



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою
процедурою (еміцизумаб)

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженим постановою КМУ України від 23.12.2020 р. №1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Дані надані у висновку актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 06.10.2021.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 06.10.2021 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

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

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

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

Заявник - Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%E4%E8%EC%E5%F2%E8%EB%F4%F3%EC%E0%F0%E0%F2>

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ГЕМЛІБРА®.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Еміцизумаб / Emicizumab.

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

1 флакон містить 30 мг/1 мл або 60 мг/0,4 мл, або 105 мг/0,7 мл, або 150 мг/1 мл еміцизумабу;

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

5) форма випуску:

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

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

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Відповідно до інструкції для медичного застосування призначений для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII.

Тільки для підшкірного введення.

Рекомендована навантажувальна доза становить 3 мг/кг маси тіла, що вводиться підшкірно один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, в подальшому – із застосуванням у підтримуючій дозі:

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

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

Профілактичне застосування препаратів шунтуючої дії слід припинити за день до початку застосування препарату ГЕМЛІБРА® з профілактичною метою.

Профілактичне застосування препаратів фактора VIII (ФVIII) може продовжуватися протягом першого тижня застосування препарату ГЕМЛІБРА® з профілактичною метою.

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

ГЕМЛІБРА®, реєстраційне посвідчення: №UA/16914/01/01, термін дії РП з 30.08.2018 по 30.08.2023²;

ГЕМЛІБРА®, реєстраційне посвідчення: №UA/16914/01/02, термін дії РП з 30.08.2018 по 30.08.2023³.

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

Гемостатичні засоби для системного застосування. Код АТХ В02ВХ06.

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

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

² <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=998D5F3C78D15BACC225873C002D275B>

³ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=27990ABEBB53BB72C225873C002D4A8B>

У зверненні МОЗ (лист від 13.09.2021 №25-01/26852/2) еміцизумаб для лікування дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії.

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

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

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

МОЗ України у відповідь на лист ТОВ «Рош Україна» від 06.09.2021 № 470 визначив підстави для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу еміцизумаб, а саме: виявлення лікарського засобу (ЛЗ), який є більш ефективним, безпечним, економічно доцільним порівняно з ЛЗ, включеним до відповідних переліків, списків, реєстрів з однаковими показаннями до застосування.

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)

За відкритими даними, опублікованими 08.07.2019 на офіційному сайті Національної академії медичних наук України,⁴ розповсюдженість гемофілії у більшості європейських країн становить 13-18 випадків на 100 тис. чоловічого населення, або за даними ВООЗ та Всесвітньої Федерації Гемофілії 1:10 000 новонароджених хлопчиків. У всьому світі нараховується біля 350 тис. хворих на гемофілію. Станом на 01 грудня 2013 р. в Україні на диспансерному обліку, за даними регіонів, перебувало 2076 хворих дорослого віку на гемофілію та хворобу Віллебранда. На сьогодні профілактичного лікування у постійному режимі потребують 245 дітей з гемофілією А, 36 дітей з гемофілією В та 4 дитини з третім типом хвороби Віллебранда. Із них станом на березень 2014 року на диспансерному спостереженні у м. Києві перебуває 31 дитина з гемофілією, у тому числі 18 дітей, що мають важку форму гемофілії типу А.

На офіційному сайті Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) доступний звіт даних Всесвітнього реєстру коагулопатій (World Bleeding Disorders Registry, WBDR) за 2020 рік⁵. В звіті представлені сукупні та неідентифіковані дані 7208 осіб, які отримали медичну допомогу у 86 центрах лікування гемофілії у 33 країнах світу. Діагноз гемофілія А встановлено 84% пацієнтам (з них тяжка форма у 87%), гемофілія В - у 15% (з них тяжка форма у 13%), з підрахунку виключені пацієнти, для яких не було зазначено тип гемофілії. Співвідношення дітей до дорослих пацієнтів 44% та 56% відповідно.

Встановлення діагнозу гемофілії у 2020 році - 136 пацієнтів з 7208 (2%), з них тяжкої форми - 45 з 3812 (33%). До реєстрації у WBDR мали інгібіторні форми гемофілії 393 з 6393 осіб (6%), з них пацієнти з тяжкою формою - 313 з 3514 осіб (9%).

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

З метою аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу при застосуванні дорослими пацієнтами з гемофілією А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII проведено пошук третинних, вторинних та первинних джерел інформації щодо доказових даних у реєстрі медико-

⁴ <http://amnu.gov.ua/zagolovok-292/>

⁵ <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1971.pdf>

технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

1. Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України: за даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁶ уніфікований клінічний протокол медичної допомоги для лікування гемофілії відсутній.

2. Рекомендації Всесвітньої федерації гемофілії щодо лікування гемофілії (WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, 2020)⁷.

Всесвітня федерація гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) рекомендує регулярно проводити профілактику кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії.

На додаток до препаратів шунтуючої дії (bypassing agents, BPA) наразі доступні нефакторні замісні методи терапії (наприклад, еміцизумаб). Пацієнтам з інгібіторною формою гемофілії А рекомендовано використовувати еміцизумаб для регулярної профілактики епізодів кровотеч. Основними перевагами еміцизумабу є його підшкірний шлях введення, тривалий період напіввиведення, висока ефективність у запобіганні кровотеч та зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів з інгібіторами до FVIII або без них.

Пацієнтам з тяжкою формою гемофілією А та з інгібіторами до FVIII, WFH рекомендує надавати перевагу еміцизумабу порівняно з препаратами шунтуючої дії для зменшення епізодів кровотеч.

Під час лікування епізодів гострих кровотеч при застосуванні еміцизумабу потрібна обережність, оскільки у пацієнтів може розвинутися або венозна тромбоемболія, або тромботична мікроангіопатія (ТМА) при одночасному введенні концентрату активованого протромбінового комплексу (аРСС).

Оскільки еміцизумаб використовується для профілактики, а не для лікування, гострих кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, WFH рекомендує замісну терапію фактором згортання крові при гострих кровотечах.

Для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, що потребують лікування гострих кровотеч або хірургічного втручання, WFH рекомендує використовувати препарати шунтуючої дії, які є ефективними як для профілактики, так і для лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією.

