інфузій у групі (1096 для групи IGIV та 575 для групи плацебо)

IGIV – внутрішньовенний імуноглобулін

ПР, які, на думку дослідника, були пов'язані з досліджуванним препаратом, були зареєстровані у 62 з 113 (55%) пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін, і у 16 із 95 (17%) пацієнтів, які отримували плацебо. Більшість ПР у групі внутрішньовенного імуноглобуліну були легкими, а найпоширенішими явищами, пов'язаними з прийомом препарату, були головний біль (44 з 1096 (4,0%) інфузій) і лихоманка (26 з 1096 (2,4%) інфузій). У групі плацебо повідомлялося про головний біль у 7 з 575 (1,2%) інфузій, без повідомлень про лихоманку.

Серйозні ПР були зареєстровані у 6 із 113 (5%) пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін (9 з 1096 інфузій, 0,8%), і у 8 із 95 (8%) пацієнтів, які отримували плацебо (11 з 595 інфузій, 1,9%). За винятком одного випадку помірної бронхопневмонії та одного тяжкого рецидиву симптомів ХЗДП, усі серйозні ПР зникли до кінця дослідження.

В одного пацієнта, який отримав дві інфузії імуноглобуліну протягом першого періоду та перейшов (через 25 днів після останньої інфузії) на плацебо, розвинувся летальний сепсис: через 14 днів після останньої інфузії плацебо під час перехресного періоду пацієнт вийшов з дослідження через недостатній терапевтичний ефект, і сепсис розвинувся приблизно через 6 тижнів після виходу з дослідження. Ні попередній рецидив симптомів ХЗДП, ні розвиток сепсису дослідник не вважав пов'язаними з лікуванням.

Заявником також додатково було проаналізовано ретроспективне дослідження, описане у публікації *Waheed et al., 2019*²⁸, щодо профілю безпеки внутрішньовенного імуноглобуліну, до якого було включено 438 пацієнтів із нервово-м'язовими захворюваннями, з яких 221 пацієнт мав ХЗДП (50,5%). Протягом семи місяців (з 1 січня 2010 року по 30 липня 2010 року) спеціалістами було введено внутрішньовенний імуноглобулін в домашніх умовах або в спеціалізованому аптечному центрі. Загалом за період збору даних було проведено 5867 інфузій, у тому числі 3256 інфузій для пацієнтів із ХЗДП. Середній час спостереження протягом усього дослідження становив 21 тиждень.

ПР виникали у 2,9% інфузій і в 16,9% пацієнтів загалом. Для порівняння, у групі ХЗДП ПР виникали після 1,9% інфузій та у 12,2% пацієнтів. Найбільш поширені ПР у пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін в амбулаторних умовах усіх пацієнтів включених до даного дослідження та пацієнтів саме з ХЗДП представлено у таблиці 4.

Таблиця 4. Найбільш поширені ПР при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну в амбулаторних умовах (*Waheed et al., 2019*)

ПР	Усі пацієнти		Пацієнти з ХЗДП	
	Інфузій n = 5867	Пацієнтів n = 438	Інфузій n = 3256	Пацієнтів n = 221
Усі	172 (2,9%)	74 (16,9%)	63 (1,9%)	27 (12,2%)
Головний біль	90 (1,5%)	51 (11,6%)	26 (0,8%)	16 (7,2%)
Гіпертензія	28 (0,5%)	18 (4,1%)	14 (0,4%)	9 (4,1%)
Кропив'янка	27 (0,5%)	15 (3,4%)	12 (0,4%)	6 (2,7%)
Інші ^a	23 (0,4%)	15 (3,4%)	9 (0,3%)	5 (2,3%)
Нудота	22 (0,4%)	14 (3,2%)	6 (0,2%)	4 (1,8%)
Грипоподібні симптоми	16 (0,3%)	13 (3,0%)	7 (0,2%)	6 (2,7%)
Лихоманка	7 (0,1%)	5 (1,1%)	5 (0,2%)	3 (1,4%)

²⁸ Waheed, W, Ayer, GA, Jadoo, CL, Badger, GJ, Aboukhatwa, M, Brannagan, TH, 3rd & Tandan, R 2019, 'Safety of intravenous immune globulin in an outpatient setting for patients with neuromuscular disease', *Muscle Nerve*, vol. 60, no. 5, Nov. pp. 528-537

Біль у спині	4 (0,1%)	4 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Синдром асептичного менінгіту	4 (0,1%)	4 (0,9%)	1 (0,1%)	1 (0,5%)
Ригідність м'язів ший	3 (0,1%)	3 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Задишка	3 (0,1%)	3 (0,7%)	1 (0,1%)	1 (0,5%)

^a Біль у животі, діарея, тремтіння, озноб, запаморочення, холодний піт, стиснення в грудях, псевдосудомі, біль у ший та ногах, підвищене серцебиття, відчуття важкості, збільшення лімфатичних вузлів, судомі ніг, гематоми в ділянці порту.

Найчастішими ПР були головний біль, гіпертензія, висип і нудота. Було зареєстровано чотири серйозних ПД, усі з яких були випадками синдрому асептичного менінгіту (0,9% пацієнтів). Один із випадків стався у пацієнта з ХЗДП (0,5% пацієнтів).

За результатами аналізу профілю безпеки заявником зроблено висновки, що серйозні ПР, не були більш поширеними при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо.

В результаті верифікаційного аналізу уповноваженим органом було знайдено публікацію **Donofrio et al., 2010**²⁹, метою якої було представлення безпеки та переносимості тривалого застосування внутрішньовенного імуноглобуліну на додаток до первинних опублікованих результатів дослідження ICE (Hughes et al., 2008). Оскільки у даній публікації детальніше представлено аналіз серйозних ПР, уповноважений орган додатково зазначає, що у 3 пацієнтів (2,7%), які отримували внутрішньовенний імуноглобулін, повідомлялося про 5 випадків серйозних ПР, пов'язаних з прийомом препарату, а саме помірні пірексія, блювання помірного ступеня, підозра на тромбоемболію легеневої артерії помірного ступеня та 2 випадки головного болю помірного ступеня. Аналогічний відсоток пацієнтів, які отримували плацебо, зазнали 4 серйозних ПР, пов'язаних з прийомом препарату, а саме тяжка астма, порушення мозкового кровообігу середнього ступеня тяжкості, тромбоз глибоких вен середнього ступеня тяжкості та легка астма) були зареєстровані у 3 пацієнтів (3,2%).

Більшість пов'язаних з прийомом препарату серйозних ПР (7 з 9, 77,8%) сталися протягом першого періоду. Крім того, з 9 серйозних ПР 55,6% сталися протягом 1 доби і 77,8% - протягом 3 діб від початку інфузії досліджуваного препарату.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Hughes et al., 2008 за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій³⁰.

