



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](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

### Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою: імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 10%**

*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, затвердженого постановою КМ України від 23.12.2020 №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 за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 28.01.2022.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

Станом на 28.01.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 10% представлений такими торговельними найменуваннями:<sup>1</sup>

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

**БІОВЕН**, розчин для інфузій 10 %. Виробник: ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА", Україна. Заявник: ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА", Україна

**Кіовіг**, розчин для інфузій, 100 мг/мл. Виробник: Баксалта Белджіум Мануфактурінг СА, Бельгія; Бакстер АГ, Австрія; Бакстер С.А., Бельгія. Заявник: Бакстер АГ, Австрія.

**КІОВІГ**, розчин для інфузій 100 мг/мл. Виробник: Баксалта Белджіум Мануфактурінг СА, Бельгія; Бакстер АГ, Австрія. Заявник: Бакстер АГ, Австрія.

**ОКТАГАМ 10 %**, розчин для інфузій 10 %. Виробник: Октафарма АБ, Швеція; Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес м.б.Х., Австрія; Октафарма, Франція; Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина. Заявник: Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес м.б.Х., Австрія.

**ПАНЗІГА/PANZYGA®**, розчин для інфузій по 100 мг/мл. Виробник: Октафарма, Франція; Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес м.б.Х., Австрія; Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина. Заявник: Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес м.б.Х., Австрія.

**ПРИВІДЖЕН**, розчин для інфузій 100 мг/мл (10 %). Виробник: ЦСЛ Берінг АГ, Швейцарія. Заявник: ЦСЛ Берінг АГ, Швейцарія.

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України (лист від 28.12.2021 № 24-04/38936/2-21) стосовно розгляду питання щодо включення лікарського засобу "Імуноглобулін людини нормальний", розчин для інфузій 0,1 г/мл ("Біовен") до номенклатури закупівель за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих".

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

БІОВЕН

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення/Human normal immunoglobulin for intravenous administration.

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

1 мл препарату містить імуноглобулін людини нормальний 0,1 г. Допоміжні речовини: гліцин (кислота амінооцтова); вода для ін'єкцій.

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

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

**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 хв. За умови відсутності будь-яких небажаних побічних реакцій швидкість введення можна поступово збільшувати (рекомендоване збільшення на 0,5–1,5 мл/кг маси тіла/год кожні 10 хв). За даними клінічних досліджень, максимальна швидкість введення становить 8,5 мл/кг маси тіла/год.

При замісній терапії при вторинному імунодефіциті, як правило, – по 2–4 мл (0,2–0,4 г)/кг кожних 3–4 тижні. При цитопеніях різноманітного генезу (гострий та хронічний лейкоз, апластична анемія, стан після терапії цитостатиками) – по 2–4 мл (0,2–0,4 г)/кг/добу протягом 4–5 діб або 10 мл (1 г)/кг/добу протягом 2-х діб.

*Діти.* Лікарський засіб можна застосовувати у педіатричній практиці. Дози для дітей (віком від 0 до 18 років) не відрізняються від доз для дорослих, оскільки доза для кожного показання визначається відповідно до маси тіла та коригується залежно від клінічного результату.

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

БІОВЕН, реєстраційне посвідчення № UA/14526/01/02, термін дії з 22.03.2021 по 22.03.2026<sup>2</sup>.

**8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:** Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. Код АТХ J06B A02.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У додаткових матеріалах до листа звернення МОЗ (лист від 28.12.2021 № 24-04/38936/2-21) вказане одне показання до медичного застосування: для замісної імунотерапії дорослим пацієнтам у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань:

- вторинного синдрому дефіциту антитіл, а саме при хронічній лейкемії - хронічній лімфоцитарній лейкемії (далі-ХЛЛ).

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

<sup>2</sup> <http://www.drlz.com.ua>

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

Лікарський засіб застосовувати дорослим пацієнтам 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 дітей та підлітків (0–18 років) при:

- синдромах первинного імунодефіциту (ПД) з порушенням вироблення антитіл;
- вторинних імунодефіцитах (ВІД) 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 зверненні МОЗ зазначено, що підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема для забезпечення профілактики і лікування онкологічних захворювань.

**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)**

Відповідно інформації, що міститься у додаткових матеріалах звернення МОЗ України, за статистичними даними в Україні за 2019 рік було виявлено 1030 нових випадків захворювань на ХЛЛ, або 3,4 на 100 тисяч населення (захворюваність), поширеність захворювання склала 10 018 випадків, або 32,6 на 100 тисяч населення. Пацієнти з ХЛЛ, які потребують специфічної терапії основного захворювання, становить 30% від поширеності, абсолютна кількість пацієнтів - 3005 пацієнтів. Таким чином цільова група пацієнтів з ХЛЛ, що потребують замісної терапії імуноглобулінами, а саме - хворі на ХЛЛ дорослі (віком від 18 років), з гіпогамаглобулінемією та тяжкими/серйозними інфекціями - 225 пацієнтів.

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

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення 10% (далі-імуноглобулін) для замісної імунотерапії у дорослих у процесі лікування вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при ХЛЛ проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database, враховуючи інформацію з додаткових матеріалів до звернення МОЗ України.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

**Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України:**

**1. Державний формуляр лікарських засобів**, затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792 - Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення (Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm.) включений у розділ "Неврологія. Лікарські засоби", "Гематологія. Лікарські засоби", "Неонатологія. Лікарські засоби", "Імуномодулятори та протиалергічні засоби".

**2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги**

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022

**“ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ”**, затверджений наказом МОЗ України від 12.05.2016 № 439<sup>3</sup>.

У Додатку 3 до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ” внесена інформація щодо замісної терапії імуноглобуліном.

Показання: Періодичні або важкі інфекції, незважаючи на профілактичний прийом антибіотиків, у пацієнтів з сироватковим імуноглобуліном IgG < 5 г/л (без урахування парапротеїну).

Доза і шляхи введення: Імуноглобулін вводиться внутрішньовенно кожні 3 – 4 тижні з використанням початкової дози 0,4 г/кг або шляхом щотижневих підшкірних введень, до досягнення рівня 6 – 8 г/л. Доза імуноглобуліну повинна бути скоригована відповідно до клінічної реакції і мінімального рівня після 3 дози.

Моніторинг: Пацієнти повинні регулярно обстежуватись, особливо в перші 12 місяців лікування. Звичайні аналізи крові повинні включати щорічну перевірку на гепатит В (HBsAg) та С (ПІР на гепатит С).

Тривалість: Лікування має бути припинене, якщо немає зниження частоти і тяжкості бактеріальних інфекцій після 1 року терапії. Якщо рішення про припинення імуноглобулін-замісної терапії прийняте, це має відбуватися протягом літніх місяців і має бути припинене до зими. Пацієнти повинні продовжувати профілактичний прийом антибактеріальних препаратів.

**Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:**

**1. Хронічна лімфоцитарна лейкемія: Рекомендації з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2021 р.** (Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*. Volume 32, Issue 1, P 23-33, 2021)<sup>4</sup>

Застосування профілактичної системної замісної терапії імуноглобуліном не впливає на загальну виживаність і рекомендовано лише пацієнтам із тяжкою гіпогамаглобулінемією та повторними або тяжкими інфекціями [рівень доказовості I, A].

**2. Лікування вторинного дефіциту антитіл у пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями: консенсус європейських експертів, 2021 р.** (Treating secondary antibody deficiency in patients with

<sup>3</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_439\\_vkpmd\\_hll.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_439_vkpmd_hll.pdf)

<sup>4</sup> <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942469-X>

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

haematological malignancy: European expert consensus. Stephen Jolles et al., *Eur J Haematol.* 2021;106:439–449. <https://doi.org/10.1111/ejh.13580><sup>5</sup>

У 2021 році було оновлено настанову Європейського агентства з лікарських засобів (Guideline on core SmPC for human normal 5 immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)) щодо короткого опису характеристик препарату (core-SmPC)<sup>6</sup> імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення. Метою вказаного документу - надання заявникам та регуляторним органам узгоджених вказівок щодо інформації, яка має бути включена до короткого опису характеристик препарату (SmPC) для імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення.

У січні 2019 року показання для імуноглобуліну були розширені, щоб охопити всіх пацієнтів із вторинними імунodefіцитними станами із тяжкими або рецидивуючими інфекціями, неефективною протимікробною терапією та встановленою недостатністю специфічних антитіл (неможливість підвищити рівень антитіл щонайменше у 2 рази) або з рівнем IgG в сироватці <4 г/л (тобто гіпогамаглобулінемією).

Core-SmPC передбачає, що мінімальні рівні IgG слід вимірювати та оцінювати у поєднанні з частотою інфекції. Однак core-SmPC не дає визначення тяжких, рецидивуючих або стійких інфекцій, а також не дає вказівок щодо того, коли і як часто слід вимірювати рівні IgG, коли слід розпочати терапію IgG, як довго слід продовжувати лікування, а також коли і як цю терапію слід припинити.

З цією метою була сформована робоча група для розробки консенсусної заяви, положення якої були перевірені на клінічну застосовність групою експертів-онкогематологів та імунологів, використовуючи метод Delphi. В документі наведені ці положення та обговорені міркування щодо використання замісної терапії імуноглобуліном для лікування гіпогамаглобулінемії у пацієнтів з гематологічними злоякісними захворюваннями.

- У пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями (за винятком пацієнтів з нейтропенією) рецидиви інфекції виникають щонайменше 3 рази протягом 12 місяців, незважаючи на відповідну протимікробну терапію: Рівень згоди (оцінка  $\geq 5$ ) - 90%; досягнутий консенсус - так.

- Пацієнтам із гематологічними злоякісними новоутвореннями, у яких рівень IgG < 4 г/л і які отримали відповідну протимікробну терапію, доцільно розпочати терапію імуноглобуліном під час або після першого випадку тяжкої інфекції або при рецидивуючих або персистуючих інфекціях: Рівень згоди - 77%; досягнутий консенсус - так.

<sup>5</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13580>

<sup>6</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-6_en.pdf)

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

- У пацієнтів із гематологічними злякисними новоутвореннями, які страждають від тяжких, рецидивуючих або персистуючих інфекцій, незважаючи на відповідне протимікробне лікування, слід розглянути терапію імуноглобуліном, якщо рівень IgG < 4 г/л або якщо тест-імунізація не дала результату: Рівень згоди - 80%; досягнутий консенсус - так.
- У пацієнтів із гематологічними злякисними новоутвореннями, які потребують терапію імуноглобуліном, слід розглянути питання про припинення лікування після періоду відсутності інфекцій або за наявності ознак імунологічного відновлення: Рівень згоди -93%; досягнутий консенсус - так.
- У пацієнтів із гематологічними злякисними новоутвореннями, які потребують терапію імуноглобуліном, слід розглянути питання про припинення лікування принаймні через 6 місяців відсутності інфекцій та за наявності ознак імунологічного відновлення. Рівень згоди -87%; досягнутий консенсус - так.
- У пацієнтів із гематологічними злякисними новоутвореннями, у яких терапію імуноглобуліном було припинено, а тяжкі інфекції рецидивують, повторне застосування імуноглобуліну має бути лікуванням вибору, якщо є гіпогамаглобулінемія: Рівень згоди - 97%; досягнутий консенсус - так.

**3. Настанова з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Хронічний лімфолейкоз/Лімфоцитарна лімфома, 2021 р.** (National Comprehensive Cancer Network: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, 2021)<sup>7</sup>

Підтримуюча терапія аутоімунної цитопенії у пацієнтів із ХЛЛ включає в себе кортикостероїди, ритуксимаб, внутрішньовенний імуноглобулін, циклоспорин А, спленектомію, ельтромбопаг або ромиплостим [рівень доказовості 2А]. Лікування внутрішньовенним імуноглобуліном, циклоспорином А, спленектомія рекомендована пацієнтам при рефрактерності пацієнтів до терапії кортикостероїдами.

При рецидивуючих інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів у пацієнтів із ХЛЛ рекомендовано застосування внутрішньовенного імуноглобуліну у дозі 0,3-0,5 г/кг щомісяця або підшкірного імуноглобуліну щотижня у скоригованій еквівалентній дозі [рівень доказовості 2А]. Застосування замісної терапії значно зменшує кількість інфекцій, однак не впливає на загальну виживаність. Моніторинг рівня імуноглобуліну та щомісячне введення внутрішньовенного імуноглобуліну (0,3-0,5 г/кг) рекомендовано лише пацієнтам із рівнем у сироватці крові IgG < 500 мг/дл та рецидивними інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів, що потребують внутрішньовенного введення антибіотика або госпіталізації.

<sup>7</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ell.pdf)



*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

Пацієнт, який отримує внутрішньовенний імуноглобулін, може бути НВсАb-позитивним як наслідок застосування терапії внутрішньовенним імуноглобуліном.

**4. Рекомендації з діагностики, дослідження та лікування хронічного лімфолейкозу. Британське товариство гематологів, 2012 р.** (Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia British Society for Haematology. David Oscier et al., British Journal of Haematology. 2012)<sup>8</sup>  
Рекомендації (GRADE B2):

- Замісну терапію імуноглобуліном слід розглядати як засіб зниження частоти бактеріальних інфекцій у пацієнтів із низьким рівнем IgG у сироватці крові, які перенесли суттєві або незначні рецидивні бактеріальні інфекції, незважаючи на оптимальну антибіотикопрофілактику.
- Мета повинна полягати в тому, щоб зменшити частоту інфекцій, дози імуноглобуліну мають бути скориговані.
- Необхідно регулярно проводити моніторинг стану пацієнтів, щоб оцінити ефективність замісної терапії імуноглобуліном та потреби у подальшому лікуванні.
- Пацієнтів, у яких розвиваються тяжкі та/або рецидивуючі інфекції, незважаючи на антимікробну профілактику та замісну терапію імуноглобуліном, мають вести мультидисциплінарна команда, яка включає мікробіолога, інфекціоніста та/або імунолога.

