



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 (альтеплаза)

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: 18.03.2021.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

Станом на 15.03.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів зареєстровано:

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

Заявник: Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина.

Виробник: Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина.

2) торговельна назва лікарського засобу:

АКТИЛІЗЕ.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Альтеплаза/Alteplase.

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

діюча речовина: альтеплаза;

1 флакон ліофілізату для розчину для інфузій містить альтеплази 50 мг;

1 флакон розчинника містить стерильної води для ін'єкцій 50 мл;

допоміжні речовини: L-аргінін, кислота фосфорна, полісорбат 80.

5) форма випуску:

ліофілізат для розчину для інфузій по 50 мг; 1 флакон з ліофілізатом у комплекті з 1 флаконом розчинника (вода для ін'єкцій) по 50 мл у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Альтеплазу слід застосовувати якомога раніше після виникнення симптомів захворювання. Дотримуються нижчезазначених рекомендацій щодо дозування.

Гострий ішемічний інсульт. Терапію може проводити лише лікар, який пройшов спеціальну підготовку і має досвід роботи у неврології. Терапію слід розпочати якомога раніше протягом перших 4,5 (чотирьох з половиною) годин після виникнення симптомів. Через більше ніж 4,5 години після розвитку симптомів інсульту існує негативне співвідношення користь/ризик, пов'язане із прийомом альтеплази, тому його застосування протипоказане.

Дозування

Рекомендована доза становить 0,9 мг альтеплази/кг маси тіла (максимум 90 мг). Спочатку вводять 10 % від загальної дози у формі внутрішньовенного болюсу, далі решта загальної дози - негайно у формі внутрішньовенної інфузії протягом 60 хв.

Таблиця 1. Таблиця доз при гострому ішемічному інсульті (фрагмент)

При застосуванні в рекомендованій стандартній концентрації 1 мг/мл об'єм (мл), що вводиться, дорівнює рекомендованій величині дози (мг)			
Маса тіла (кг)	Загальна доза (мг)	Болюсна доза (мг)	Інфузійна доза* (мг)
70	63,0	6,3	56,7

*Вводиться у концентрації 1 мг/мл протягом 60 хв як внутрішньовенна безперервна інфузія.

Допоміжна терапія

Безпека та ефективність наведеного вище режиму із супутнім застосуванням гепарину або інгібіторів агрегації тромбоцитів, наприклад ацетилсаліцилової кислоти в перші 24 години після виникнення симптомів, достатньою мірою не досліджувалися. Тому в перші 24 години після терапії Актилізе при ішемічному інсульті слід уникати призначення гепарину або інгібіторів агрегації тромбоцитів, наприклад ацетилсаліцилової кислоти внутрішньовенно, через підвищений ризик кровотечі. Якщо гепарин необхідно застосовувати за іншими показаннями (наприклад для запобігання тромбозу глибоких вен), доза не повинна перевищувати 10 000 МО на добу підшкірно.

Спосіб застосування

Відновлений розчин негайно вводять внутрішньовенно. Флакони альтеплази по 2 мг не застосовуються при цьому показанні.

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

Реєстраційне посвідчення: UA/2944/01/01.

Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 06.02.2020.

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

Фармакотерапевтична група: Антитромботичні засоби. Код АТХ: B01A D02.

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

Державна оцінка медичних технологій проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. Показання до медичного застосування із звернення МОЗ - пакет медичних послуг "Медична допомога при гострому мозковому інсульті", а саме тромболітичне лікування гострого ішемічного інсульту.

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

- тромболітичне лікування при гострому інфаркті міокарда;
- тромболітичне лікування при гострій поширеній тромбоемболії легеневої артерії з гемодинамічною нестабільністю;
- тромболітичне лікування гострого ішемічного інсульту.

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:

До пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 № 1708 “Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки” віднесено серцево-судинні захворювання, зокрема гострі порушення мозкового кровообігу.

Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є тромболітичне лікування гострого ішемічного інсульту.