Примітка: До препаратів шунтуючої дії відносяться рекомбінантний активований фактор згортання крові VIIa (rFVIIa) або концентрат активованого протромбінового комплексу (аРСС).

3. Практичні вказівки Німецько-австрійсько-швейцарського товариства досліджень тромбозу та гемостазу (German, Austrian, Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research, GTH) щодо застосування еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А (Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A, 2020)⁸.

Еміцизумаб був схвалений для профілактики епізодів кровотеч у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами до FVIII або без них.

Рішення про застосування еміцизумабу в якості профілактичного підходу слід приймати індивідуально, враховуючи індивідуальну ситуацію пацієнта (наприклад, пацієнти із стійкими інгібіторами до FVIII, венозний доступ, фенотип кровотечі) та фактори ризику.

⁶ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁷ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>

⁸ <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1127-6476>

Після навантажувальної дози еміцизумабу 3 мг/кг/тиждень підшкірно протягом перших 4 тижнів, підтримуюча доза - 1,5 мг/кг/тиждень підшкірно, 3 мг/кг підшкірно раз на 2 тижні або 6 мг/кг підшкірного введення раз на 4 тижні. Вибір режиму дозування може ґрунтуватися на клінічних критеріях, уподобаннях пацієнта та розмірі флакона.

4. Рекомендації Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією (MASAC - Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation) щодо застосування та контролю перебігу захворювання еміцизумабом-kxwh (Hemlibra®) у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами до FVIII або без них (MASAC Document 258 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors, 2020)⁹

Еміцизумаб є рекомбінантним, гуманізованим, біспецифічним моноклональним антитілом G4, яке замінює частину функції кофактора активованого фактора VIII (FVIIIa) шляхом з'єднання активованого фактора IX (FIXa) та фактора X (FX). Він призначений для рутинної профілактики для запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей різного віку, хворих на гемофілію А з інгібіторами до FVIII та без них. Препарат вводять підшкірно в навантажувальній дозі 3 мг/кг/тиждень протягом перших 4 тижнів, після чого вводять підтримуючу дозу: або 1,5 мг/кг/тиждень, або 3 мг/кг кожні 2 тижні, або 6 мг/кг кожні 4 тижні. Існує значне зменшення кількості щорічних кровотеч на фоні всіх трьох режимів у всіх вікових групах пацієнтів з гемофілією А, з інгібіторами до FVIII або без них.

Під час профілактичного застосування еміцизумабу лабораторний моніторинг не потрібен.

Рекомендації щодо лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до FVIII:

Незважаючи на високу ефективність еміцизумабу у запобіганні кровотеч, епізоди кровотеч все одно можуть виникати, що потребує одночасного застосування альтернативної гемостатичної терапії.

Гострі кровотечі слід лікувати за допомогою рекомбінантного FVIIa (rFVIIa) у дозі 90-120 мкг/кг як початкової дози. Переважну більшість кровотеч слід контролювати за допомогою 1-3 доз, введених не частіше, ніж через кожні 2 години.

Слід уникати застосування аРСС для проривної кровотечі у пацієнтів, які отримують профілактику еміцизумабом. rFVIIa має бути першим варіантом лікування гострих кровотеч, оскільки застосування цієї комбінації не змінює профіль безпеки rFVIIa. Якщо використовується аРСС, його слід застосовувати у дозі не більше ніж 50 МО/кг, що вводиться як початкова доза, і не перевищувати 100 МО/кг/добу. Тривалість терапії аРСС також слід звести до мінімуму, оскільки тривале застосування протягом > 24 годин в дозах вище 100 МО/кг/добу може бути пов'язане з тромбозом та розвитком ТМА.

Виходячи з даних клінічних досліджень, пацієнти з інгібіторною формою гемофілії А, що мають спонтанні або травматичні епізоди кровотеч, незалежно від тактики їх введення (епізодичне або профілактичне введення препаратів шунтуючої дії), швидше за все, отримують значну користь від профілактичного введення еміцизумабу, який слід розглядати як I лінію терапії. Для пацієнтів, які отримують засоби шунтуючої дії з профілактичною метою та мають невелику кількість епізодів кровотеч, можна розглянути можливість переходу з профілактики засобами шунтуючої дії на профілактику еміцизумабом. Даний перехід зумовлений даними економічної ефективності та більш простого введення ЛЗ.

5. Рекомендації Британського товариства з гематології щодо застосування профілактичних факторів для дітей та дорослих з гемофілією А та В (Guidelines on the

⁹<https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>

use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, 2020)¹⁰.

Рекомендації підготовлені Британським товариством з гематології (British Society for Haematology, BSH).

Інгібіторна форма гемофілії А у дорослих. Еміцизумаб, що вводиться щотижня у дозі 1,5 мг/кг, асоціюється з меншою частотою річних епізодів кровотеч (annualized bleeding rate, ABR) порівняно з профілактичним введенням препаратів шунтуючої дії, зменшуючи частоту кровотеч у пацієнтів віком >12 років на 79% (P <0,001). У осіб з інгібіторною формою гемофілії, які раніше лікувалися за потребою, випадки кровотеч зменшились на 87% (P <0,001), ABR - 2,9 (95% CI 1,7–5,0). В окремому випробуванні, в якому досліджувалось дозування 6 мг/кг кожні 4 тижні ABR становив 2,4 (95% CI 1,4–4,3).

Рекомендації:

- Еміцизумаб може бути запропонований пацієнтам віком >2 років з гемофілією А тяжкого ступеню як альтернатива профілактичному веденню FVIII.
- Для дітей віком <2 роки з тяжкою гемофілією А з інгібіторами до FVIII, так і без них, рекомендується бути обережним при розгляді еміцизумабу у цій віковій групі.
- Перш ніж змінювати схему лікування, слід проконсультувати пацієнта та звернути увагу на спосіб життя, особливо що стосується рівня його активності.
- У пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А та утворенням інгібіторів до FVIII в анамнезі слід періодично вводити FVIII для підтримки толерантності.
- Призначення еміцизумабу та моніторинг за станом пацієнтів з тяжкою гемофілією А, які отримують еміцизумаб, слід проводити дотримуючись національних керівництва про всі побічні реакції слід подавати у національний реєстр.