Рекомендації (GRADE B1): лікування першої лінії аутоімунних ускладнень – преднізолон. Терапії другої лінії для пацієнтів з непереносимістю або рефрактерністю до стероїдів включають циклоспорин, внутрішньовенний імуноглобулін, тромбопоетин міметики, низькі дози циклофосфаміду, ритуксимаб, алемтузумаб та спленектомія.

**5. Рекомендації щодо лікування хронічного лімфолейкозу. Британське товариство гематологів, 2018 р.** (Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. British Society for Haematology. Anna H. Schuh et al., British Journal of Haematology, 2018)<sup>9</sup>

Рекомендації (GRADE IV): пацієнтам зі зниженим рівнем IgG (<5 г/л) і рецидивуючими інфекціями, у яких 3-місячна антибіотикопрофілактика антибіотиками широкого спектру дії (відповідно до локальних антимікробних протоколів) виявилась неефективною, рекомендовано замісну терапію імуноглобуліном

<sup>8</sup> <https://doi.org/10.1111/bjh.12067>

<sup>9</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15460>

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

Рекомендації (GRADE IV): якщо аутоімунна цитопенія є домінантною клінічною ознакою у пацієнта із ХЛЛ, початкове лікування повинно проводитися кортикостероїдами, внутрішньовенним імуноглобуліном або ритуксимабом.

У додаткових матеріалах до звернення МОЗ України щодо проведення державної ОМТ за скороченою процедурою для імуноглобуліну надані критерії клінічного використання імуноглобуліну при визначених клінічних станах та обставини, за яких забезпечення імуноглобуліном фінансується урядами Австралії, Англії, Канади:

**1) Критерії клінічного використання імуноглобуліну в Австралії: Набута гіпогамаглобулінемія внаслідок гематологічних злоякісних новоутворень або після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT). Версія: 3.3, опубліковано: 20 березня 2020 р (Criteria for the Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Acquired hypogammaglobulinemia secondary to haematological malignancies, or post-haemopoietic stem cell transplantation (HSCT). SWG of National Blood Authority of Australia, Version: 3.3, 2020)<sup>10</sup>.**

Критерії клінічного використання імуноглобуліну в Австралії були розроблені Національним органом крові (National Blood Authority) із залученням клініцистів спеціальної робочої групи (Specialist Working Groups of clinicians).

Стан, для якого імуноглобулін має встановлену терапевтичну роль.

Захворювання: гострий лейкоз; хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ); множинна мієлома; неходжкінська лімфома; інші гематологічні злоякісні новоутворення.

Показання: профілактика повторних бактеріальних інфекцій при гіпогамаглобулінемії у пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями.

Рівень доказовості: докази ймовірної вигоди – необхідні додаткові дослідження (рівень доказовості 2a).

*Кваліфікаційні критерії для терапії імуноглобуліном:*

Значна гіпогамаглобулінемія з сироватковим IgG < 4 г/л (за винятком парапротеїну) незалежно від частоти та тяжкості інфекцій

АБО

IgG сироватки (за винятком парапротеїну) > 4 г/л, але менше ніж нижня межа вікового референтного діапазону з принаймні однією небезпечною для життя інфекцією за останні 12 місяців

АБО

IgG сироватки (за винятком парапротеїну) > 4 г/л, але менше ніж нижня межа вікового референтного діапазону з принаймні двома серйозними

<sup>10</sup> <https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2621>

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

інфекціями за останні 6 місяців, які вимагають більше стандартних курсів антибіотиків (наприклад, госпіталізація, внутрішньовенне введення антибіотиків або тривала антибіотикотерапія).

Терапію імуноглобуліном слід продовжувати або відновлювати лише за наявності підтвердженої клінічної користі, тому для продовження терапії імуноглобуліном необхідно документувати його клінічну ефективність.

**2) Критерії щодо використання лікарського засобу імуноглобуліну (Ig) в Англії 2021 р.** (Commissioning Criteria Policy for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) England, 2021)<sup>11</sup>

В документі описані стани, при яких застосування імуноглобуліну є рекомендоване, надано детальну інформацію про дозу імуноглобуліну, можливі альтернативні варіанти лікування у дорослих та дітей.

Критерії розроблено робочою групою експертів після широких консультацій з фахівцями, відповідними науковими товариствами та клінічними групами з гематології, імунології, неврології, інфекційних захворювань, ревматології та інші спеціальності.

Вторинний дефіцит антитіл – тривале застосування.

*Критерії прийнятності:*

Основну причину гіпогамаглобулінемії неможливо усунути, або це протипоказано;

АБО:

Гіпогамаглобулінемія, пов'язана з прийомом лікарських засобів, моноклональних лікарських засобів, спрямованих на В-клітини та плазматичні клітини (ритуксимаб та інші анти-CD20, CD19 агенти, даратумумаб тощо) після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), при неходжкінській лімфомі (НХЛ), хронічному лімфолейкозі (ХЛЛ), множинній мієломі (ММ) або інших відповідних В-клітинних злоякісних новоутворень, підтверджених гематологом;

ТА:

- Повторна або тяжка бактеріальна інфекція, незважаючи на безперервну пероральну антибіотикотерапію протягом 6 місяців;
- IgG <4 г/л (за винятком парапротеїну);
- Задokumentована недостатність відповіді сироваткових антитіл на некон'юговану пневмококову або іншу полісахаридну вакцину;
- Визнано, що вакцинація може мати обмежену цінність у пацієнтів з дуже низьким рівнем IgG у сироватці (< 3 г/л). У цих обставинах вакцинація може бути пропущена, якщо клінічно це вважається невідповідним;

<sup>11</sup><https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/12/cpag-policy-for-therapeutic-immunoglobulin-2021-update.pdf>

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

- Визнається, що не всі перераховані вище критерії повинні виконуватися для окремого пацієнта;

- У пацієнтів, у яких розвивається гіпогамаглобулінемія, пов'язана з В-клітинною аплазією, як наслідок терапії химерним антигенним рецептором – Т-клітин (CAR-T-клітини), спрямованої проти В-клітинних антигенів, профілактичне використання імуноглобуліну за відсутності тягаря тяжких інфекцій та вакцинації може бути доцільним.

Багато пацієнтів із вторинним дефіцитом антитіл досягнуть захисту від бактеріальних інфекцій за допомогою тривалої антибіотикопротекції. Імуноглобулін має бути зарезервований для тих пацієнтів, у яких антибіотикопротекція виявилася неефективною.