У дослідженні ICE, що представлено у публікації Hughes et al., 2008, вивчається чітко визначене клінічне питання. Розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим, пацієнти та дослідники залишались "засліпленими" щодо розподілу на лікування як під час першого період з періодом перехресного

²⁹ <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/801187>

³⁰ https://moz.gov.ua/uploads/10/50328-dn_1741_06102023_dod.pdf

лікування (24 тижня) та після повторної рандомізації у фазі розширення (24 тижня). Група лікування і контролю є схожими на початку дослідження, єдиною різницею між групами було досліджуване лікування. Режим дозування, спосіб введення та частота детально визначені як для досліджуваного ЛЗ, так і для плацебо. В якості плацебо було обрано альбумін через його подібність за зовнішнім виглядом до внутрішньовенного імуноглобуліну. У публікації відсутня інформація щодо супутньої терапії пацієнтів групи лікування та контролю. Результати вимірюються у стандартний, валідний, надійний спосіб та представлені за всіма визначеними кінцевими точками. Результати оцінки клінічної ефективності наведено зі стандартним відхиленням (standard deviation), різниця між групами розрахована як середнє значення за методом найменших квадратів (least squares mean) з довірчими інтервалами (95% CI) та P-value. Оцінка профілю безпеки представлена за кількістю ПР на інфузію з метою корекції різниці в частоті застосування внутрішньовенного імуноглобуліну або плацебо; статистична оцінка профілю безпеки відсутня, результати наведено описово і деталізовано.

За результатами оцінки встановлено, що дослідження має прийнятну методологічну якість, однак відсутність інформації щодо наявності у пацієнтів, що брали участь у дослідженні ICE, резистентності до терапії кортикостероїдами, а також неефективності попереднього плазмаферезу (чи наявності протипоказів до застосування плазмаферезу) впливає на узагальнення результатів даного дослідження для цільової популяції, визначеної у досьє.

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення включений до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)³¹ за показаннями первинний імунodefіцит, синдром Кавасакі та гістіоцитоз клітин Лангерганса.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення включений до **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971³²).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги³³ наявний **Стандарт медичної допомоги “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія”**, затверджений наказом МОЗ від 21 лютого 2023 року № 338³⁴.

Відповідно до даного стандарту основними методами лікування ХЗДП залежно від форми є: кортикостероїди, внутрішньовенні імуноглобуліни та плазмаферез. Рівень доказовості ефективності лікування цими методами робить

³¹ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

³² <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

³³ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

³⁴ <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichna-zapalna-demyelinizuyucha-poliradykulonejropatiya/>

їх рівнозначними. Лікування рекомендовано розпочинати пацієнтам, перебіг хвороби яких призводить до інвалідизації.

Малодоступність плазмаферезу в більшості медичних закладів робить цей метод третьою опцією після кортикостероїдів та внутрішньовенних імуноглобулінів.

Внутрішньовенні імуноглобуліни можуть бути препаратом вибору (особливо для моторної ХЗДП). Рекомендовано провести перший курс лікування в дозі 2 г/кг маси тіла розділений на 2-5 днів з подальшою підтримуючою терапією через кожні 3 тижні в дозі 1 г/кг маси тіла розділений на декілька днів. Разова доза не повинна перевищувати 40-80 г/день. Через 6-12 місяців для першого року лікування та через 1-2 роки для 2-3 року лікування рекомендовано робити спроби зменшити дозу імуноглобулінів (на 25%) або збільшувати інтервал між лікуванням для вирішення питання ефективності лікування та потреби в продовженні підтримуючої терапії.

Пацієнти, що досягли клінічної ремісії і припинили терапію, продовжують перебувати під спостереженням та їх стан має оцінюватись кожні 6 місяців з метою виявлення можливого об'єктивного погіршення та необхідності повернення на терапію або додавання терапії другої лінії (азатіоприн, ритуксимаб).

У досьє представлено консенсусну клінічну настанову Європейської академії неврології та Асоціації периферичних нервів з діагностики та лікування хронічної запальної демієлінізуючої полірадикулонеуропатії, звіт спільної робочої групи, другий перегляд від 2021 року (European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision)³⁵.

Вперше консенсусні рекомендації Європейської академії неврології та Асоціації периферичних нервів щодо діагностики та ведення ХЗДП були опубліковані у 2005 році, та переглянуті у 2010 році. Основною метою цього другого перегляду є оновлення настанови 2010 року відповідно до методології Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE), формулювання рекомендацій на основі доказів та надання належних практичних порад оснований на консенсусі для клінічної практики.

Основні рекомендації щодо лікування.

Початкове лікування (індукційне):

- Внутрішньовенні імуноглобуліни та кортикостероїди повинні бути розглянуті для типової ХЗДП та варіантів ХЗДП за наявності інвалідизуючих симптомів (сильна рекомендація). Плазмаферез має схожий ефект (сильна рекомендація), але може гірше переноситись та складніше виконати. Наявність протипоказів до одного з цих варіантів лікування може допомогти зробити вибір

³⁵ Van den Bergh, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-second revision. J Peripher Nerv Syst. 2021;26(3):242-268; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns.12455>

на користь іншого (слабка рекомендація). Переваги та недоліки необхідно роз'яснити пацієнту, який повинен бути включений у процес прийняття рішення (належна практична порада).

- Якщо об'єктивна відповідь на початкове лікування неадекватна або підтримуюча доза лікування (внутрішньовенні імуноглобуліни, кортикостероїди або плазмаферез) призводить до значних побічних явищ, повинна бути використана інша терапія першої лінії перед переходом на комбіновану терапію (сильна рекомендація). Може бути розглянуте додавання імуносупресантів або імуномодуляторів, але немає достатніх доказів для рекомендації будь-яких конкретних препаратів (належна клінічна порада). При прийнятті рішення повинно братись до уваги активність захворювання: наявність прогресії, загострень або демонстрації стійкої залежності від лікування, з іншого боку - наявність дефіциту, який не може бути покращений внаслідок тяжкої хронічної аксональної дегенерації (належна практична порада).

- При моторній ХЗДП внутрішньовенні імуноглобуліни повинні бути розглянуті як початкова терапія (належна практична порада).

Підтримуюче лікування:

- Якщо терапія першої лінії ефективна, повинно бути розглянуто продовження цієї терапії до досягнення максимального результату (сильна рекомендація), в подальшому доза повинна бути зменшена або збільшений інтервал, щоб визначити найменшу ефективну підтримуючу дозу (належна практична порада).

- Підшкірні імуноглобуліни та внутрішньовенні імуноглобуліни можуть бути підтримуючою терапією у імуноглобулін-чутливих пацієнтів з активним захворюванням (сильна рекомендація).

- Невропатичний біль необхідно лікувати препаратами відповідно до опублікованих настанов лікування невропатичного болю (належна практична порада).

