



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:  
ботулінічний токсин типу А**

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

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 10.11.2023.**

#### **2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 10.11.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

ДИСПОРТ<sup>®</sup>, порошок для розчину для ін'єкцій по 300 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці;

РП UA/13719/01/02, термін дії з 24.06.2019 по 24.06.2024.

ДИСПОРТ<sup>®</sup>, порошок для розчину для ін'єкцій по 500 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці;

РП UA/13719/01/01, термін дії з 24.06.2019 по 24.06.2024.

**Виробник** ІПСЕН БІОФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія

**Заявник** ІПСЕН ФАРМА, Франція

#### **2) торговельна назва лікарського засобу:**

ДИСПОРТ<sup>®</sup>

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

Botulinum toxin

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

<sup>1</sup> <http://www.drlz.com.ua/>

*діюча речовина:* Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex;

1 флакон містить комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін 300 ОД або 500 ОД;

*допоміжні речовини:* розчин альбуміну людини, лактоза моногідрат.

**5) форма випуску:**

порошок для розчину для ін'єкцій по 300 ОД або 500 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці.

**б) спосіб застосування лікарського засобу:**

Лікування Диспортом® можуть проводити лише спеціалісти, що пройшли відповідну підготовку. Для кожного показання для застосування необхідні концентрації є специфічними.

**Фокальна спастичність у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років.**

*Динамічна еквінусна деформація стопи, спричинена фокальною спастичністю внаслідок церебрального паралічу, у дітей віком від двох років*

Дозування впродовж початкового та подальших сеансів лікування має бути адаптовано для конкретної особи з урахуванням розміру, кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності, наявності місцевої м'язової слабкості, реакції пацієнта на попереднє лікування та/або побічних реакцій при застосуванні ботулінічних токсинів в анамнезі. На початку лікування доцільно застосовувати нижчу стартову дозу.

Максимальна загальна доза Диспорту®, застосована протягом сеансу лікування, не повинна перевищувати 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку або 30 ОД/кг при введенні в обидві нижні кінцівки. Крім того, загальна доза Диспорту® протягом одного сеансу лікування не повинна перевищувати 1000 ОД або 30 ОД/кг залежно від того, яка з цих величин є меншою. Загальну дозу, що вводять, слід розділити між ураженими спастичними м'язами нижньої(їх) кінцівки(ок). По можливості, дозу, яку вводять в один м'яз, слід розподілити між кількома точками введення. Загалом у кожне окреме місце ін'єкції потрібно вводити не більш ніж 0,5 мл Диспорту®. Рекомендовані дози наведено у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Розподіл доз між м'язами

<b>М'язи</b>	<b>Рекомендована доза Диспорту® при введенні в один м'яз однієї ноги (ОД/кг маси тіла)</b>	<b>Кількість місць для ін'єкцій в один м'яз</b>
<i>Gastrocnemius</i>	Від 5 до 15 ОД/кг	До 4
<i>Soleus</i>	Від 4 до 6 ОД/кг	До 2
<i>Tibialis posterior</i>	Від 3 до 5 ОД/кг	До 2
<b>Загальна доза</b>	До 15 ОД/кг	

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції може бути визначене за допомогою пальпації, для визначення місць ін'єкції рекомендується застосування методів для скерування ін'єкції, наприклад електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Повторне лікування Диспортом® слід призначати у разі зменшення ефекту попередньої ін'єкції, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів. У клінічному дослідженні більшість пацієнтів отримували повторний курс лікування через 16–22 тижні, проте у деяких пацієнтів тривалість відповіді була довшою – 28 тижнів. Залежно від ступеня та картини м'язової спастичності на момент повторної ін'єкції може бути потрібна зміна дози Диспорту® та м'язів, в які здійснюється ін'єкція.

Клінічного поліпшення можна очікувати протягом 2 тижнів після ін'єкції.

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

ДИСПОРТ®, порошок для розчину для ін'єкцій по 300 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці;

РП UA/13719/01/02, термін дії з 24.06.2019 по 24.06.2024.

ДИСПОРТ<sup>®</sup>, порошок для розчину для ін'єкцій по 500 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці;

РП UA/13719/01/01, термін дії з 24.06.2019 по 24.06.2024.