- Використання імуноглобуліну після CAR-T терапії при В-клітинному гострому лімфобластному лейкозі

- Використання імуноглобуліну після CAR-T-клітинної терапії при В-клітинній лімфомі

**Результати, мають бути зафіксовані в національній базі даних:**

- Рівень Ig;
- Кількість інфекцій і днів перебування в стаціонарі (дані бази даних будуть включати кількість інфекцій та днів попереднього лікування та 6 місяців після цього);
- Курси лікування антибіотиками.

Лікування не може проводитися без попереднього схвалення комісії.

**3) Критерії клінічного використання імуноглобуліну. Канада. Перше видання, 2018 р. (Criteria for the Clinical Use of Immune Globulin. Canada. First Edition. April 2018)<sup>12</sup>**

Документ підготовлений членами Міжпровінційної (Inter-Provincial) медичної експертної комісії та Інститутом економіки охорони здоров'я в рамках проєкту Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework з метою перегляду наявних доказових даних та рекомендації щодо застосування імуноглобуліну у дорослих та дітей в наступних категоріях: дерматологія; гематологія; імунологія; інфекційні захворювання; неврологія та нервово-м'язової медицина; ревматологія; трансплантологія; інші показання.

*Гіпогамаглобулінемія, вторинна*

Замісна імунотерапія рекомендована для запобігання рецидиву тяжкої інфекції на фоні гіпогамаглобулінемії (за винятком парапротеїну), пов'язаної з іншими захворюваннями або медикаментозною терапією.

*Кваліфікаційні критерії:*

<sup>12</sup> <https://bestbloodmanitoba.ca/wp-content/uploads/2018/05/Prairie-Ig-final-guideline-April-13-2018.pdf>

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

Гіпогаммаглобулінемія внаслідок основного захворювання або медикаментозної терапії (включаючи ТГСК) з усіма наступними ознаками:

- IgG сироватки менше нижньої межі вікового референтного діапазону в двох окремих аналізах

ТА

- Принаймні одне з наступного:

а. одна інвазивна або небезпечна для життя бактеріальна інфекція (наприклад, пневмонія, менінгіт, сепсис) у попередньому році;

б. рецидиви тяжких бактеріальних інфекцій;

с. бронхоектатична хвороба в стадії загострення, підтверджена рентгенологічно;

d. оцінка лікаря, що спеціалізується на імунодефіцитних захворюваннях, вказує на значний дефіцит антитіл, при якому може бути корисна замісна терапія імуноглобуліном.

Критерії перегляду терапії: подальше застосування імуноглобуліну має ґрунтуватися на об'єктивних показниках клінічної ефективності, встановлених на початку лікування. Ці заходи повинні оцінюватися лікарем, що спеціалізується на імунодефіцитних захворюваннях, не пізніше ніж через 6 місяців після початку лікування і принаймні раз на рік. Якщо клінічна ефективність не була досягнута, лікування імуноглобуліном слід припинити. Припинення лікування імуноглобуліном може залежати від статусу основного захворювання.

**Національний перелік основних лікарських засобів** (затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431)) включає імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 5 %, 10 % для показань - первинний імунодефіцит та хвороба Кавасакі.

**Базовий перелік ВООЗ основних лікарських засобів** для дорослих (22 версія, 2021 рік)<sup>13</sup>, для дітей (8 версія, 2021 рік)<sup>14</sup> включає імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного застосування 5%, 10% для показань - первинний імунодефіцит та хвороба Кавасакі.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки імуноглобуліну у терапії серйозної/тяжкої інфекції (інфекційного епізоду) дорослих (віком від 18 років) хворих на ХЛЛ з гіпогаммаглобулінемією та повторними/тяжкими інфекціями проведено в базах

<sup>13</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

<sup>14</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03>

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database та враховано додаткові матеріали до звернення МОЗ України.

**Клінічне питання:** визначити ефективність та безпеку імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення у терапії серйозної/тяжкої інфекції (інфекційного епізоду) дорослих (віком від 18 років) хворих на ХЛЛ з гіпогаммаглобулінемією та повторними/тяжкими інфекціями.

**Досліджувана популяція** - дорослі (віком від 18 років) хворі на ХЛЛ з гіпогаммаглобулінемією та повторними/тяжкими інфекціями.

**Досліджуваний лікарський засіб** – імуноглобулін.

**Лікарський засіб порівняння** - відсутність терапії імуноглобуліном.

**Основні досліджувані результати** – частота/кількість епізодів серйозної/тяжкої інфекції.

Пошук даних проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library Database, Trip Database. Роки публікацій з 1988 р. – до 2021 р. включно, пошук літератури був обмеженим англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням використання у терапії тяжких/серйозних інфекцій (інфекційних епізодів) у дорослих хворих на ХЛЛ - імуноглобуліну порівняно з відсутністю застосування імуноглобуліну; ефективності використання імуноглобуліну у терапії інфекційного епізоду дорослих (віком від 18 років) хворих на ХЛЛ з гіпогаммаглобулінемією та повторними/тяжкими інфекціями. **Критерії виключення:** дослідження на тваринах, за участю здорових добровольців, рандомізовані та нерандомізовані дослідження I та II фаз, відсутність представлених результатів дослідження.

**Ключові слова пошуку:** lymphocytic leukemia (CLL), hematological malignancies (HM), hypogammaglobulinemia, secondary immunodeficiency (SID), infection, immunoglobulins, Immunoglobulin replacement therapy (IgRT).

В результаті пошуку було знайдено 5 систематичних оглядів: Ewelina Grywalska et al., 2020<sup>15</sup>, Clara Monleón Bonet et al., 2020<sup>16</sup>, Silvia Sánchez-Ramón et al., 2016<sup>17</sup>, Raanani P. et al., 2008<sup>18</sup>, Raanani P. et al., 2009.<sup>19</sup> Після перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню (за PICOs) для

<sup>15</sup> Ewelina Grywalska et al.. Chronic Lymphocytic Leukemia-Induced Humoral Immunosuppression: A Systematic Review. *Cells*. 2020 Nov 2;9(11):2398. doi: 10.3390/cells9112398

<sup>16</sup> Clara Monleón Bonet et al.. A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants. *Expert Review of Clinical Immunology*. Volume 16, 2020 - Issue 9.

<sup>17</sup> Silvia Sánchez-Ramón et al.. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol*. 2016; 7: 317. doi: 10.3389/fimmu.2016.00317

<sup>18</sup> Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(4):CD006501

<sup>19</sup> Pia Raanani et al.. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009 May;50(5):764-72. doi: 10.1080/10428190902856824

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

подальшого аналізу були обрані Кокранівський систематичний огляд з мета-аналізом Raanani P. et al., 2008 та систематичний огляд з мета-аналізом Raanani P. et al., 2009.

Враховуючи те, що рандомізовані клінічні дослідження за участі пацієнтів із лімфопрліферативними захворюваннями, які були включені у систематичні огляди з мета-аналізом Raanani P. et al., 2008, Raanani P. et al., 2009 є ідентичними, рекомендації Європейського товариства медичної онкології, Національної загальної онкологічної мережі, Британського товариства гематологів сформовані на основі даних огляду з мета-аналізом Raanani P. et al., 2009, при представленні даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки надані результати із публікації Raanani P. et al., 2009.