- Повинні бути надані поради щодо догляду за стопами, фізичних вправ, дієти, керування автомобілем та ведення здорового способу життя. Залежно від потреб пацієнта слід розглянути можливість застосування ортезів, фізіотерапії, ерготерапії, психологічної підтримки (належна практична порада). Необхідно надати інформацію про групи підтримки пацієнтів (належна практична порада).

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Для оцінки ефективності витрат застосування імуноглобуліну людини нормального порівняно із використанням плацебо/медичної реабілітації для лікування стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації, було використано метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані

на якість (QALY), які додає пацієнту застосування імуноглобуліну людини нормального. Заявником було обґрунтовано вибір методу визначеною різницею в ефективності застосування заявленого лікарського засобу та плацебо/медичної реабілітації, яка була визначена на етапі клінічного аналізу.

Для аналізу заявником було побудовано модель Маркова. Усі пацієнти входять в модель на фоні попередньої неефективності та/або серйозних побічних реакцій застосування гормональної терапії та плазмаферезу.

Звертаємо увагу, що в дослідженні ICE (Hughes et al. 2008), на основі якого побудована фармакоекономічна модель, відсутня інформація щодо неефективності та/або серйозних побічних реакцій на фоні попереднього застосування гормональної терапії та плазмаферезу, тому характеристика пацієнтів, які входять в модель, є припущенням заявника.

Пацієнти, що застосовують імуноглобулін, в межах моделі могли перебувати у станах “стартова терапія ІГ”, “підтримуюча терапія ІГ”, “ремісія (ІГ)”, “плацебо/медична реабілітація”, “смерть”. Пацієнти, для яких передбачено тільки відсутність лікування (плацебо) та медична реабілітація, могли знаходитись у станах “плацебо/медична реабілітація” та “смерть”. Часовий горизонт - 25 років, цикл - 4 тижні. В моделі передбачається, що пацієнти, які входять у модель, мають середній вік 50 років і вагу 70 кг.

Результати фармакоекономічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу імуноглобуліну людини нормального порівняно з плацебо/медичною реабілітацією за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення Компаратор: плацебо/медична реабілітація. Модель побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: стероїд-резистентна популяція пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації.
		Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).
		Часовий горизонт моделювання становить 25 років.

		Початковий середній вік пацієнта у моделі становить 50 років ³⁶ , що відповідає середньому віку пацієнтів, включених у дослідження ICE (Hughes et al. 2008).
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження ICE (Hughes et al. 2008), матриці переходів між станами - публікація Mittal et al. 2021³⁷. Дані щодо корисності: показник корисності для пацієнтів із ХЗДП ґрунтувався на публікації Mahdi-Rogers, McCrone & Hughes 2014, показник зменшення корисності внаслідок прогресування захворювання - на публікації Ahmad et al. 2020, показник зменшення корисності внаслідок внутрішньовенного введення лікарського засобу - Weeks, Tierney & Weinstein 1991; Wyndham et al. 2019, показник збільшення корисності внаслідок застосування імуноглобуліну людини нормального - Mittal et al. 2021. За результатами економічної оцінки у межах 25-річного горизонту моделювання було отримано наступні результати: 8,80 QALY для імуноглобуліну людини нормального та 8,17 QALY для плацебо/медичної реабілітації. Застосування імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення забезпечує додаткові 0,63 QALY для стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: - витрати на стартову та підтримуючу терапію заявленим ЛЗ; - витрати на підтримуючу терапію (реабілітацію). Непрямі витрати та витрати на лікування побічних реакцій в аналіз включені не були (побічні реакції вважаються короточасними та тимчасовими, тому не бралися до уваги при проведенні фармакоекономічного аналізу (Mittal et al. 2021)). Заявлена конфіденційна ціна на імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення (розчин д/інф. 10% по 50 мл або 100 мл) становить █████ грн та █████ грн відповідно (тобто █████ грн за 1 мл 10%). <i>Варто зазначити, що заявником не було заявлено конфіденційну цінову пропозицію на розчин д/інф. 10% по 10 мл та 25 мл та не було використано ці форми випуску у фармакоекономічному аналізі.</i> Гранична оптово-відпускна ціна імуноглобуліну людини нормальний для внутрішньовенного введення (внутрішньовенне введення, розчин д/інф. 10% по 50 мл або 100 мл), визначена в Реєстрі відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі

³⁶<https://rarediseases.org/rare-diseases/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy/>

³⁷[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2B740EDA80B75DFCA25837E00096D86/\\$File/1564%20Final%20report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2B740EDA80B75DFCA25837E00096D86/$File/1564%20Final%20report.pdf)

		лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2025 року, затвердженому наказом МОЗ України від 13.03.2025 р. №442, становить 12140,08 грн та 30435,47 грн за одиницю лікарської форми (флакон). Лікування імуноглобуліном людини нормальним слід проводити до настання ремісії або неефективності лікування. Витрати виключно на імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для одного пацієнта на цикл лікування (28 днів) становлять [REDACTED] грн для стартової терапії та [REDACTED] грн для підтримуючої терапії. Прямі медичні витрати на плацебо/медичну реабілітацію для одного пацієнта визначались на основі тарифу на реабілітацію, що становить 10820 грн на медичну послугу, відповідно до пакету медичних послуг “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах” Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2022 р. № 1464. Витрати за результатами моделювання Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення) на горизонт моделювання 25 років з дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (плацебо/медична реабілітація) на горизонт моделювання 25 років з дисконтуванням 3%: [REDACTED] грн. Різниця витрат: [REDACTED] грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER): • [REDACTED] грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості. За висновком заявника проведений однофакторний аналіз чутливості виявив стійкість результатів фармакоекономічного аналізу. Найбільший вплив на результати дослідження мають ціна заявленого лікарського засобу, вага пацієнта і стартовий вік, проте коливання значень ключових параметрів не призводять до зміни статусу технології імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у пацієнтів з позиції ефективності витрат для лікування стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації. Також заявником було проведено багатофакторний аналіз чутливості, проте не було інтерпретовано його результат, тому цей аналіз не представляється уповноваженим органом у висновку.