6. Тимчасові рекомендації Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation UKHCDO) щодо лікування епізодів кровотеч при гемофілії А, ускладненої утворенням інгібіторів до фактора VIII у пацієнтів, які отримували еміцизумаб (Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee, 2018)¹¹

Щоб звести до мінімуму ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням еміцизумабу, Центр гемофілії Великобританії (UKHCDO) видає дане проміжне оновлення своїх поточних рекомендацій щодо лікування епізодів кровотеч при гемофілії А, ускладнених наявністю інгібіторів до FVIII, на основі обмеженої кількості опублікованих даних, доступних у лютому 2018 року.

Ці вказівки є консенсусною заявою і написані з перспективи британських лікарів та клініцистів.

Основні рекомендації:

- Перед початком застосування еміцизумабу слід виміряти титр інгібіторів FVIII.
- Перша лінія лікування епізодів кровотеч має бути проведена за допомогою rFVIIa. FVIII людини або рекомбінантний свинячий FVIII можуть бути застосовані, якщо кровотеча не зникає при введенні rFVIIa, а титр інгібіторів низький.
- Епізоди кровотеч не слід лікувати aPCC, крім випадку, коли немає інших варіантів. При використанні aPCC початкова доза не повинна перевищувати 50 ОД/кг.

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

¹¹http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-Collins_et_al-2018-Haemophilia.pdf

- Якщо потрібна друга доза аРСС, пацієнт повинен бути госпіталізований для спостереження щодо потенційного розвитку ТМА.
- Клінічний гемостаз під час операції у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, непередбачуваний, а дані дуже обмежені. Велике оперативне втручання, яке може бути відкладене (не ургентне), слід відкласти до отримання додаткових даних.
- Через тривалий період напіввиведення еміцизумабу слід дотримуватися цих рекомендацій щодо лікування протягом 6 місяців після припинення прийому зазначеного ЛЗ.

Пошук первинних та вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу у порівнянні з ептакогом-альфа активованим (рекомбінантний фактор VIIa, rFVIIa) та антиінгібіторним коагулянтним комплексом (аРСС) у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку застосування еміцизумабу у порівнянні з іншими лікарськими засобами у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А.

Досліджуваний лікарський засіб (ЛЗ): еміцизумаб (B02BX06).

ЛЗ порівняння: ептаког-альфа активований (rFVIIa) (B02BD08) та антиінгібіторний коагулянтний комплекс (аРСС) (B02BD03).

Досліджувана популяція: дорослі пацієнти з інгібіторною формою гемофілії типу А.

Основні досліджувані результати: частота епізодів кровотеч, суглобові кровотечі та кровотечі у суглоби-мішені (*мішеневий суглоб – це суглоб, в якому було 3 і більше спонтанних кровотеч послідовно за 6-місячний період).

Стратегія пошуку даних: пошук даних проведено у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database. Роки публікацій з 2010 по 2020. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями.

Критерії включення: систематичні огляди та мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення застосування еміцизумабу у порівнянні з rFVIIa та аРСС у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А, рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють ефективність та безпеку профілактичного введення еміцизумабу.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, здорових добровольцях, рандомізовані та нерандомізовані дослідження I та II фаз, відсутність представлення результатів дослідження.

Ключові слова пошуку: emicizumab, adults, hemophilia, haemophilia, haemophilia A, hemophilia A with inhibitors, rFVIIa, aPCC. Під час пошуку інформації використано оператори «Boolean» (AND, OR, NOT) .

Узагальнення отриманих даних:

У результаті проведеного пошуку не знайдено систематичні огляди та мета-аналізи, що узагальнюють дані клінічних досліджень вивчення ефективності та безпеки еміцизумабу у порівнянні з rFVIIa та аРСС у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А.

Прямих та/або непрямих доказових даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з rFVIIa та аРСС не знайдено.

Ефективність та безпеку еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А вивчали у 4-х клінічних дослідженнях: HAVEN 1 (NCT02622321), HAVEN 2 (NCT02795767), HAVEN 3 (NCT02847637) та HAVEN 4 (NCT03020160). В дослідженні HAVEN 1 приймали участь підлітки (≥12 років) та дорослі з інгібіторною формою гемофілії А (N = 113). В дослідженні HAVEN 2 приймали участь діти (<12 років) з інгібіторною формою гемофілії А (N = 88). В дослідженні HAVEN 3 приймали участь підлітки (≥12 років) та дорослі з гемофілією А без

інгібіторів (N = 152). В дослідженні HAVEN 4 приймали участь підлітки (≥ 12 років) та дорослі з гемофілією А з інгібіторами та без (N = 48). Результати дослідження HAVEN 4 відсутні у відкритому доступі.

Таким чином, в рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою нижче наводяться результати відкритого, багатоцентрового, рандомізованого фази III клінічного дослідження HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017).¹²

Метою дослідження була оцінка ефективності, безпеки та фармакокінетики еміцизумабу, що вводили підшкірно раз на тиждень підліткам (≥ 12 років) та дорослим пацієнтам з інгібіторною формою гемофілії А з профілактичною метою.

Пацієнти були рандомізовані у групи:

- Група А - пацієнти, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування засобами шунтуючої дії (bypassing agents, ВРА) та які отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1 (N = 35).
- Група В - пацієнти, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування ВРА без профілактики еміцизумабом у HAVEN 1 (N = 18).
- Група С - пацієнти, які до включення у дослідження отримували профілактику ВРА та отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1 (N = 49).
- Група D - пацієнти, які отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1, але не були включені у дослідження у групи А, В, С по організаційним питанням (N = 7) (група D не включена до поточного аналізу через короткий період спостереження на момент зрізу даних).

Учасники групи В могли отримати профілактику еміцизумабом принаймні після 24 тижнів участі у дослідженні (і залишитися у групі В).

Еміцизумаб вводили у дозі 3,0 мг/кг/тиждень протягом 4 тижнів, потім по 1,5 мг/кг/тиждень. Усі учасники, які отримували профілактику еміцизумабом, могли отримувати за необхідністю епізодичне лікування ВРА гострої кровотечі.

Первинна кінцева точка ефективності: різниця у кількості пролікованих епізодів кровотеч у пацієнтів групи А, які отримували принаймні 24 тижні профілактику еміцизумабом, та пацієнтів групи В, які не отримували профілактику еміцизумабом.