**Raanani P. et. al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009 May;50(5):764-72. doi: 10.1080/10428190902856824.**

Метою систематичного огляду та мета-аналізу рандомізованих клінічних досліджень (РКД) було вивчення впливу профілактичного введення імуноглобуліну порівняно з контролем (плацебо або відсутність лікування) на смертність та кількість серйозних/тяжких інфекцій, а також на інші результати, повідомлені пацієнтами (patient-related outcomes), включаючи частоту клінічно та мікробіологічно задокументованих бактеріальних інфекцій та побічних явищ, у пацієнтів із лімфопрліферативними захворюваннями (що включає неходжкінську лімфому, ХЛЛ, волосатоклітинний лейкоз, лімфома шкіри та Ходжкінську лімфому) та плазмоклітинними дискразіями (моноклональна гамопатія, множинна міелома, амілоїдоз, макроглобулінемія Вальденстрема, кріоглобулінемія та хвороба тяжких ланцюгів).

**Первинними кінцевими точками ефективності були:**

- смертність від усіх причин у кінці періоду спостереження РКД;
- серйозні/тяжкі інфекції (визначені як інфекції, що потребують госпіталізації та/або внутрішньовенного введення антибіотиків, включаючи бактеріємію, документально підтвержене джерело інфекції або сепсис невідомої етіології).

**Вторинними кінцевими точками ефективності були:**

- клінічно задокументована інфекція (визначена як наявність симптомів або ознак запалення на анатомічній ділянці, незалежно від того, чи були виділені патогенні мікроорганізми з ураженої ділянки чи ні, за винятком лихоманки невідомого генезу та легких інфекцій);
- мікробіологічно задокументована бактеріальна інфекція (визначена як наявність симптомів або ознак запалення на анатомічній ділянці з позитивним результатом посіву крові або будь-якої іншої культури);

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022

- побічні явища (ранні, пізні та відстрочені, у тому числі такі, що вимагають припинення застосування імуноглобуліну).

З виявлених під час пошуку 613 РКД, 9 РКД (роки проведення між 1988 і 1996 роками) відповідали меті та критеріям включення у даний систематичний огляд. У всіх 9 РКД повідомлялося про пацієнтів з ХЛЛ або множинною мієломою, за винятком одного, в якому повідомлялося як про множинну мієлому, так і про лімфому з низьким ступенем злоякісності. У 7 РКД вивчали ефективність та безпеку полівалентного імуноглобуліну для внутрішньовенного звведення порівняно з контролем (тобто плацебо або відсутність лікування), а у 2 РКД порівнювали різні дози імуноглобуліну. Два РКД були перехресними, тому були виключені з мета-аналізу. Дані 5 РКД були включені до мета-аналізу, тільки у 3 РКД (*Co-operative Group, 1988; Chapel et al., 1994; Boughton et al., 1995*) повідомлені результати щодо смертності та епізодів інфекцій.

Імуноглобулін у дослідженнях з плацебо/відсутністю лікування призначали щомісяця протягом 12 місяців у 6 РКД, протягом 6 місяців - 1 РКД, кожні 3 тижні до загальної кількості шести доз в 1 РКД, і дані для одного дослідження були недоступні.

*Смертність від усіх причин (Chapel et al., 1994; Co-operative Group, 1988, результат повідомлений через 12 місяців):* відсутня різниця при застосуванні імуноглобуліну порівняно з контролем RR 1,36 (95% CI 0,58–3,19), відсутні докази статистичної гетерогенності ( $P = 0,60$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

*Серйозні/тяжкі інфекції (Co-operative Group, 1988; Chapel et al., 1994; Boughton et al., 1995):* застосування імуноглобуліну порівняно з контролем знижує кількість серйозних/тяжких інфекцій RR 0,45 (95% CI 0,27–0,75), відсутні докази статистичної гетерогенності ( $P = 0,23$ ,  $I^2 = 31,1\%$ ). Абсолютне зниження ризику становило 19%, а кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT) для запобігання одного епізоду серйозної/тяжкої інфекції становила п'ять (95% CI 3–13) пацієнтів, які отримували імуноглобулін протягом 1 року.

*Клінічно задокументовані інфекції (Co-operative Group, 1988; Chapel et al., 1994; Boughton et al., 1995):* імуноглобулін порівняно з контролем значно знижує кількість клінічно задокументованих інфекцій приблизно на 51% з RR 0,49 (95% CI 0,39–0,61) і NNT = 2 (95% CI 2–3), відсутні докази статистичної гетерогенності ( $P = 0,80$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

*Мікробіологічно задокументована бактеріальна інфекція (Co-operative Group, 1988; Chapel et al., 1994; Boughton et al., 1995):* не було статистично значущого зниження частоти мікробіологічно документованих бактеріальних інфекцій при застосуванні імуноглобуліну порівняно з контролем, RR 0,75 (95% CI 0,46–1,23), значна гетерогенність даних ( $P = 0,09$ ,  $I^2 = 58,2\%$ , модель випадкових ефектів).



*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

*Безпека:* імуноглобулін порівняно з контролем (плацебо/відсутність лікування) викликав значно більшу кількість побічних явищ, RR 2,37 (95% CI 1,74–3,24, 3 РКД), відсутні докази статистичної гетерогенності ( $P = 0,36$ ,  $I^2 = 1,1\%$ ), з NNT = 2 (95% CI 1–3). Вони включали в основному ранні побічні явища, тобто алергічні реакції без анафілаксії, лихоманку, озноб і шлунково-кишкові розлади і рідко вимагали припинення лікування.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості публікації Raanani et. al., 2009 за адаптованим листом оцінки SIGN, 2015.

Дослідження вивчає чітко визначене клінічне питання, однак у публікації не зазначені критерії виключення досліджень, пошук літературних джерел проведений вичерпний, принаймні два незалежних експерти провели відбір досліджень та здійснили вилучення даних, статус публікації не використовувався за критерій включення, виключені дослідження у публікації не перераховані. У публікації представлені відповідні характеристики включених досліджень, повідомлена методологічна якість включених досліджень, однак лише щодо маскування, приховування порядку розподілу по групам лікування, засліплення. У публікації автори описують неоднорідність/гетерогенність між результатами та у випадку значної гетерогенності використовують відповідні методи для об'єднання результатів РКД. Оцінка вірогідності упередженості публікацій проведена не була, відсутні висновки авторів щодо ймовірності систематичної помилки, не заявлено про конфлікт інтересів та не зазначено джерела підтримки.