5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	1. Ключовими структурними припущеннями моделювання є те, що вважається, що ефект лікування є постійним протягом всього горизонту спостережень. 2. Транзиторні (легкі) побічні ефекти не включені в модель, оскільки вони вважаються такими, що не мають або мають дуже низькі наслідки для якості життя та витрат (Mittal R, 2021). При проведенні фармакоекономічного аналізу вважалось, що побічні реакції були короточасними та тимчасовими, тому не бралися до уваги (Mittal R, 2021). 3. При проведенні фармакоекономічного моделювання було зроблено припущення, що пацієнти, які перейшли до стану ремісії, не потребують подальшого лікування, перебуваючи тільки під спостереженням, що відповідає відсутнім витратам на лікування. Це відповідає стандарту медичної допомоги «Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія», 2023 та публікації Mittal R, 2021. Відповідно до вищезазначених джерел фармакоекономічна модель враховує, що пацієнти, які досягли клінічної ремісії і припинили терапію, продовжують перебувати під спостереженням та їх стан має оцінюватись кожні 6 місяців з метою виявлення можливого об'єктивного погіршення та необхідності повернення на терапію. Модель передбачає, що пацієнти можуть залишатися в такому стані здоров'я або відновити лікування стартовою дозою імуноглобуліну, якщо рецидив спостерігається через термін більше 6 місяців, або підтримуючою дозою імуноглобуліну, якщо рецидив менший 6 місяців. 4. Оскільки ХЗДП є хронічною хворобою, схильною до виникнення рецидивів і ремісій, лікування часто є досить тривалим. Хоча відсутні контрольовані дослідження, які стосуються питань дозування або частоти застосування, багато клініцистів починають лікування з навантажувальної дози 2 г/кг, розділеної на 2-5 днів і повторні інфузії 0,5 г/кг кожні 2 тижні або 1 г/кг кожні 3 тижні або 2 г/кг щомісяця понад 2-3 місяці. Якщо стан пацієнта покращується, лікування продовжують до досягнення максимального покращення. Після цього дозу імуноглобуліну можна зменшити або припинити застосування, щоб визначити, чи можна продовжувати використання. Модель припускає, що якщо у пацієнта повторний рецидив, необхідною є додаткова терапія (азатіоприн, ритуксимаб) в таких дозах і частоті, які визначаються емпірично для кожного пацієнта, що неможливо технічно включити у розрахунки. З іншої сторони, відсутність відповіді на лікування відповідає стану "Симптоматична терапія" у фармакоекономічній моделі та покривається пакетом медичних послуг "Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах". 5. За відсутності інших доступних даних при проведенні фармакоекономічного аналізу було зроблено припущення, що показники збільшення або зменшення корисності не прив'язані до застосування певного лікарського засобу, а тільки до стану пацієнта: настання ремісії або рецидиву. У зв'язку з цим було зроблено припущення, що збільшення корисності при настанні
---	--	---

		ремисії є аналогічним як і в дослідженні імуноглобуліну у порівнянні з преднізолоном (McCrone et al., 2003), а зменшення корисності є аналогічним як і при прогресуванні розсіяного склерозу (Ahmad et al., 2020).
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення для лікування стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації, забезпечує додаткові 0,63 QALY, порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології ([REDACTED] грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння ([REDACTED] грн) у [REDACTED] разів.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації становить [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування імуноглобуліну нормального є неефективними порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації, оскільки показник ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

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

1. У дослідженні ICE (Hughes et al., 2008), на основі якого було побудовано матриці переходу між станами моделі Маркова, інформація щодо попереднього застосування стероїдів чи плазмаферезу є обмеженою, оскільки відомо лише те, що одним з критеріїв виключення пацієнтів з дослідження було лікування глюкокортикостероїдами >10 мг/добу преднізолону (або еквівалентного лікарського засобу), внутрішньовенним імуноглобуліном або плазмаферезом протягом 3 місяців до початку дослідження, а відповідно до представлених у дослідженні базових характеристик пацієнтів інформація щодо кількості пацієнтів, які були на терапії стероїдами або попередньо отримували плазмаферез відсутня. Крім того, відсутня інформація в описі базових характеристик пацієнтів щодо наявності резистентності до терапії кортикостероїдами, а також неефективності попереднього плазмаферезу (чи наявності протипоказів до застосування плазмаферезу), що створює невизначеність щодо проведення узагальнення результатів дослідження ICE до цільової популяції, визначеної у досьє, та, відповідно, невизначеність щодо

результатів фармакоекономічного аналізу для лікування саме стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації.

2. Заявником було включено в модель витрати на стартову та підтримуючу терапію заявленим лікарським засобом та витрати на підтримуючу терапію (реабілітацію), проте не включено витрати на введення заявленого лікарського засобу (імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення). З огляду на внутрішньовенний спосіб введення заявленого лікарського засобу, відповідно до інструкції для медичного застосування, заявлений лікарський засіб слід застосовувати лише в умовах стаціонару при дотриманні правил асептики. Крім того, відповідно до інструкції для медичного застосування обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів з надлишковою масою тіла. Врахування витрат на введення лікарського засобу (в т.ч. вартість госпіталізації, необхідних аналізів) призведе до незначного збільшення інкрементального показника ефективності витрат (ICER), проте відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування імуноглобуліну людини нормального залишаться неефективними порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації.

3. За даними дослідження ICE (Hughes et al., 2008), на результатах якого було побудовано фармакоекономічну модель, імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення застосовувався в навантажувальній дозі 2 г/кг розділений на 2-4 дні з подальшою підтримуючою терапією в дозі 1 г/кг розділений на декілька днів, що відповідає дозуванню у інструкції для медичного застосування (по 2–4 мл (0,2–0,4 г)/кг/добу протягом 3–7 діб), а також Стандарту медичної допомоги «Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія», рекомендаціям щодо діагностики та лікування ХЗДП Європейської Академії Неврології/Товариства периферичних нервів 2021 року та даним Європейського агентства з лікарських засобів. Проте відмінністю між дослідженням та інструкцією є інтервали застосування заявленого лікарського засобу (у дослідженні - кожні 3 тижні (тобто 21 день), а відповідно до інструкції - у разі необхідності 5-денні курси лікування слід повторювати з інтервалами у 4 тижні).

Заявником у розрахунках було враховано дозування 2 г/кг (тобто 0,4 г/кг/добу протягом 5 днів) для навантажувальної дози та 1 г/кг (тобто 0,2 г/кг/добу протягом 5 днів) для підтримуючої дози, що відповідає як дозуванню у дослідженні, так і у інструкції для медичного застосування та демонструє увесь діапазон дозувань при середній тривалості застосування, що становить 5 днів. Крім того, заявником було приведено у відповідність інтервал застосування лікарського засобу у дослідженні (3 тижні) до інтервалу із інструкції для медичного застосування та циклу фармакоекономічної моделі (4 тижні). Проте заявником не було враховано варіабельність дозувань та тривалості застосування імуноглобуліну людини нормального у аналізі

чутливості. У зв'язку з цим, уповноваженим органом було проведено верифікацію впливу даного параметра на результат фармакоекономічного аналізу та встановлено, що при зміні дозувань та тривалості застосування імуноглобуліну людини нормального показник ICER може коливатись від [REDACTED] грн/QALY при мінімальному дозуванні і мінімальній тривалості застосування до [REDACTED] грн/QALY при максимальному дозуванні і максимальній тривалості застосування.

Проте, оскільки дані щодо порівняльної клінічної ефективності, що були перенесені в модель, ґрунтувались на клінічному дослідженні ICE (Hughes et al., 2008), уповноважений орган вважає коректним використання дозування та тривалості застосування відповідно до цього дослідження.