Вторинна кінцева клінічна точка: для груп А, В - усі епізоди кровотеч (як проліковані, так і не ліковані ВРА); проліковані епізоди спонтанних кровотеч; проліковані суглобові кровотечі; проліковані кровотечі у суглоби-мішені (target-joint bleeding); якість життя, пов'язана зі здоров'ям (health-related quality of life) та стан здоров'я.

Кінцеві точки безпеки: побічні реакції, реакції в місці ін'єкції, серйозні побічні реакції, тромботична мікроангіопатія (ТМА), зміна лабораторних показників, утворення антитіл до ЛЗ.

Ефективність: результати клінічної ефективності представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати клінічної ефективності, отримані в дослідженні HAVEN 1

Кінцеві точки	Група А, n=35 еміцизумаб+епізодичне лікування ВРА до включення у РКД	Група В, n=18 без еміцизумабу+епізодичне лікування ВРА до включення у РКД	Група С, n=49 еміцизумаб vs профілактика ВРА до включення у РКД
Медіана тривалості періоду лікування,	29,29 (0,1-48,9)	24,14 (23,0-26,0)	19,14 (6,9-45,3)

¹²https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068?query=recirc_curatedRelated_article

тижні			
Проліковані епізоди кровотеч (95% CI)	2,9 (1,7-5,0)	23,3 (12,3-43,9)	5,1 (2,28-11,2)
RR, P value	87% (0,13), P<0,0001		-
Усі епізоди кровотеч, n (95% CI)	5,5 (3,58; 8,6)	28,3 (16,79; 47,76)	6,5 (3,43; 12;43)
RR, P value	80% (0,20), P<0,0001		-
Проліковані епізоди спонтанних кровотеч, n (95% CI)	1,3 (0,73; 2,19)	16,8 (9,94; 28,30)	3,1 (1,20; 8,02)
RR, P value	92% (0,08), P<0,0001		-
Проліковані епізоди суглобових кровотеч, n (95% CI)	0,8 (0,26; 2,20)	6,7 (1,99; 22,42)	0,6 (0,21; 1,48)
RR, P value	89% (0,11), P=0,0050		-
Проліковані епізоди кровотеч у суглобимішені, n (95% CI)	0,1(0,03; 0,58)	3,0 (0,96; 9,13)	0,3 (0,10; 0,95)
RR, P value	95% (0,50), P=0,0002		-
Пацієнти з нульовою к-тю кровотеч, % (95% CI)	62,9 (44,9; 78,5)	5,6 (0,1; 27,3)	69,4 (54,6; 81,7)

Профілактика еміцизумабом мала переваги щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям та за станом здоров'я за даними шкали Haem-A-QoL (P = 0,002), EQ-5D-5L (P = 0,02).

Безпека:

У жодного учасника дослідження не виявлено антитіл до ЛЗ, однак у двох учасників були фармакокінетичні характеристики зі зменшенням експозиції до еміцизумабу, що потенційно може свідчити про наявність антитіл до ЛЗ. Після 24 тижнів лікування еміцизумабом титри інгібіторів до FVIII залишалися стабільними або мали тенденцію знижуватись з часом у більшості учасників. Результати щодо профілю безпеки представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Профіль безпеки за результатами дослідження HAVEN 1

Побічні реакції	Група А, n=35	Група В, n=18	Група С, n = 49
------------------------	----------------------	----------------------	------------------------

Загальна кількість	85	16	93
Grade ≥ 3, n (%)	3 (8,8)	1 (7,7)	4 (8,2)
ПР, пов'язані з лікуванням), n (%)	13 (38,2)	1 (7,7)	9 (18,4)
Серйозні побічні реакції, n (%)			
ТМА, n (%)	1 (2,9)	0	1 (2,0)
Некроз шкіри, n (%)	1 (2,9)	0	0
Тромбофлебіт поверхневих вен, n (%)	1 (2,9)	0	0
Залізодефіцитна анемія, n (%)	1 (2,9)	0	0
Гемартроз, n (%)	0	1 (7,7)	0

ТМА, некроз шкіри та тромбофлебіт поверхневих вен виникали у пацієнтів, які отримували кілька інфузій аРСС на фоні профілактики еміцизумабом до настання події. Обидві події ТМА минули після припинення лікування аРСС. Двом пацієнтам (1 з ТМА та 1 з тромбозом) відновили введення еміцизумабу.

Після зрізу даних первинного аналізу, ТМА розвинулася додатково у 1 пацієнта через 5 днів після попередньої дози еміцизумабу та через 4 дні поспіль лікування аРСС ректальної кровотечі; ректальна кровотеча закінчилася летально.

З 104 учасників, які отримували профілактику еміцизумабом, для лікування кровотеч застосовували аРСС 28 пацієнти (27%), rFVIIa - 34 (33%) та обидва засоби шунтуючої дії - 13 (12%).

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

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

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

Відповідно до п.7 Порядку державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

Мета: оцінити вплив на бюджет включення лікарського засобу еміцизумаб до номенклатури закупівель за напрямом “Лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда” для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (врожденний дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII.

Метод: аналіз впливу на бюджет з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України.

Лікарські засоби, що оцінюються:

- 1) еміцизумаб;
- 2) антиінгібіторний коагулянтний комплекс;
- 3) ептаког-альфа активований.

За даними, наданими у додатку 2 до листа МОЗ України №25-01/24841/2-21 від 13.09.2021 річна 100% потреба у лікарському засобі антиінгібіторний коагулянтний комплекс для лікування хворих з інгібіторною формою гемофілії типу А або В у грошовому вимірі становить 198 967 640 грн, а у лікарському засобі ептаког-альфа активований (рекомбінантний фактор VIIa) - 41 108 000 грн. Оскільки дозування даних лікарських засобів відрізняється, залежно від тяжкості кровотеч та режиму використання, було проведено верифікацію даних, стосовно кількості пацієнтів та клінічної практики лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А із клінічними експертами, зазначеними в листі МОЗ №25-05/28648/2-21 від 30.09.2021.

За даними, отриманими з національного реєстру НДСЛ ОХМАТДИТ, кількість дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А становить 48 пацієнтів, із яких 14 пацієнтів отримують профілактичне лікування антиінгібіторним коагулянтним комплексом, 34 пацієнти отримують лікування “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом. Дані щодо лікування пацієнтів за допомогою ептакогу-альфа активованого відсутні.