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

Комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін (*Clostridium botulinum* type A toxin-haemagglutinin complex) блокує периферичну холінергічну передачу в нервово-м'язовому синапсі шляхом пресинаптичної дії в ділянці, проксимальній від місця вивільнення ацетилхоліну. Токсин діє на нервові закінчення, протидіючи Ca<sup>2+</sup>-залежним явищам, які призводять до вивільнення медіатора. Він не діє на постгангліонарну холінергічну передачу або на постгангліонарну симпатичну передачу. Дія токсину передбачає початковий етап зв'язування, коли токсин швидко і міцно прикріплюється до пресинаптичної мембрани. Надалі відбувається інтерналізація, в ході якої токсин перетинає пресинаптичну мембрану, не викликаючи паралічу. Зрештою токсин блокує вивільнення ацетилхоліну, порушуючи Ca<sup>2+</sup>-залежний механізм його виділення, і, таким чином, знижує потенціал кінцевої пластини та призводить до паралічу. Відтворення передачі нервового імпульсу відбувається поступово, з утворенням нових нервових закінчень та відновленням контактів з постсинаптичною моторною кінцевою пластиною; у піддослідних тварин цей процес триває від 6 до 8 тижнів.

Фармакотерапевтична група: Міорелаксанти з периферичним механізмом дії. Код АТХ M03AX01.

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

Диспорт<sup>®</sup> призначений для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від 2 років з церебральним паралічем, терапію проводять в спеціалізованих лікувальних закладах.

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

Диспорт<sup>®</sup> призначений для симптоматичного лікування фокальної спастичності:

- верхніх кінцівок у дорослих;
- нижніх кінцівок у дорослих з ураженням гомілковостопного суглоба після перенесеного інсульту або травматичного ушкодження головного мозку;
- динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від 2 років з церебральним паралічем, терапію проводять в спеціалізованих лікувальних закладах.
- верхніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років.

Диспорт<sup>®</sup> призначений для симптоматичного лікування у дорослих:

- спастичної кривоший;
- блефароспазму;
- геміфаціального спазму;
- первинного гіпергідрозу пахвових западин тяжкого ступеня, який не відповідає на застосування топічних антиперспірантних та антигідротичних засобів.

Диспорт<sup>®</sup> призначений для тимчасового покращення помірної або вираженої форми:

- глабеллярних зморшок (вертикальних зморшок між бровами) при максимальному насуپленні та/або
- латеральних періорбітальних зморшок («гусячі лапки») при максимальній посмішці у дорослих віком до 65 років, коли різка вираженість цих зморшок чинить сильний психологічний вплив на пацієнта.

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

У досьє зазначено, що ботулінічний токсин 500 ОД та 300 ОД присутній у Національному переліку основних лікарських засобів (далі – Національний перелік), у розділі XX. Міорелаксанти (периферійної дії) та інгібітори холіноестерази. Однак заявлений лікарський засіб (далі - ЛЗ) відсутній у Базовому переліку основних лікарських засобів, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (далі – ВООЗ). Заявником було подано заяву та досьє для проведення державної оцінки медичних технологій (далі – ОМТ) на виконання постанови Кабінету Міністрів України № 1300 пункт 4 підпункт 3, в якому зазначено, що до 1 січня 2023 року: провести державну оцінку медичних технологій (зокрема за скороченою процедурою) для ЛЗ, внесених до зазначеного Національного переліку, які відсутні в Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ. Ботулінічний токсин типу А 300 ОД присутній в 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 напрямом "Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч".

*До пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки» відносяться якісні та доступні медичні послуги вагітним, роділлям, породіллям, новонародженим та дітям до 5 років, здійснення розширеного неонатального скринінгу, заходів раннього втручання, а також послуги з реабілітації в сфері охорони здоров'я.*

*Постановою Кабінету Міністрів України від 7.03.2022 р. № 216 затверджено перелік 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, зокрема за напрямом "Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч".*

*Показанням до медичного застосування ЛЗ, що оцінюється, є симптоматичне лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від 2 років з церебральним паралічем.*

### **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)**

Дитячий церебральний параліч (далі – ДЦП) є однією з основних причин дитячої неврологічної інвалідності. Дитячий церебральний параліч є гетерогенною групою клінічних синдромів, для яких загальною ознакою є непрогресуюче порушення рухових функцій і пози.