Крім того, варто зазначити, що дозування, тривалість та інтервал застосування імуноглобуліну людини нормального є мінливими та визначаються індивідуально, оскільки за даними Європейського агентства з лікарських засобів дозування внутрішньовенного імуноглобуліну та інтервали між введеннями можуть бути адаптовані відповідно до індивідуального перебігу захворювання. З огляду на це, значення ICER є варіабельним через значну залежність від індивідуальних характеристик пацієнта та перебігу захворювання, проте, у будь-якому разі, його значення за заявленою конфіденційною ціною залишається більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), що відповідає рівню неефективних витрат.

4. У досьє заявником зазначено, що відповідно до пункту 7 загальної частини Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2022 р. № 1464, НСЗУ оплачує медичні послуги, що включені до пакетів медичних послуг, наведених у главі 33 “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах” розділу II цього Порядку, лише ті послуги, що надавалися не менше 14 календарних днів (крім випадків смерті пацієнта до закінчення зазначених 14 днів), але не більше двох послуг (реабілітаційних циклів) протягом року для одного пацієнта, таким чином витрати на підтримуючу терапію (реабілітацію) становили: двічі на рік по 10820 гривень. Проте у фармакоекономічній моделі враховано, що витрати на плацебо/медичну реабілітацію виникатимуть кожного циклу (28 днів) протягом усього часового горизонту моделі (13 разів на рік протягом 25 років).

Крім того, розрахунок витрат на реабілітацію заявником здійснювався як добуток ставки на медичну послугу та вагового коефіцієнта, що становить 1,151. Варто зазначити, що ваговий коефіцієнт для реабілітації, що становить 1,151, використовується для розрахунку витрат за пакетом “Стационарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій”, а розрахунки за пакетом “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах” не передбачають застосування вагових коефіцієнтів.

Таким чином витрати на реабілітацію є завищеними орієнтовно у 5 разів з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я)

відповідно до діючих умов. Розрахунок витрат на реабілітацію з урахуванням пункту 7 загальної частини та глави 33 Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році (максимум дві послуги на рік та без застосування вагового коефіцієнту) призведе до збільшення інкрементального показника ефективності витрат (ICER), тому відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування імуноглобуліну людини нормального залишаться неефективними порівняно застосуванням плацебо/медичної реабілітації.

Отже, за результатами оцінки економічного аналізу уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори впливають на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER), однак його значення за заявленою конфіденційною ціною залишається більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), що відповідає рівню неефективних витрат.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до базового сценарію у наданій заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування імуноглобуліну людини нормального порівняно із плацебо/медичною реабілітацією можливе, якщо заявлена конфіденційна ціна на лікарський засіб імуноглобулін людини нормальний буде знижена не менше ніж на █████% від заявленої цінової пропозиції (зокрема, до рівня █████ грн за пляшку/флакон 50 мл) для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн та на █████% від заявленої цінової пропозиції (зокрема, до рівня █████ грн за пляшку/флакон 50 мл) для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації на підставі як змодельованих, так і незмодельованих прямих медичних витрат для лікування стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації.

За даними заявника при проведенні аналізу впливу на бюджет інформація щодо реальної поширеності та захворюваності на ХЗДП в Україні була відсутня. Крім того, неможливо було оцінити емпірично розмір стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/ протипоказами до плазмаферезу. Для вирішення цієї проблеми заявником було побудовано популяційні моделі, у яких моделюється поступове відсіювання пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до гормональної терапії та плазмаферезу та переведення їх на медичну реабілітацію – медична технологія порівняння або на лікування внутрішньовенним імуноглобуліном людини нормальним – заявлена медична технологія.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Розрахунки ґрунтувалися на світовому середньому рівні поширеності та захворюваності на ХЗДП за даними міжнародних публікацій, а також припущенні про наявне населення України. Далі застосовувались популяційні моделі, які передбачали застосування ймовірностей переходів між станами (Mittal R, 2021) для визначення кількості пацієнтів, що будуть стероїд-резистентними, з неефективністю/протипоказами до гормональної терапії та плазмаферезу.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням змодельованої кількості пацієнтів. Використання матриць переходів між станами дає уявлення про щорічне число живих і померлих пацієнтів, тому кількість пацієнтів у таблиці 6 відображена з урахуванням показників смертності (лише живі пацієнти).

Згідно з міжнародними рекомендаціями ISPOR щодо аналізу впливу на бюджет, цей аналіз не передбачає дисконтування (надання меншої цінності майбутнім грошовим потокам) витрат відповідно до ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012», проте у аналізі впливу на бюджет з використанням змодельованих витрат заявником було використано дисконтування 3%. Витрати у аналізі впливу на бюджет, що представлений заявником, є заниженими, тому у висновку (таблиця 6) представляються результати розрахунків заявника з використанням змодельованих витрат проте без врахування дисконтування.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування імуноглобуліну людини нормального порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації із використанням змодельованих витрат

	1 рік	2 рік	3 рік	4 рік	5 рік
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування*	42	101	147	193	239
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують плацебо/медичну реабілітацію	42	101	147	193	239
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати	0	0	0	0	0

імуноглобулін людини нормальний					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор - плацебо/медичну реабілітацію**	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати імуноглобулін людини нормальний**	42	101	147	193	239
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без імуноглобуліну людини нормального, грн					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом (імуноглобуліном людини нормальним), грн					
- з них витрати на імуноглобулін людини нормальний, грн					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

*кількість пацієнтів, які потребують лікування, є усередненою кількістю пацієнтів, що отримували лікування впродовж року, із популяційної моделі, побудованої заявником

**заявником у новому сценарії щодо кількості пацієнтів, які використовують компаратор - плацебо/медичну реабілітацію, було зазначено ту кількість пацієнтів, для яких імуноглобулін виявився неефективним, проте у новому сценарії всі пацієнти, які потребують лікування,

розпочинали лікування з імуноглобуліну і лише у разі його неефективності переходили до застосування плацебо/медичної реабілітації

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні імуноглобуліну людини нормального, що коливається від ██████████ грн у перший рік аналізу до ██████████ грн у п'ятий рік при використанні сценарію повного переходу пацієнтів на застосування імуноглобуліну людини нормального ("новий сценарій"). 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 сценарії повного переходу пацієнтів на застосування імуноглобуліну людини нормального вплив на бюджет буде великим (понад 100 млн грн) з першого по п'ятий рік аналізу та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні починаючи з четвертого року аналізу.