Для проведення оцінки модельного впливу на бюджет було використано припущення, що кількість пацієнтів та їх розподіл за режимами лікування відповідає даним, наданими клінічними експертами.

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі вхідних даних, наданих МОЗ України, що представлено у таблиці 3.

Таблиця 3. Вхідні дані для аналізу впливу на бюджет

МНН	Форма випуску та дозування	Ціни на ЛЗ для проведення аналізу впливу на бюджет
Заявлений лікарський засіб		
Еміцизумаб	розчин для ін`екцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці	19 470 грн/флакон 649 грн/мг (інформація надана в додатку до листа МОЗ України №25-01/24841/2-21 від 13.09.2021)
Еміцизумаб	розчин для ін`екцій по 150 мг/1 мл; по 0,4 мл (60 мг) у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці	38 940 грн/флакон 649 грн/мг (інформація надана в додатку до листа МОЗ України №25-01/24841/2-21 від 13.09.2021)
Еміцизумаб	розчин для ін`екцій по 150 мг/1 мл по 0,7 мл (105 мг) у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці	68 145 грн/флакон 649 грн/мг (інформація надана в додатку до листа МОЗ України

		№25-01/24841/2-21 від 13.09.2021)
Еміцизумаб	розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл по 1 мл (150 мг) у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці	97 350 грн/флакон 649 грн/мг (інформація надана в додатку до листа МОЗ України №25-01/24841/2-21 від 13.09.2021)
Компаратори (лікарські засоби порівняння)		
Антиінгібіторний коагулянтний комплекс	порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 1000 Од.; порошок у флаконах та розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах	23 910,00 грн/флакон (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2020-11-13-013304-с)
Антиінгібіторний коагулянтний комплекс	порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 500 Од.; порошок у флаконах та розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах	11 955,00 грн/флакон (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2020-11-13-013733-с)
Ептаког-альфа активований	порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 2 мг (100 КМО), 1 скляний флакон з ліофілізованим порошком у комплекті з 1 попередньо заповненим шприцом, який містить 2 мл розчинника (гістидин, вода для ін'єкцій), штоком поршня, перехідником для флакона в індивідуальній упаковці у картонній коробці	39 000,00 грн/флакон (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2021-05-27-013070-б)
Ептаког-альфа активований	порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 5 мг (250 КМО), 1 скляний флакон з ліофілізованим порошком у комплекті з 1 попередньо заповненим шприцом, який містить 5 мл розчинника (гістидин, вода для ін'єкцій), штоком поршня, перехідником для флакона в індивідуальній упаковці у картонній коробці	97 500,00 грн/флакон (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2021-05-27-013070-б)

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, що представлено у таблиці 4.

Згідно з інструкцією для медичного застосування рекомендована навантажувальна доза еміцизумабу становить 3 мг/кг маси тіла, що вводиться підшкірно один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, в подальшому – із застосуванням у підтримуючій дозі:

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

Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з припущенням, що маса тіла пацієнта становить 70 кг без математичного округлення кількості упаковок до цілого числа.

Таблиця 4. Прямі медичні витрати для аналізу впливу на бюджет

Показник	Результати
Тривалість курсу лікування заявленим ЛЗ та компаратором, в тому числі очікувана кількість повторюваних курсів лікування	Часовий горизонт тривалості курсу лікування - 1 рік
Витрати на одного пацієнта заявленого ЛЗ (нової пропозиції), грн	Еміцизумаб для профілактики кровотеч: 3 816 120 грн Еміцизумаб (профілактика кровотеч)+лікування 3 епізодів кровотеч “на вимогу” ептакогом-альфа активованим*: 4 184 670 грн
Витрати на одного пацієнта із застосуванням компаратора, грн	1) Антиінгібіторний коагулянтний комплекс у дозі 100 ОД/кг - для профілактики кровотеч після невдалої індукції імунної толерантності (ІТІ) або коли ІТІ не розглядається: 30 545 025 грн** 2) Антиінгібіторний коагулянтний комплекс - для лікування 23 епізодів кровотеч “на вимогу”: 3 849 510 грн - у дозі 100 ОД/кг для помірних кровотеч 7 699 020 грн - у дозі 200 ОД/кг для тяжких кровотеч 3) Ептаког-альфа активований - для лікування 23 епізодів кровотеч “на вимогу” у дозі 270 мг/кг: 8 476 650 грн
Різниця у прямих витратах на заявлений лікарський засіб та компаратори на одного пацієнта, грн	1) Економія витрат у порівнянні з профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом: 26 728 905 грн 2) Економія витрат у порівнянні з лікуванням “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом: 3 882 900 грн (тяжкі кровотечі) 33 390 грн (помірні кровотечі) 3) Економія витрат у порівнянні з лікуванням “на вимогу” ептакогом-альфа активованим: 4 660 530 грн

Примітка:

Відповідно до результатів клінічного дослідження HAVEN-1 (Oldenburg et al., 2017)¹³ при профілактичному застосуванні еміцизумабу у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А спостерігалось 3 епізоди кровотеч на рік, які вимагали лікування “на вимогу” засобами шунтуючої дії, та 23 епізоди кровотеч у пацієнтів, що не отримували профілактику еміцизумабом.

*Відповідно до рекомендацій Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії (UKHCDO)¹⁴ для лікування епізодів кровотеч у пацієнтів, які отримували еміцизумаб, лікарським засобом “першої лінії” є ептаког-альфа активований (rFVIIa) у дозі 90 мкг/кг, зважаючи на високий ризик розвитку тромбозу при застосуванні вищих доз.

**Важливо зазначити, що під час профілактики антиінгібіторним коагулянтним комплексом, відповідно до результатів клінічного дослідження NCT00851721 (Antunes et al., 2013)¹⁵, частота кровотеч становила 7,9 епізодів на рік, що потребуватиме додаткових витрат на їх лікування за допомогою засобів шунтуючої дії та додатково підвищить витрати на даний сценарій.