Результати за визначеними кінцевими клінічними точками повідомлялися у РКД неоднорідно, з різним визначеннями оцінюваних інфекцій, що виключало проведення кількісного узагальнення результатів усіх відібраних 9 РКД для кожного результату, тому результати у систематичному огляді представлені за даними 3 РКД (*Co-operative Group, 1988; Chapel et al., 1994; Boughton et al., 1995*), які були опубліковані з 1988 по 1995 роки. Пацієнти, які були включені у *Co-operative Group, 1988*, були пацієнтами з ХЛЛ або лімфомою з низьким ступенем злоякісності, які мали рівень IgG  $\leq 50\%$  від нижньої межі норми або мали в анамнезі 1 тяжку інфекцію (всього 84 пацієнти). Наступне дослідження *Chapel et al., 1994* проходило за участі пацієнтів, які мали стабільний перебіг множинної мієломи; *Boughton et al., 1995* - включали 42 пацієнти із ХЛЛ, 2 задокументованими епізодами інфекції в анамнезі за попередні 12 місяців, IgG < 55,5 г/л (нормальний діапазон: 8–18 г/л).

Таким чином, публікація Raanani et. al., 2009 відповідає більшості критеріям оцінки SIGN (2015), однак є деякі недоліки у дослідженні з відповідним ризиком систематичної помилки. Загалом методологічна якість

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

огляду з мета-аналізом прийнятної якості, висновки можуть бути змінені у світлі подальших досліджень.

За даними ДУ “Інститут гематології та трансфузіології НАМН України” (Перспективи використання імуноглобулінів для внутрішньовенного введення при лікуванні захворювань системи крові: методичний посібник/С.Ю. Сергутіна, С.О. Сівкович, А.С. Тимченко, І.С. Даценко.- Київ, 2020-34 с.), імуноглобуліни у комплексній терапії пацієнтів із злоякісними захворюваннями системи крові можуть викликати побічні ефекти, які за різними даними, зустрічаються у 1-15% випадків при застосуванні цих препаратів. Здебільшого вони проявляються у вигляді малих системних реакцій, що виникають у перші три доби після введення імуноглобуліну і супроводжуються головним болем, лихоманкою, слабкістю, міалгією, вазомоторними порушеннями тощо. Однак іноді спостерігаються тяжкі побічні ефекти, що можуть з'явитися як під час застосування препарату та у перші години після його введення, так і через декілька днів або тижнів після проведення терапії. Одними з таких тяжких ускладнень клінічного застосування імуноглобуліну є анафілактичні реакції, які переважно з'являються безпосередньо під час або одразу після введення препарату. У зарубіжній науковій літературі зустрічаються повідомлення про випадки гемолізу еритроцитів і виникнення гострої гемолітичної анемії на тлі застосування імуноглобуліну. Іноді терапія імуноглобуліном ускладнюється ураженням центральної нервової системи, що проявляється тяжким головним болем, виникненням асептичного менінгіту та інсультів. У деяких хворих лікування внутрішньовенними імуноглобулінами може призводити до виникнення азотемії та/або гострої ниркової недостатності. Частіше за все такі реакції спостерігаються при використанні 10 % розчинів імуноглобулінів, збільшенні швидкості їх введення ( $>0,08$  мл·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup>), а також при застосуванні препаратів, осмоляльність розчинів яких значно відрізняється від фізіологічних значень (діапазон фізіологічної осмоляльності – від 280 до 300 мосмоль/кг), або які стабілізуються цукровмісними речовинами (глюкозою, мальтозою, сорбітолом). В останні роки в науковій літературі з'явилося багато повідомлень щодо тромботичних ускладнень на тлі внутрішньовенного застосування імуноглобуліну у вигляді тромбозу глибоких вен, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневих артерій та інше.

Як зазначено у методичних вказівках для запобігання вищевказаним негативним наслідкам при застосуванні імуноглобуліну для внутрішньовенного введення необхідно обов'язково дотримуватись деяких основних принципів:

- препарати імуноглобуліну для внутрішньовенного введення необхідно обирати з точки зору фармакологічного профілю і безпечності, доведеної в ході багаторічного клінічного застосування;

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

- замісну або імуномодулюючу терапію імуноглобуліном призначають суворо за показаннями і, якщо вона необхідна, то починати її потрібно якомога раніше;
- введення імуноглобуліну для внутрішньовенного введення завжди повинно бути обов'язково зафіксовано в історії хвороби пацієнта (показання, обґрунтування дози, протокол введення препарату);
- режим дозування імуноглобуліну для внутрішньовенного введення для хворого підбирають індивідуально, залежно від показань, тяжкості захворювання, стану імунної системи, індивідуальної переносимості препарату;
- хворим, у яких відсутня або знижена кількість IgA у сироватці крові, введення імуноглобуліну для внутрішньовенного введення проводять лише *за особливими показаннями* з використанням препаратів із мінімальним вмістом даного класу Ig;
- терапію імуноглобуліну для внутрішньовенного введення здійснюють тільки в умовах стаціонару при дотриманні правил асептики та антисептики;
- перед застосуванням розчин імуноглобуліну для внутрішньовенного введення повинен бути прогрітий до кімнатної температури (при використанні у дорослих) або температури тіла дитини;
- не можна застосовувати каламутні та розчини препарату, що містять осад (деякі розчини імуноглобуліну для внутрішньовенного введення мають опалесцювальне забарвлення, що не є ознакою їхньої неякості);
- введення розчину імуноглобуліну для внутрішньовенного введення здійснюють через окрему інфузійну систему, внутрішньовенно, крапельно;
- необхідно суворо дотримуватися рекомендованої швидкості введення, тому що при її порушенні можуть виникнути тяжкі побічні ефекти.

Враховуючи те, що імуноглобуліну для внутрішньовенного введення є біопрепаратами (виготовляються лише з плазми крові донорів), для запобігання небажаним ефектам і ускладненням при їх застосуванні, слід з обережністю підходити до призначення таких препаратів особам із груп ризику. До факторів ризику зокрема належать: похилий вік пацієнта (старший за 65 років); спадкова та/або набута тромбофілія, підвищена в'язкість крові; наявність в анамнезі тромбозів, захворювань судин, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, порушень функції нирок; тяжка гіповолемія, зниження об'єму циркулюючої крові; тривала адинамія хворого; підвищена маса тіла та ін.

Як зазначено у додаткових матеріалах до звернення МОЗ за даними Регулярно оновлюваного звіту з безпеки Лікарського засобу Біовен (Bioven) за період з 01.06.2020 по 31.05.2021, лікарський засіб має хороший профіль безпеки,

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

за винятком легких побічних ефектів, які можуть виникнути при його застосуванні; непередбачуваних небажаних ефектів не зафіксовано.

У додаткових матеріалах до звернення МОЗ надані також результати досліджень застосування імуноглобуліну у поточній клінічній практиці Німеччини (*M. Reiser et al., 2019*), Франції (*Legendre et al., 2020, Benbrahim et al., 2019*), США (*Mallick et al., 2021*) та результати міжнародного онлайн-опитування щодо рутинної клінічної практики діагностики та лікування вторинних імунодефіцитів при гематологічних злоякісних захворюваннях у Канаді, Франції, Німеччині, Італії, Іспанії, Великій Британії, США (*Il-Kang Na et al., 2019*).