На запит уповноваженого органу заявником було додатково проведено аналіз впливу на показники бюджету з використанням незмодельованих витрат. Заявник при розрахунках даного сценарію використав підхід поступового 20%-переходу з плацебо/медичної реабілітації на заявлений лікарський засіб. Оскільки заявником було розраховано додатковий вплив на бюджет імуноглобуліну людини нормального як різницю між витратами виключно на заявлений лікарський засіб у новому сценарії (витрати лише на 20% пацієнтів у перший рік, 40% у другий рік і т.д., без урахування витрат на пацієнтів, які отримують реабілітацію) та діючим сценарієм, що є некоректним та заниженим, результати аналізу впливу на показники бюджету застосування імуноглобуліну людини нормального порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації із використанням незмодельованих витрат не представляються уповноваженим органом у висновку.

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

1. Заявником при розрахунку змодельованої кількості пацієнтів було представлено усереднену кількість пацієнтів за кожен рік популяційної моделі. Таким чином, кількість пацієнтів у моделі, що отримували лікування на кінець кожного року, є більшою, ніж розраховано заявником.

2. Відповідно до розрахунків заявника перші два цикли популяційної моделі не виникають жодні витрати, оскільки за результатами моделювання пацієнти із ХЗДП входять у модель і починають лікування зі стероїдів та плазмаферезу, тому перші стероїд-резистентні пацієнти з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу з'являються лише на третій цикл моделювання. Такий підхід є некоректним, оскільки цільовою популяцією у досьє є стероїд-резистентні пацієнти з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, тому на перший цикл моделі такі пацієнти мали отримувати лікування. З огляду на використаний заявником підхід, у першому та другому циклі моделі, пацієнти,

що потребували лікування, його не отримували, що призводить до зниження додаткового впливу на бюджет.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що використання імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного використання для лікування стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації, є більш витратним ніж застосування плацебо/медичної реабілітації. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, та обмежену інформацію щодо попереднього застосування пацієнтами стероїдів чи плазмаферезу у дослідженні ICE, також впливають на результати аналізу впливу на бюджет. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні при повному переході на застосування імуноглобуліну людини нормального за розрахунками заявника є великим та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні починаючи з четвертого року аналізу.

З огляду на значну залежність результатів аналізу ефективності витрат від дозування та тривалості застосування імуноглобуліну людини нормального, що визначаються індивідуально залежно від перебігу захворювання, ці параметри також мають значний вплив на результати аналізу впливу на бюджет. Крім того, завищення заявником витрат на реабілітацію в рамках проведення аналізу ефективності витрат призводить також до завищення витрат у діючому сценарії та, відповідно, незначного зниження додаткового впливу імуноглобуліну людини нормального на бюджет.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення для лікування стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу представлено порівняно із плацебо. Вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови та є коректним і прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України для визначеної цільової популяції.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу та плацебо для стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу представлено заявником за результатами рандомізованого плацебо контрольованого дослідження з перехресним дизайном залежно від відповіді (response-conditional crossover) – ICE (публікація Hughes et al., 2008). При цьому популяцією у дослідженні ICE були дорослі пацієнти з ХЗДП будь-якої форми, проте інформація щодо

наявності у пацієнтів, що брали участь у дослідженні ICE, резистентності до терапії кортикостероїдами, а також неефективності попереднього плазмаферезу (чи наявності протипоказів до застосування плазмаферезу) відсутня.

Заявником за результатами дослідження ICE зроблено висновки, що протягом першого періоду у 32 з 59 (54%) пацієнтів, які отримували імуноглобулін, і в 12 з 58 (21%) пацієнтів, які отримували плацебо, відмічалася покращення скоригованої оцінки інвалідизації за INCAT, яка зберігалася до 24-го тижня (різниця в лікуванні 33,5%, 95% CI 15,4-51,7; $p=0,0002$). Покращення від базового рівня також було зареєстровано для сили захоплення домінуючою рукою (різниця лікування 10,9 кПа, 4,6-17,2; $p=0,0008$) і недомінуючою рукою (8,6 кПа, 2,6-14,6; $p=0,005$). Результати були подібними протягом перехресного періоду дослідження. Під час фази розширення, пацієнти, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін, мали довший час до рецидиву порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p=0,011$).

Таким чином, інформація про наявність клінічних переваг застосування внутрішньовенного імуноглобуліну у стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу порівняно з плацебо має високий ступінь невизначеності. В той же час, при верифікації пошуку уповноваженим органом не було знайдено інших доступних клінічних досліджень застосування внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо для заявленої цільової популяції, а саме стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу.

Результати профілю безпеки представлені у досьє за даними дослідження ICE та зроблено висновки, що серйозні ПР, не були більш поширеними при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо, що є коректним, оскільки за даними публікації Hughes et al., 2008 серйозні ПР були зареєстровані у 6 із 113 (5%) пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін (9 з 1096 інфузій, 0,8%), і у 8 із 95 (8%) пацієнтів, які отримували плацебо (11 з 595 інфузій, 1,9%). За винятком одного випадку помірної бронхопневмонії та одного тяжкого рецидиву симптомів ХЗДП, усі серйозні ПР зникли до кінця дослідження. Більшість ПР у групі внутрішньовенного імуноглобуліну були легкими, а найпоширенішими ПР, пов'язаними з прийомом препарату, були головний біль (44 з 1096 (4,0%) інфузій) і лихоманка (26 з 1096 (2,4%) інфузій). У групі плацебо повідомлялося про головний біль у 7 з 575 (1,2%) інфузій, без повідомлень про лихоманку.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення має додану корисність проте є більш витратним порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, та становить [REDACTED] грн/QALY за базовим сценарієм заявника. Проте заявником не було враховано витрати на введення

заявленого лікарського засобу та некоректно враховано вартість пакетів медичної допомоги при розрахунку витрат на реабілітацію, тому значення ICER може бути більшим. Крім того, дозування внутрішньовенного імуноглобуліну та інтервали між введеннями можуть бути адаптовані відповідно до індивідуального перебігу захворювання, тому значення ICER також значно залежить від індивідуальних характеристик кожного пацієнта та, у зв'язку з цим, є варіабельним, втім витрати залишаються неефективними, а показник ICER, у середньому, буде наближений до розрахованого заявником. Невизначеність щодо клінічних переваг імуноглобуліну людини нормального для лікування саме стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації, створює також невизначеність щодо результатів аналізу ефективності витрат.

Представлений заявником розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є орієнтовним та, відповідно до рекомендацій Настанови, послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Однак, зважаючи на відсутність статистичних даних, кількість стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, що потребуватиме заявлений лікарський, є невизначеною.