Результати аналізу впливу на показники бюджету розраховано з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ та представлено у таблицях 5-6.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету при профілактиці еміцизумабом порівняно з **профілактикою** антиінгібіторним коагулянтним комплексом з часовим горизонтом в один рік

	2021 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (за даними клінічних експертів, зазначеними в листі МОЗ №25-05/28648/2-21 від 30.09.2021)	14
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію антиінгібіторний коагулянтний комплекс (за даними клінічних експертів, зазначеними в листі МОЗ №25-05/28648/2-21 від 30.09.2021)	14
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	14

¹³https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068?query=recirc_curatedRelated_article

¹⁴http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-Collins_et_al-2018-Haemophilia.pdf

¹⁵<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910578/>

Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (еміцизумаб), грн	53 425 680
Діючий сценарій (витрати на антиінгібіторний коагулянтний комплекс), грн	427 630 350
Вплив на бюджет лікарського засобу еміцизумаб порівняно із антиінгібіторним коагулянтним комплексом, грн	-374 204 670 (заощадження бюджетних коштів при переведенні пацієнтів, які раніше отримували профілактичне лікування антиінгібіторним коагулянтним комплексом на профілактику еміцизумабом)

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету при профілактиці еміцизумабом порівняно з лікуванням “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом з часовим горизонтом в один рік

	2021 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (за даними клінічних експертів, зазначеними в листі МОЗ №25-05/28648/2-21 від 30.09.2021)	34
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію антиінгібіторний коагулянтний комплекс (за даними клінічних експертів, зазначеними в листі МОЗ №25-05/28648/2-21 від 30.09.2021)	34
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	34
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (еміцизумаб), грн	129 748 080

Діючий сценарій (витрати на антиінгібіторний коагулянтний комплекс), грн	130 883 340 - для помірних кровотеч 261 766 680 - для тяжких кровотеч
Вплив на бюджет лікарського засобу еміцизумаб порівняно із антиінгібіторним коагулянтним комплексом, грн	від -1 135 260 до -132 018 600 (заощадження бюджетних коштів при переведенні пацієнтів, які раніше отримували лікування антиінгібіторним коагулянтним комплексом “на вимогу” на профілактику еміцизумабом)

Якщо припустити, що 34 пацієнти, які отримують лікування “на вимогу”, застосовують лікарський засіб ептаког-альфа активований, витрати на даний лікарський засіб для лікування когорти пацієнтів становитимуть 288 206 100 грн, а заощадження бюджетних коштів при переведенні пацієнтів, які раніше отримували лікування ептакогом-альфа активованим “на вимогу” на профілактику еміцизумабом становитимуть 158 458 020 грн.

Результати аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що **економія витрат** на застосування лікарського засобу еміцизумаб у порівнянні з діючою клінічною практикою може становити:

- 1) при профілактиці антиінгібіторним коагулянтним комплексом для лікування одного пацієнта становить 26 728 905 грн, когорти пацієнтів – 374 204 670 грн;
- 2) при лікуванні “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом для лікування одного пацієнта становить 3 882 900 грн (тяжкі кровотечі) та 33 390 грн (помірні кровотечі), когорти пацієнтів – від 1 135 260 до 132 018 600 грн;
- 3) при лікуванні “на вимогу” ептаког-альфа активованим для лікування одного пацієнта становить 4 660 530 грн, дані щодо когорти пацієнтів відсутні.

Отже, перехід на застосування лікарського засобу еміцизумаб дозволяє заощадити грошові кошти, які наразі використовуються на закупівлю антиінгібіторного коагулянтного комплексу чи ептакогу-альфа активованого.

Додаткові витрати на профілактику еміцизумабом виникають лише у разі порівняння вартості профілактики еміцизумабом, що включає витрати на лікування ептакогу-альфа активованим епізодів кровотеч, які можуть виникати під час профілактики, з лікуванням “на вимогу” **помірних** кровотеч антиінгібіторним коагулянтним комплексом. **Додаткові витрати у разі порівняння таких сценаріїв становитимуть 335 160 грн на одного пацієнта. Для того, щоб урівняти вартості цих сценаріїв, вартість еміцизумабу має становити 592 грн/мг, тобто необхідним є зниження ціни на 8,8%.**

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

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2016 № 1050 “Про затвердження Положення про здійснення відбору лікарських засобів для внесення до Національного переліку

основних лікарських засобів” Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів (далі-Експертний комітет) було проведено оцінку порівняльної ефективності (результативності), порівняльної безпеки та економічної доцільності лікарського засобу еміцизумаб за показанням рутинного профілактичного лікування, запобігання або зниження частоти епізодів кровотеч у дорослих і дітей з гемофілією А (вроджений дефіцит фактору VIII) і наявністю інгібіторів до фактору VIII. Було надано наступні висновки та рекомендації Експертного комітету щодо лікарського засобу, включаючи текст пропонованих змін до Національного переліку, зроблених на підставі розгляду заяви заявника №7/з від 05.02.2018:

Лікарський засіб Гемлібра (еміцизумаб)/HEMLIBRA® (emicizumab) може бути рекомендований для включення у Національний перелік за наступних умов:

- закупівлі мають бути реалізовані тільки на центральному рівні, з огляду на те, що станом на 2019 рік центральні закупівлі є єдиним існуючим механізмом, що забезпечує контроль над обсягами замовлень.

- зниження ціни на еміцизумаб приблизно на 51% до рівня вартості лікування препаратом Фейба на режимі лікування на вимогу враховуючи те, що більшість дітей до 18 років (70%) знаходиться на режимі на вимогу, цей режим вважати стандартною практикою і альтернативою для порівняння при встановленні економічно виправданої ціни для еміцизумаб.

- переведення пацієнтів з режиму профілактики препаратом Фейба на режим профілактики з використанням препарату Гемлібра.

- призначення профілактики з еміцизумабом дітям до 5 років, що не мають системних уражень суглобів (згідно з реєстру пацієнтів відділення гемостазу Охматдит станом на вересень 2018 року переведення на еміцизумаб показано для 12-20 дітей з інгібіторною формою гемофілії А).

Висновки та рекомендації Експертного комітету, включаючи текст пропонованих змін до Національного переліку (за наявності): Колегіально, шляхом голосування, на засіданні 21.11.2018 було прийнято рішення надати позитивну оцінку лікарському засобу Гемлібра (еміцизумаб)/HEMLIBRA® (emicizumab), флакони по 30 мг/мл, 60 мг/0,4 мл, 105 мг/0,7 мл та 150 мг/мл з врахуванням вищезазначених умов та рекомендацій.