Додатково при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою був проведений пошук клінічних досліджень, що тривають, щодо ефективності та безпеки імуноглобуліну для внутрішньовенного введення за даними веб-сайту [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>20</sup>, який підтримується Національною медичною бібліотекою при Національному інституті охорони здоров'я США та даними реєстру клінічних випробувань Європейського Союзу ([EU Clinical Trials Register](https://www.clinicaltrialsregister.eu))<sup>21</sup>.

В результаті пошуку було знайдено одне дослідження оцінки ефективності та безпеки Panzyga (10% імуноглобулін для внутрішньовенного введення) порівняно з плацебо у профілактиці первинної інфекції у пацієнтів з хронічним лімфолейкозом ("*Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Prospective Phase III Study Evaluating Efficacy and Safety of Panzyga in Primary Infection Prophylaxis in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia ("PRO-SID" Study, NCT04502030)*", яке проводиться за ініціативою компанії Octapharma, опубліковане у реєстрі клінічних досліджень у серпні 2020 року та наразі до дослідження триває набір пацієнтів.

### **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**

---

<sup>20</sup> <https://clinicaltrials.gov>

<sup>21</sup> <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

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 проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні. Відповідно до додаткових матеріалів у зверненні МОЗ України також показано, що застосування методу лікування на основі імуноглобуліну для замісної імунотерапії дорослих пацієнтів з ХЛЛ та з гіпогаммаглобулінемією і тяжкими/серйозними інфекціями ймовірно може призвести до зменшення витрат на лікування інфекційних ускладнень.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ відповідно до методології був проведений аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет включення лікарського засобу імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення до номенклатури закупівель за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих” для замісної імунотерапії у процесі лікування вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при ХЛЛ.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (додатку до листа МОЗ України від 28.12.2021 №24-04/38936/2-21). Кількість пацієнтів з ХЛЛ (шифр згідно з МКХ-10: С91.1) старше 18 років із тяжкою гіпогаммаглобулінемією та повторними або тяжкими інфекціями, які потребують лікування імуноглобуліном людини нормальним, складає 225 осіб.

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі вхідних даних, наданих МОЗ України, що представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Вхідні дані для аналізу впливу на показники бюджету

МНН	Форма випуску та дозування	Ціни для проведення аналізу впливу на бюджет
<b>Заявлений лікарський засіб</b>		

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

Імуноглобулін людини нормальний	Розчин для інфузій 10 % по 100 мл у пляшці або флаконі; по 1 пляшці або флакону в пачці з картону	14 008,80 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 21.12.2021, що задекларована наказом МОЗ України від 08.11.2021 № 2463)
<b>Компаратори (лікарські засоби порівняння)</b>		
Оскільки імуноглобулін людини нормальний не має терапевтичних аналогів у стандартному медичному догляді, лікарський засіб порівняння для проведення аналізу впливу на бюджет відсутній.		

Згідно з інструкцією для медичного застосування імуноглобулін людини нормальний при замісній терапії при вторинному імунodefіциті слід вводити внутрішньовенно краплинно, як правило, – по 2–4 мл (0,2–0,4 г)/кг кожних 3–4 тижні.

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз», що затверджений наказом МОЗ України від 12.05.2016 № 439, імуноглобулін людини нормальний вводиться внутрішньовенно кожні 3 – 4 тижні з використанням початкової дози 0,4 г/кг або шляхом щотижневих підшкірних введень, до досягнення рівня 6 – 8 г/л. Доза імуноглобуліну повинна бути скоригована відповідно до клінічної реакції і мінімального рівня після 3 дози. Тривалість лікування має бути припинене, якщо немає зниження частоти і тяжкості бактеріальних інфекцій після 1 року терапії. Якщо рішення про припинення імуноглобулін-замісної терапії прийняте, це має відбуватися протягом літніх місяців і має бути припинене до зими. Пацієнти повинні продовжувати профілактичний прийом антибактеріальних препаратів.

Для модельних розрахунків було використано дозу 0,4 г/кг для пацієнта вагою 70 кг, що вводиться внутрішньовенно краплинно кожні 4 тижні протягом 1 року. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа.

Таблиця 2. Витрати на лікарський засіб для аналізу впливу на показники бюджету

Показник	Результати
Витрати на одного пацієнта заявленого ЛЗ (нової пропозиції), грн	На 1 введення (3 флакони): 42 026,40 грн;

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

	На 1 рік лікування (13 введень): 546 343,20 грн
--	--

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлено з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ (таблиця 3).

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні імуноглобуліну людини нормального

	1 рік
<b>Кількість пацієнтів</b>	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 28.12.2021 №24-04/38936/2-21)	225
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують поточну терапію (відсутність замісної імунотерапії імуноглобуліном людини нормальним)	225
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (імуноглобулін людини нормальний)	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують поточну терапію (відсутність замісної імунотерапії імуноглобуліном людини нормальним)	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (імуноглобулін людини нормальний)	225
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (імуноглобулін людини нормальний), грн	122 927 220,00
Діючий сценарій (відсутність замісної імунотерапії імуноглобуліном людини нормальним), грн	0
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу імуноглобулін людини нормальний, грн	122 927 220,00

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що витрати на закупівлю імуноглобуліну людини нормального на річний курс

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

лікування одного пацієнта за оптово-відпускною ціною, що задекларована наказом МОЗ України від 08.11.2021 № 2463 на рівні 14 008,80 грн, складають 546 343,20 грн, витрати на закупівлю імуноглобуліну людини нормального для лікування когорти пацієнтів (225 осіб) - 122 927 220,00 грн.

Потенційний вплив на бюджет лікарського засобу імуноглобулін людини нормальний порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, які представлено у Настанові «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженій наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593, та встановлено, що при застосуванні імуноглобуліну людини нормального, вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищувати 80 млн 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 державна ОМТ 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**

Станом на 25.01.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 28.12.2021 №24-04/38936/2-21 проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у процесі лікування вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії. Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій,



*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Як зазначено у зверненні МОЗ України, відповідно до п. 8 Порядку підставою для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги особі, яка перебуває у стані, що визначений у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема для забезпечення профілактики і лікування онкологічних захворювань.

За результатами аналізу наявності імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб включено у Державний формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792, в “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ”, затверджений наказом МОЗ України від 12.05.2016 № 439.

За результатами аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки імуноглобуліну для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування вторинних імунodefіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при ХЛЛ та пошуку третинних/вторинних джерел інформації щодо доказових даних знайдено наступну інформацію.

Імуноглобулін рекомендований пацієнтам із вторинним синдромом дефіциту антитіл при ХЛЛ та тяжкою гіпогамаглобулінемією та повторними або тяжкими інфекціями Європейським товариством медичної онкології (ESMO, 2021); Національною загальною онкологічною мережею (NCCN, 2021), Британським товариством гематологів (BSH, 2012, 2018). Також відповідно до рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN, 2021), Британського товариства гематологів (BSH, 2012, 2018) імуноглобулін можна застосовувати у якості підтримуючої терапії аутоімунної цитопенії у пацієнтів із ХЛЛ у разі рефрактерності пацієнтів до терапії кортикостероїдами.