За результатами аналізу впливу на бюджет відповідно до розрахунків заявника встановлено, що застосування імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення пов'язане з додатковими витратами, порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації, що є коректним. Проте, заявником було некоректно проведено аналіз впливу на бюджет, зокрема використано дисконтування. Додатковий вплив на бюджет без дисконтування, розрахований уповноваженим органом, при використанні сценарію повного переходу пацієнтів з плацебо/медичної реабілітації на застосування імуноглобуліну людини нормального орієнтовно може коливатися від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Крім того, заявником було використано витрати з моделі Маркова, тому не врахування витрат на введення заявленого лікарського засобу та завищення витрат на реабілітацію також незначно занижують додатковий вплив на бюджет імуноглобуліну людини нормального. Відповідно невизначеність результатів ефективності витрат впливає на невизначеність результатів аналізу впливу на бюджет для цільової популяції пацієнтів.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що

повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я:

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу БІОВЕН, розчин для інфузій 10 % по 10 мл, 25 мл, 50 мл або 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картону; РП UA/14526/01/02, термін дії з 22.03.2021 по 22.03.2026, запропонованого для лікування хронічної запальної нейропатії (що демієлінізує), щодо можливості включення препарату до 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.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності імуноглобуліну людини нормального для лікування стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативність):

З метою представлення аналізу порівняльної клінічної ефективності застосування внутрішньовенного імуноглобуліну та плацебо у пацієнтів з ХЗДП заявником було проведено пошук прямих та непрямих порівняльних досліджень у базах даних PubMed та Cochrane Library, застосовано відповідні фільтри: систематичний огляд, метааналіз, рандомізоване контрольоване дослідження. В результаті пошуку було знайдено 42 публікації в базі даних PubMed. Джерела інформації з бази Cochrane Library відповідали аналогічним з бази PubMed. Після виключення дублікатів та публікацій, які не відповідали PICO, для подальшого аналізу було відібрано 2 публікації:

- *Oaklander AL, et al., 2017 “Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: an overview of systematic reviews”;*

- Hughes, et al., 2008, “Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial”.

Заявником було проведено аналіз кокранівського огляду систематичних оглядів щодо будь-якого лікування ХЗДП, що представлено у публікації *Oaklander et al., 2017*. Одним з включених систематичних оглядів був кокранівський систематичний огляд *Eftimov et al., 2013*, що стосувався застосування внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів з ХЗДП та включав 8 рандомізованих контрольованих досліджень. У п'яти дослідженнях внутрішньовенний імуноглобулін порівнювали із плацебо. Найбільшим рандомізованим дослідженням було випробування описане у публікації *Hughes et al., 2008*, що включало 117 пацієнтів з ХЗДП. В результаті аналізу систематичного огляду *Eftimov et al., 2013* заявником зазначено, що оскільки клінічні випробування тривалістю декілька днів або тижнів не дають достовірної інформації про ефективність лікування захворювання, яке триває місяцями або роками, подальшому аналізу підлягали рандомізовані клінічні випробування з найдовшою тривалістю дослідження.

Таким чином, інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення представлена в досьє за результатами рандомізованого плацебо контрольованого дослідження з перехресним дизайном залежно від відповіді (response-conditional crossover) – ICE (публікація *Hughes et al., 2008*).

В дослідження ICE було включено 117 пацієнтів із ХЗДП, з них 59 пацієнтів було рандомізовано до групи внутрішньовенного імуноглобуліну та 58 пацієнтів – до групи плацебо.

Дослідження ICE було розроблено з метою порівняння довгострокової ефективності та безпеки внутрішньовенного імуноглобуліну при лікуванні ХЗДП, а також для підтримки процесу ліцензування лікарського засобу внутрішньовенного імуноглобуліну (Gamunex). Дизайн з періодом перехресного лікування залежно від відповіді було використано, щоб у разі потреби пацієнти могли отримати рятівне лікування, а пацієнти, які показали покращення в оцінці інвалідизації за шкалою INCAT під час лікування, були повторно рандомізовані у 24-тижневу фазу продовження лікування. Рівень інвалідизації у даному дослідженні оцінювали за шкалою INCAT, відповідно до якої 0 балів свідчить про відсутність функціональних порушень, а 10 – нездатність робити будь-які цілеспрямовані рухи руками чи ногами. Силу м'язів оцінювали за сумарним балом MRC. За MRC кожному оціненому м'язу присвоюється певна кількість балів залежно від його функціональності, максимальний сумарний бал 60, що свідчить про нормальну сили м'язів.

Чутливість було оцінено за шкалою ISS, де 0 балів – нормальна чутливість, а 20 – найсильніший дефіцит чутливості (most severe sensory deficit). Таким чином, за результатами дослідження ICE встановлено, що відсоток пацієнтів із

ХЗДП, в яких знизився рівень інвалідизації на 1 бал або більше за шкалою INCAT від базового, і яке зберігалось до 24 тижнів, був значно більшим при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею, як за результатами першого періоду (54% vs 21%; $p=0,0002$), так і за результатами періоду перехресного лікування (58% vs 22%; $p=0,005$). Пацієнти, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін порівняно з плацебо за результатами першого періоду мали значно більше покращення від базового рівня в максимальній силі захвату домінуючої руки (різниця 10,9, 95% CI від 4,6 до 17,2; $p=0,0008$) та недомінуючої руки (різниця 8,6; 95% CI від 2,6 до 14,6; $p=0,005$); результати періоду перехресного лікування були послідовні ($p=0,007$ та $p=0,001$, відповідно). Зміна від базового рівня амплітуди скорочення проксимального м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва була трохи більшою при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо за результатами першого (різниця 0,24, 95% CI від -0,53 до 1,00) та перехресного періоду (різниця 0,49, 95% CI від -0,32 до 1,30), без статистично значущої різниці між групами ($p=0,542$ та $p=0,230$).

За результатами дослідницьких кінцевих точок в першому періоді покращення м'язової сили було більшим за оцінкою зміни від базового рівня сумарного балу за MRC при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо (різниця 3,1, 95% CI від 1,3 до 4,9) зі статистично значущою різницею ($p=0,001$), як і покращення чутливості за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS (різниця -1,5 95% CI від -2,7 до -0,2, $p=0,021$). Результати періоду перехресного лікування за оцінкою зміни від базового рівня сумарного балу за MRC були послідовні ($p=0,004$), за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS статистично значуща різниця відсутня ($p=0,499$).

За результатами фази розширення не було встановлено статистично значущої різниці за оцінкою інвалідизації за шкалою INCAT, проте результат досягнутий на попередніх етапах у групі імуноглобуліну практично не змінюється (+0,1) порівняно з плацебо (+0,4), що може свідчити про збереження ефекту в групі внутрішньовенного імуноглобуліну. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно із плацебо дещо покращувало силу м'язів за шкалою MRC та чутливість за шкалою ISS порівняно з вихідним рівнем при повторній рандомізації, без статистично значущої різниці. За оцінкою зміни від базового рівня в максимальній силі захвату домінуючої та недомінуючої руки, а також амплітуди скорочення проксимального м'яза при стимуляції найбільш ураженого рухового нерва відмінності при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з плацебо не були значущими, що може бути пов'язано із розміром вибірки пацієнтів.