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 даними 2019 року ішемічний інсульт посідає 2 місце в Україні за показником DALY (“disability-adjusted life year” - роки життя, скориговані за інвалідністю) серед усіх захворювань за даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я (IHME) при Вашингтонському університеті. Відповідно до даного ресурсу, в Україні ішемічний інсульт у 2019 році спричинив втрату 1 255 384 DALY. Захворюваність на ішемічний інсульт у 2019 році становила 87 590 випадків. Поширеність ішемічного інсульту у 2019 році становила 700 661 випадків. Смертність від ішемічного інсульту у 2019 році становила 72 105 випадків (2 місце серед усіх захворювань).

Відповідно до останніх доступних даних Центру медичної статистики МОЗ України станом на 2017 рік в Україні всього було зареєстровано 96 978 випадків захворювання на інсульти (усі форми) серед дорослого населення (18 років і старше), з них 73 995 випадків у людей літнього віку (чоловіки 60 років та старші, жінки 55 років та старші).

Варто зазначити, що Центр медичної статистики МОЗ України не виокремлює ішемічний інсульт в окрему категорію. Відповідно до літературних джерел ішемічні інсульти складають 70-85% загальної кількості випадків інсульту.

Альтеплазу було включено до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямками використання бюджетних коштів у 2020 році за напрямом “Лікарські засоби та медичні вироби для закладів охорони здоров'я для забезпечення лікування хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями” (постанова КМУ від 6 травня 2020 р. № 350).

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

Відповідно до додатку 2 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, якщо досліджуваний лікарський засіб включено до останньої актуальної версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за досліджуваним показанням, опис порівняльної клінічної ефективності та безпеки не проводиться.

Лікарський засіб альтеплаза включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (21 видання, 2019 рік) - розділ 12 “Серцево-судинні лікарські засоби”, підрозділ 12.5 “Антитромботичні засоби”, група 12.5.2 “Тромболітики” - додатковий перелік - порошок для ін'єкцій: 10 мг; 20 мг; 50 мг у флаконі.

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 23.12.2020 № 1300, 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 проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає лише проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі вхідних даних, наданих МОЗ України.

Таблиця 2. Вхідні дані, що були використані в розрахунках

МНН	Форма випуску та дозування	Ціни для проведення аналізу впливу на бюджет
Заявлений лікарський засіб		
Альтеплаза	Ліофілізат для розчину для інфузій по 50 мг; 1 флакон ліофілізату для розчину для інфузій містить альтеплази 50 мг; 1 флакон з ліофілізатом у комплекті з 1 флаконом розчинника (вода для ін'єкцій) по 50 мл у картонній коробці з маркуванням українською мовою	13 857,77 грн (задекларована зміна оптово-відпускної ціни, що затверджена наказом МОЗ від 24.02.2021 № 334)
Компаратор (лікарський засіб порівняння)		
Оскільки альтеплаза не має аналогів у стандартному медичному догляді у терапевтичному вікні до 4,5 год, лікарський засіб порівняння для проведення аналізу впливу на бюджет відсутній.		

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника. Згідно з інструкцією для медичного застосування для особи, вага якої складає 70 кг, необхідно 63 мг альтеплази. Для забезпечення необхідної дози для пацієнта вагою 70 кг (63 мг) необхідно 2 упаковки альтеплази (ліофілізат для розчину для інфузій по 50 мг). Розрахунок проводився без врахування можливого поділу флакону між пацієнтами з математичним округленням кількості упаковок до цілого числа.

Таблиця 3. Дані щодо прямих медичних витрат для аналізу впливу на бюджет

Показник	Результати
Тривалість курсу лікування заявленим ЛЗ та компаратором, в тому числі очікувана кількість повторюваних курсів лікування	Альтеплаза: одноразове введення; Компаратор: відсутній
Витрати на одного пацієнта заявленого ЛЗ (нової пропозиції), схеми лікування, грн	Альтеплаза: 27 715,54 грн
Витрати на одного пацієнта компаратора, схеми лікування, грн	розрахунок не проводився

Результати аналізу впливу на показники бюджету розраховано з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні альтерплази з часовим горизонтом в один рік