Вищеперераховані рекомендації сформовані на основі результатів систематичного огляду з мета-аналізом *Raanani P. et. al., 2009*. При проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою публікація була оцінена за адаптованим листом оцінки SIGN (2015). Публікація відповідає більшості критеріям оцінки SIGN (2015), однак є деякі недоліки у дослідженні з відповідним ризиком систематичної помилки. Загалом методологічна якість огляду з мета-аналізом прийнятної якості, висновки можуть бути змінені у світлі подальших досліджень.

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

У систематичний огляд було включено 9 РКД (роки проведення між 1988 і 1996 роками). Тільки у 3 РКД (*Co-operative Group, 1988; Chapel et al., 1994; Boughton et al., 1995*) повідомлено про смертність та епізоди інфекцій. Пацієнти, які були включені у *Co-operative Group, 1988*, були пацієнтами з ХЛЛ або лімфомою з низьким ступенем злоякісності, які мали рівень IgG  $\leq 50\%$  від нижньої межі норми або мали в анамнезі 1 тяжку інфекцію (всього 84 пацієнти). Наступне дослідження *Chapel et al., 1994* проходило за участі пацієнтів, які мали стабільний перебіг множинної мієломи; *Boughton et al., 1995* - включали 42 пацієнти із ХЛЛ, з 2 задокументованими епізодами інфекції в анамнезі за попередні 12 місяців, IgG  $< 55,5$  г/л (нормальний діапазон: 8–18 г/л).

За даними 2 РКД (*Chapel et al., 1994; Co-operative Group, 1988*, результат повідомлений через 12 місяців) щодо смертності від усіх причин відсутня різниця при застосуванні імуноглобуліну порівняно з контролем (плацебо/відсутність лікування) RR 1,36 (95% CI 0,58–3,19). За даними 3 РКД (*Co-operative Group, 1988; Chapel et al., 1994; Boughton et al., 1995*) застосування імуноглобуліну порівняно з контролем знижує кількість серйозних/тяжких інфекцій RR 0,45 (95% CI 0,27–0,75). Абсолютне зниження ризику становило 19%, а кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT) для запобігання одного епізоду серйозної/тяжкої інфекції становила п'ять (95% CI 3–13) пацієнтів, які отримували імуноглобулін протягом 1 року. Імуноглобулін порівняно з контролем значно знижує кількість клінічно задокументованих інфекцій приблизно на 51% з RR 0,49 (95% CI 0,39–0,61) і NNT = 2 (95% CI 2–3). Не було статистично значущого зниження частоти мікробіологічно документованих бактеріальних інфекцій при застосуванні імуноглобуліну порівняно з контролем, RR 0,75 (95% CI 0,46–1,23). *Безпека*: імуноглобулін порівняно з контролем викликав значно більшу кількість побічних явищ, RR 2,37 (95% CI 1,74–3,24, 3 РКД), з NNT = 2 (95% CI 1–3). Вони включали в основному ранні побічні явища, тобто алергічні реакції без анафілаксії, лихоманку, озноб і шлунково-кишкові розлади і рідко вимагали припинення лікування.

Додатково необхідно зазначити, що імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 10% не включений за показанням вторинні імунодефіцити при ХЛЛ у Національний перелік основних лікарських засобів (затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови КМУ від 23 грудня 2021 р. № 1431)) та Базовий перелік ВООЗ основних лікарських засобів для дорослих (22 версія, 2021 рік), для дітей (8 версія, 2021 рік), включено за показаннями первинні імунодефіцити та хвороба Кавасакі.

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що витрати на закупівлю імуноглобуліну людини нормального для

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

внутрішньовенного введення на річний курс лікування одного пацієнта за оптово-відпускну ціною, що задекларована наказом МОЗ України від 08.11.2021 № 2463 на рівні 14 008,80 грн, складають 546 343,20 грн, витрати на закупівлю імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення для лікування когорти пацієнтів (225 осіб) - 122 927 220,00 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові з державної оцінки медичних технологій, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при застосуванні імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення, вплив на бюджет буде великим (перевищувати 80 млн грн).

Отже, за результатами аналізу даних щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення на основі відкритих джерел інформації встановлено, що *відсутні дані щодо різниці у смертності пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями (що включає неходжкінську лімфому, ХЛЛ, волосатоклітинний лейкоз, лімфому шкіри та Ходжкінську лімфому) та плазмоклітинними дискразіями (моноклональна гамопатія, множинна мієлома, амілоїдоз, макроглобулінемія Вальденстрема, кріоглобулінемія та хвороба тяжких ланцюгів) при застосуванні імуноглобуліну порівняно з контролем (плацебо/відсутність лікування), однак застосування імуноглобуліну порівняно з контролем знижує кількість серйозних/тяжких інфекцій RR 0,45 (95% CI 0.27–0.75) у таких пацієнтів.*

За результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою рекомендовано розглянути можливість включення імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення 10% для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії (віком від 18 років), з гіпогамаглобулінемією та тяжкими/серйозними інфекціями при умовах:

1) Критерії призначення лікування: вторинні імунодефіцити у пацієнтів, які мають задокументовані тяжкі чи рецидивуючі інфекції, незважаючи на профілактичний прийом антибіотиків, рівень IgG в сироватці становить < 4 г/л (за винятком парапротеїну) або встановлена недостатність специфічних антитіл (ДНСА)\*

*\*ДНСА – Нездатність збільшити як мінімум у два рази титру антитіл IgG до пневмококової полісахаридної та поліпептидної антигенної вакцини.*

2) Моніторинг: аналізи крові повинні включати щорічну перевірку на гепатит В (HBsAg) та С (ПЛР на гепатит С).

*Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення для замісної імунотерапії у дорослих пацієнтів у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а саме вторинного синдрому дефіциту антитіл при хронічній лімфоцитарній лейкемії, 28.01.2022*

3) Тривалість: лікування має бути припинене, якщо немає зниження частоти і тяжкості бактеріальних інфекцій після 1 року терапії.

Оскільки терапію імуноглобуліном необхідно проводити при регулярному моніторингу стану пацієнтів (рекомендовано через 6 місяців після початку лікування і принаймні раз на рік) та оцінка потреби у подальшому застосуванні лікарського засобу має ґрунтуватися на об'єктивних показниках клінічної ефективності, рекомендовано при зборі потреби у регіонах у лікарському засобу при закупівлі за бюджетні кошти проводити верифікацію потенційної потреби, враховуючи дані щодо рівня IgG в сироватці крові (за винятком парапротеїну), кількості тяжких інфекцій і днів перебування в стаціонарі, курсів лікування антибіотиками.

#### **5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:**

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