Пацієнти, які продовжували отримувати внутрішньовенний імуноглобулін протягом фази розширення, мали значно довший час до рецидиву, ніж пацієнти, які отримували плацебо протягом фази розширення ($p=0,011$). Імовірність рецидиву становила 13% при лікуванні внутрішньовенним імуноглобуліном порівняно з 45% при лікуванні плацебо (HR 0,19, 95% CI 0,05-0,70).

Отже, застосування внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів з ХЗДП за результатами першого періоду дослідження ICE має клінічні переваги порівняно з плацебо щодо покращення рівня інвалідизації на 1 бал або більше за шкалою INCAT від базового рівня, яке зберігалось до 24 тижнів, покращення від базового рівня в максимальній силі захвату домінуючої та недомінуючої руки, щодо покращення м'язової сили через 24 тижні за оцінкою зміни від базового рівня сумарного балу за MRC та покращення чутливості за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS; клінічна перевага внутрішньовенного імуноглобуліну зберігалась і за результатами перехресного періоду зі статистично значущою різницею за всіма кінцевими точками, окрім покращення чутливості за оцінкою зміни від базового рівня балу за ISS. Крім того, пацієнти, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін протягом фази розширення, мали значно довший час до рецидиву, ніж пацієнти, які отримували плацебо протягом фази розширення.

Безпечність:

Заявником було проаналізовано профіль безпеки імуноглобуліну людини нормальний для внутрішньовенного введення порівняно з плацебо за даними дослідження ICE (Hughes et al., 2008).

ПР, які, на думку дослідника, були пов'язані з досліджуванним препаратом, були зареєстровані у 62 з 113 (55%) пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін, і у 16 із 95 (17%) пацієнтів, які отримували плацебо. Більшість ПР у групі внутрішньовенного імуноглобуліну були легкими, а найпоширенішими явищами, пов'язаними з прийомом препарату, були головний біль (44 з 1096 (4,0%) інфузій) і лихоманка (26 з 1096 (2,4%) інфузій). У групі плацебо повідомлялося про головний біль у 7 з 575 (1,2%) інфузій, без повідомлень про лихоманку.

Серйозні ПР були зареєстровані у 6 із 113 (5%) пацієнтів, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін (9 з 1096 інфузій, 0,8%), і у 8 із 95 (8%) пацієнтів, які отримували плацебо (11 з 595 інфузій, 1,9%). За винятком одного випадку помірної бронхопневмонії та одного тяжкого рецидиву симптомів ХЗДП, усі серйозні ПР зникли до кінця дослідження.

В одного пацієнта, який отримав дві інфузії імуноглобуліну протягом першого періоду та перейшов (через 25 днів після останньої інфузії) на плацебо, розвинувся летальний сепсис: через 14 днів після останньої інфузії плацебо під час перехресного періоду пацієнт вийшов з дослідження через недостатній терапевтичний ефект, і сепсис розвинувся приблизно через 6 тижнів після виходу з дослідження. Ні попередній рецидив симптомів ХЗДП, ні розвиток сепсису дослідник не вважав пов'язаними з лікуванням.

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

Для оцінки ефективності витрат застосування імуноглобуліну людини нормального порівняно із використанням плацебо/медичної реабілітації для лікування стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації, було використано метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування імуноглобуліну людини нормального. Заявником було обґрунтовано вибір методу визначеною різницею в ефективності застосування заявленого лікарського засобу та плацебо/медичної реабілітації, яка була визначена на етапі клінічного аналізу.

Для аналізу заявником було побудовано модель Маркова. Усі пацієнти входять в модель на фоні попередньої неефективності та/або серйозних побічних реакцій застосування гормональної терапії та плазмаферезу.

Отже, за розрахунками заявника застосування імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення для лікування стероїд-резистентної популяції пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації, забезпечує додаткові 0,63 QALY, порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації, враховуючи дисконтування.

Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (██████████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████████ грн) у █████ разів.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення порівняно із застосуванням плацебо/медичної реабілітації становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY).

За результатами оцінки економічного аналізу уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER), за заявленою конфіденційною ціною залишається більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Якість доказових даних:

За результатами оцінки встановлено, що дослідження ICE, яке представлено у публікації *Hughes et al., 2008*, має прийнятну методологічну якість.

Організаційні критерії:

У досьє зазначено, що хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія, МКХ-10 G61-G61.9 G61.8, МКХ-11 8C01.3 присутня у переліку “Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати”, Версія 1.1. За даними Orpha.net ХЗДП входить до переліку рідкісних захворювань (ORPHA:2932).

Під час проведення експертизи з державної ОМТ встановлено, що ХЗДП включено до орфанних захворювань згідно з порталом Orpha.net, однак не внесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до

скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216.

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров’я на 2023-2025 роки» показання до медичного застосування, за яким подавалася заява, а саме хронічна запальна нейропатія (що демієлінізує), не включено до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров’я.

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

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

В результаті пошуку уповноваженим органом не було знайдено даних МОЗ та/або Центру медичної статистики МОЗ та/або Центру громадського здоров’я МОЗ щодо захворюваності та поширеності ХЗДП в Україні.

За даними порталу Orpha.net поширеність ХЗДП складає 1-9 на 100 000 осіб, але загальноновизнано, що частота є недооціненою. У статті М.М. Орос, д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії і психіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» зазначає, що захворюваність на ХЗДП становить 1 на 100 000 на рік, поширеність – 1-9 на 100 тисяч.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення включений до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431) у розділ Препарати крові та плазмозамінні лікарські засоби.

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення включений до 23 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines) за показаннями первинний імунodefіцит, синдром Кавасакі та гістіоцитоз клітин Лангерганса.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров’я України імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення включений до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Стандарт медичної допомоги “Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія”, затверджений наказом МОЗ від 21 лютого 2023 року № 338. Відповідно до даного стандарту основними методами лікування ХЗДП залежно від форми є: кортикостероїди, внутрішньовенні імуноглобуліни та плазмаферез. Рівень доказовості ефективності лікування цими

методами робить їх рівнозначними. Лікування рекомендовано розпочинати пацієнтам, перебіг хвороби яких призводить до інвалідизації.

Малодоступність плазмаферезу в більшості медичних закладів робить цей метод третьою опцією після кортикостероїдів та внутрішньовенних імуноглобулінів.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулося 05.06.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи відсутність альтернативного лікування, стероїд-резистентних пацієнтів з ХЗДП з неефективністю/протипоказами до плазмаферезу, для яких відсутня інша альтернатива лікування крім плацебо/медичної реабілітації, рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів щодо лікування цього захворювання, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності та відносної безпечності, лікарський засіб Human normal immunoglobulin for intravenous administration (1 мл препарату містить імуноглобулін людини нормальний 0,1 г (в тому числі імуноглобуліну G (IgG) не менше 98%) рекомендований для включення до 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.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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