	Рік 1
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом (за даними, наданими у листі МОЗ України №25-01/6730/2-21 від 02.03.2021)	16 500
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
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	16 500
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	0
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом, грн	457 306 410,00
Вплив на бюджет, грн	457 306 410,00

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що альтерплаза не має терапевтичних аналогів у стандартному медичному догляді у терапевтичному вікні до 4,5 год, тому лікарський засіб порівняння для проведення розрахунків відсутній. Додаткові витрати на застосування лікарського засобу альтерплаза для лікування одного пацієнта становлять 27 715,54 грн, когорти пацієнтів - 457 306 410,00 грн.

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)

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

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” у 2018 році Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів було проведено оцінку порівняльної ефективності (результативності), порівняльної безпеки та економічної доцільності лікарського засобу альтеплаза, на підставі якої було надано наступні рекомендації та висновки, зроблені на підставі розгляду заяви заявника № 25/з від 07.08.2018:

Колегіально, шляхом голосування, на засіданні 25.01.2019 було прийнято рішення щодо лікарського засобу Актилізе (МНН - альтеплаза), враховуючи дані з клінічної ефективності, безпеки, враховуючи, що наразі не має аналогів у стандартному медичному догляді пацієнтів з гострим ішемічним інсультом протягом перших 4,5 год після виникнення симптомів інсульту і після виключення внутрішньочерепного крововиливу за допомогою методів, що передбачають візуальне спостереження (таких як, комп'ютерна томографія або інший метод діагностики з візуалізацією, який дає можливість виявити наявність крововиливу), що в короткостроковій перспективі альтеплаза демонструє статистично достовірний результат клінічної ефективності, за умови належного виконання правил відбору необхідних пацієнтів, які потребують лікування (виявлення протипоказань до застосування), можна досягнути зниження показника розвитку симптоматичного внутрішньочерепного крововиливу, рекомендовано включити в Національний перелік основних лікарських засобів. При умові: Рекомендовано визначити когорту пацієнтів, які можуть потребувати лікування альтеплазою, а саме пацієнти з гострим ішемічним інсультом протягом перших 4,5 год. після виникнення симптомів інсульту і після виключення внутрішньочерепного крововиливу за допомогою методів, що передбачають візуальне спостереження (таких як, комп'ютерна томографія або інший метод діагностики з візуалізацією, який дає можливість виявити наявність крововиливу).

Зважаючи на високі інкрементальні витрати на одного пацієнта доцільним є визначення нової цінової пропозиції на заявлений препарат Актилізе (альтеплаза) та ініціювати впровадження переговорної процедури з використанням запропонованої заявником економічної пропозиції з повторним фармакоекономічним аналізом (з врахуванням коментарів експертів) для встановлення економічної доцільності лікарського засобу відповідно до порогу готовності платити в Україні та впливу на бюджет.

Відповідно до звернення МОЗ України від 19.02.2021 №25-01/5398/2-21 проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу альтеплаза станом на 15.03.2021.

Встановлено, що лікарський засіб альтеплаза включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (21 видання, 2019 рік) - розділ 12 “Серцево-судинні лікарські засоби”, що свідчить про наявність доведеної клінічної ефективності та безпеки.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні альтеплази встановлено, що додаткові витрати на лікування одного пацієнта становитимуть 27 715,54 грн, витрати на заявлену когорту пацієнтів 16 500 осіб на 1 рік - 457 306 410,00 грн (ціна за упаковку 13 857,77 грн задекларована зміна оптово-відпускної ціни, що затверджена наказом МОЗ від 24.02.2021 № 334).

З урахуванням результатів ОМТ за скороченою процедурою та наданих позитивних рекомендацій Експертного комітету щодо включення лікарського засобу альтеплаза до Національного переліку основних лікарських засобів, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу альтеплаза у формі ліофілізату для розчину для інфузій по 50 мг до Національного переліку основних лікарських засобів для застосування за показанням тромболітичне лікування гострого ішемічного інсульту для пакету медичних послуг “Медична допомога при гострому мозковому інсульті”.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п. 21 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.