Станом на 06.10.2021 відповідно до звернення МОЗ України від 13.09.2021 №25-01/26852/2-21 уповноваженим органом було проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактору VIII.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактору VIII та пошуку третинних джерел інформації щодо доказових даних встановлено:

- За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наразі відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги для лікування гемофілії.
- Для пацієнтів з тяжкою формою гемофілією А та з інгібіторами до FVIII **Всесвітня федерація гемофілії (WFH)** рекомендує надати більшу перевагу еміцизумабу

порівняно з препаратами шунтуючої дії для зменшення епізодів кровотеч. Для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які отримують еміцизумаб, WFH рекомендує ретельно проходити клінічний моніторинг щодо розвитку тромбозу, побічних реакцій та тромботичної мікроангіопатії.

- **Медично-наукова консультативна рада Національного фонду боротьби з гемофілією (MASAC - Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation)** надає рекомендації щодо лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до FVIII: слід уникати застосування аРСС для лікування епізоду кровотечі у пацієнтів, які отримують профілактику еміцизумабом. rFVIIa має бути першим варіантом лікування епізодів гострих кровотеч, оскільки застосування цієї комбінації не змінює профіль безпеки rFVIIa. Якщо використовується аРСС, його слід застосовувати у дозі не більше ніж 50 МО/кг, що вводиться як початкова доза, і не перевищувати 100 МО/кг/добу. Тривалість терапії аРСС також слід звести до мінімуму, оскільки тривале застосування протягом > 24 годин з дозами вище 100 МО/кг/добу може бути пов'язане з тромбозом та розвитком тромботичної мікроангіопатії. Виходячи з даних клінічних досліджень, пацієнти з інгібіторною формою гемофілії А, що мають спонтанні або травматичні епізоди кровотеч, незалежно від тактики їх введення (епізодичне або профілактичне введення препаратів шунтуючої дії), швидше за все, отримують значну користь від профілактичного введення еміцизумабу, який слід розглядати як I лінію терапії. Для пацієнтів, які отримують засоби шунтуючої дії з профілактичною метою та мають невелику кількість епізодів кровотеч, можна розглянути можливість переходу з профілактики засобами шунтуючої дії на профілактику еміцизумабом. Даний перехід зумовлений даними економічної ефективності та більш простого введення ЛЗ. Під час профілактичного застосування еміцизумабу лабораторний моніторинг не потрібен.
- **Німецько-австрійсько-швейцарське товариство досліджень тромбозу та гемостазу (German, Austrian, Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research, GTH)** рекомендує індивідуально приймати рішення щодо профілактичного застосування еміцизумабу, враховуючи індивідуальну ситуацію пацієнта (наприклад, пацієнти із стійкими інгібіторами до FVIII, венозний доступ, фенотип кровотечі) та фактори ризику.
- **Британське товариство з гематології** наголошує, що перш ніж змінювати схему лікування, слід проконсультувати пацієнта та звернути увагу на спосіб життя, особливо що стосується рівня його активності. У пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А та утворенням інгібіторів до FVIII в анамнезі слід періодично вводити FVIII для підтримки толерантності. Призначення еміцизумабу та моніторинг за станом пацієнтів з тяжкою гемофілією А, які отримують еміцизумаб, слід проводити дотримуючись національних керівництва про всі побічні реакції слід подавати у національний реєстр.
- **Робоча група та виконавчий комітет Центру гемофілії Великобританії (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation UKHCDO)** в тимчасових рекомендаціях 2018 року зазначає, що перед початком застосування еміцизумабу слід виміряти титр інгібіторів FVIII. Перша лінія лікування епізодів кровотеч має бути проведена за допомогою rFVIIa. FVIII людини або рекомбінантний свинячий FVIII можуть бути застосовані, якщо кровотеча не зникає при введенні rFVIIa, а титр інгібіторів низький; епізоди кровотечі не слід лікувати аРСС, крім випадку, коли немає інших варіантів. При використанні аРСС початкова доза не повинна перевищувати 50 ОД/кг. Якщо потрібна друга доза аРСС, пацієнт повинен бути госпіталізований для спостереження щодо потенційного розвитку ТМА.

За результатами проведеного пошуку не знайдено систематичні огляди та мета-аналізи, що узагальнюють дані клінічних досліджень вивчення ефективності та безпеки еміцизумабу у порівнянні з rFVIIa та aPCC у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А. Первинних прямих та/або непрямих доказових даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з rFVIIa та aPCC не знайдено. Ефективність та безпеку еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А вивчали у 4-х клінічних дослідженнях: HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 та HAVEN 4.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою для аналізу були взяті результати відкритого, багатоцентрового, рандомізованого фази III клінічного дослідження HAVEN 1 за участі підлітків (≥ 12 років) та дорослих з інгібіторною формою гемофілії А (N = 113) (Oldenburg et al., 2017).¹⁶

Порівнюючи результати пацієнтів, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування засобами шунтуючої дії та які отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1 (група А) і пацієнтів, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування ВРА без профілактики еміцизумабом у HAVEN 1 (група В) спостерігалась статистично достовірною різниця кількості пролікованих кровотеч – 2,9 (95% CI 1,7-5,0) vs 23,3 (95% CI 12,3-43,9) (RR 0,13, P<0,0001) відповідно; щодо усіх епізодів кровотеч (з/без лікування ВРА) – 5,5 (95% CI 3,58; 8,6) vs 28,3 (95% CI 16,79; 47,76) (RR 0,203, P<0,0001); щодо пролікованих епізодів спонтанних кровотеч – 1,3 (95% CI 0,73; 2,19) vs 16,8 (95% CI 9,94; 28,30) (RR 0,08, P<0,0001); щодо пролікованих епізодів суглобових кровотеч – 0,8 (95% CI 0,26; 2,20) vs 6,7 (95% CI 1,99; 22,42) (RR 0,11, P=0,0050); щодо пролікованих епізодів кровотеч у суглоби-мішені – 0,1 (95% CI 0,03; 0,58) vs 3,0 (95% CI 0,96; 9,13) (RR 0,50, P=0,0002). Відсоток пацієнтів з нульовою кількістю кровотеч становив у групі А 62,9% (95% CI 44,9; 78,5) vs 5,6% (95% CI 0,1; 27,3).

Аналізуючи дані пацієнтів, які до включення у дослідження отримували профілактику ВРА та отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1 (група С), встановлено, що кількість пролікованих кровотеч – 5,1 (95% CI 2,28-11,2); всі епізоди кровотеч (з/без лікування ВРА) - 6,5 (95% CI 3,43; 12,43); проліковані епізоди спонтанних кровотеч - 3,1 (95% CI 1,20; 8,02); проліковані епізоди суглобових кровотеч - 0,6 (95% CI 0,21; 1,48); проліковані кровотечі у суглоби-мішені - 0,3 (95% CI 0,10; 0,95). Відсоток пацієнтів з нульовою кількістю кровотеч становив 69,4% (95% CI 54,6; 81,7).

У жодного учасника дослідження не виявлено антитіл до ЛЗ. Відсоток пацієнтів, які мали побічні реакції Grade ≥ 3 , був порівняний серед трьох груп дослідження. Відсоток ПР, пов'язаних з лікуванням у групі А становив 38,2%, групі В - 7,7%, групі С - 18,4%.

Серед серйозних побічних реакцій спостерігались ТМА у групі А - 1(2,9%), групі С - 1 (2,0%), некроз шкіри, тромбофлебіт поверхневих вен, залізодефіцитна анемія лише у групі А 1 (2,9%), 1 (2,9%), 1 (2,9%), відповідно.

ТМА, некроз шкіри та тромбофлебіт поверхневих вен виникали у пацієнтів, які отримували кілька інфузій aPCC на фоні профілактики еміцизумабом до настання події. Обидві події ТМА минули після припинення лікування aPCC. З 104 учасників, які отримували профілактику еміцизумабом, для лікування кровотеч застосовували aPCC - 28 пацієнтів (27%), rFVIIa - 34 (33%) та обидва засоби шунтуючої дії - 13 (12%).

Необхідно звернути увагу, що в рамках дослідження представлені об'єднані дані по ВРА, не розділяючи на застосування окремо rFVII та aPCC.

Таким чином, наразі відсутні прямі порівняльні дослідження клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з rFVII або aPCC (в режимі профілактичного введення та лікування “на

¹⁶https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068?query=recirc_curatedRelated_article

вимогу”). Клінічна ефективність та безпека еміцизумабі у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А вивчалась у клінічному дослідженні HAVEN 1, яке є рандомізованим, але відкритим, за участі невеликої кількості пацієнтів (група А - 35, група В - 18, група С - 49). Медіана тривалості періоду лікування в групі А – 29,29 тижні (0,1-48,9), в групі В - 24,14 (23,0-26,0), в групі С - 19,14 (6,9-45,3). Результати групи С представлені для пацієнтів, які до включення у дослідження отримували профілактику ВРА і у дослідженні отримували профілактику еміцизумабом.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на профілактику лікарським засобом порівняння антиінгібіторним коагулянтним комплексом на одного пацієнта протягом річного курсу лікування складають 30 545 025 грн, профілактику лікарським засобом еміцизумаб – 3 816 120 грн, що показує, що застосування еміцизумабу є у 8 разів менш витратним. Модельні витрати на профілактику когорти пацієнтів 14 осіб лікарським засобом порівняння антиінгібіторним коагулянтним комплексом («діючий сценарій») складають 427 630 350 грн, лікарським засобом еміцизумаб («новий сценарій») – 53 425 680 грн. Перехід на застосування лікарського засобу еміцизумаб дозволить заощадити 374 204 670 грн.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на лікування кровотеч “на вимогу” лікарським засобом порівняння антиінгібіторним коагулянтним комплексом на одного пацієнта протягом річного курсу лікування складають від 3 849 510 грн до 7 699 020 грн, залежно від тяжкості кровотеч, профілактику лікарським засобом еміцизумаб – 3 816 120 грн, що показує, що застосування еміцизумабу є до 2 разів менш витратним. Модельні витрати для лікування “на вимогу” когорти пацієнтів 34 особи лікарським засобом порівняння антиінгібіторним коагулянтним комплексом («діючий сценарій») складають від 130 883 340 грн для помірних кровотеч до 261 766 680 грн для тяжких кровотеч, лікарським засобом еміцизумаб («новий сценарій») – 129 748 080 грн. Перехід на застосування лікарського засобу еміцизумаб дозволить заощадити від 1 135 260 до 132 018 600 грн.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на лікування кровотеч “на вимогу” лікарським засобом порівняння ептакогу-альфа активованим на одного пацієнта протягом річного курсу лікування складають 8 476 650 грн, профілактику лікарським засобом еміцизумаб – 3 816 120 грн, що показує, що застосування еміцизумабу є у 2,2 рази менш витратним. Оскільки відсутня когорта пацієнтів, які наразі застосовують лікарський засіб порівняння ептаког-альфа активований, розрахунки на когорті пацієнтів не проводились.

З урахуванням результатів державної ОМТ за скороченою процедурою, наданих позитивних рекомендацій Експертного комітету щодо включення лікарського засобу еміцизумабу до Національного переліку основних лікарських засобів, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу еміцизумаб (розчин для ін'єкцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг); по 150 мг/1 мл; по 0,4 мл (60 мг); по 0,7 мл (105 мг); по 1 мл (150 мг) у флаконі) для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII до номенклатури закупівель за напрямом “Лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда” за умови переведення пацієнтів:

- з режиму профілактики антиінгібіторним коагулянтним комплексом на режим профілактики з використанням лікарського засобу еміцизумаб,
- з режиму лікування “на вимогу” тяжких кровотеч антиінгібіторним коагулянтним комплексом на режим профілактики з використанням лікарського засобу еміцизумаб;

- з режиму лікування “на вимогу” помірних кровотеч антиінгібіторним коагулянтним комплексом на режим профілактики з використанням лікарського засобу еміцизумаб за умови зниження заявленої ціни на 8,8%,
- з режиму лікування “на вимогу” ептакогом-альфа активованим на режим профілактики з використанням лікарського засобу еміцизумаб.

Врахувати вище зазначені рекомендації при плануванні закупівель антиінгібіторного коагулянтного комплексу та ептакогу-альфа.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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