За даними уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями" затвердженого наказом МОЗ України № 286 від 09.04.2013 р., що наведені у досьє, поширення ДЦП у Європі становить від 2 до 3 на 1000 живих новонароджених. Даний показник значно не змінюється вже протягом останніх 40 років. Згідно з галузевою статистикою, поширення ДЦП в Україні становить 2,56 на 1000. Близько 40% дітей народилися передчасно. Створення європейського реєстру дітей з ДЦП у 1998 році (SCPE – The Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) підтверджує актуальність даної проблеми та необхідність розвитку різноманітних досліджень в цій галузі з метою покращення реабілітації дітей з ДЦП. Крім того, рухові порушення у дітей часто виникають внаслідок інфекційного ураження головного мозку (менінгіти, енцефаліти), гострого

порушення мозкового кровообігу, вроджених вад розвитку головного мозку, травм головного мозку<sup>2</sup>.

У досьє зазначено, що 70 % ДЦП складають спастичні форми. Інвалідність при спастичних формах дитячого церебрального паралічу пов'язана з патологічним підвищенням тону м'язів. Саме підвищення м'язового тону затrudняє рухи хворих, викликає розвиток тугорухомості у суглобах і в загальному підсумку призводить до неможливості рухатися. Спастичність призводить до вторинних ортопедичних ускладнень, які спричиняють порушення мобільності пацієнта, обмеження його щоденної діяльності та самообслуговування, соціальної взаємодії. Спастичність також є частою причиною больового синдрому у дітей. Тому лікування спастичності є одним із важливих напрямів реабілітації дітей із церебральним паралічем.

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ були використані дані Центру Медичної статистики МОЗ України (Форма 19 “Звіт про дітей з інвалідністю віком до 18 років”) щодо кількості дітей з інвалідністю та ДЦП (МКХ-10 G80) у період з 2017 по 2021 роки, проведено регресійний аналіз та враховано, що 70% дітей із ДЦП мають спастичність, симптоми якої значно впливають на життя дітей (*Pulgar et al., 2019*<sup>3</sup>). На уточнення уповноваженого органу з державної ОМТ (далі – уповноважений орган) щодо врахування пацієнтів саме з динамічною еквінусною деформацією стопи заявником було зазначено, що спастичність, зазвичай вражає принаймні одну нижню кінцівку, що перешкоджає нормальному руху, часто утруднюючи пересування та може спричинити контрактури та деформації, коли дитина росте, через неспроможність спастичних м'язів рости так само швидко, як сусідні кістки та м'які тканини (*Ade-Hall et al., 2000*<sup>4</sup>). Результати розрахунків представлено у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Розрахунок потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ

Рік	Кількість дітей з інвалідністю (ДЦП G80) на кінець року за даними Центру Медичної статистики	Кількість дітей з інвалідністю (ДЦП G80) на кінець року (регресійний аналіз)	Визначення потреби (70% від загальної кількості дітей з ДЦП) (регресійний аналіз)
2017	13 699	13660	9562
2018	13 461	13297	9308
2019	12 608	12933	9053
2020	12 570	12569	8798
2021	12 326	12205	8544
2022		11842	8289
2023		11478	<b>8035</b>
2024		11114	<b>7780</b>
2025		10751	<b>7525</b>
2026		10387	<b>7271</b>
2027		10023	<b>7016</b>

За результатами розрахунків заявником встановлено, що потреба системи охорони здоров'я в ЛЗ ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД та 500 ОД) становитиме 8 035 пацієнтів у 2023 році, 7 780 – у 2024 році, 7 525 – у 2025 році, 7 271 – у 2026 році, 7 016 – у 2027 році.

Під час проведення експертизи з державної ОМТ уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

<sup>2</sup>Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями” затверджений наказом МОЗ України № 286 від 09.04.2013 р. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_286ykpmd\\_tserparal\\_dity.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_286ykpmd_tserparal_dity.pdf)

<sup>3</sup> Pulgar, S., Bains, S., Gooch, J., Chambers, H., Noritz, G. H., Wright, E., ... & Ferro, C. (2019). Prevalence, patterns, and cost of care for children with cerebral palsy enrolled in Medicaid managed care. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 25(7), 817-822

<sup>4</sup> <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001408/full>

При розрахунку потреби заявником були враховані показник поширеності ДЦП серед пацієнтів дитячого віку з інвалідністю та показник захворюваності, оскільки Форма 19 "Звіт про дітей з інвалідністю віком до 18 років" Центру Медичної статистики МОЗ України включає як загальну кількість дітей з інвалідністю та ДЦП на кінець року, так і дітей з інвалідністю, які вперше в звітному році стали інвалідами. Варто зауважити, що зазначена форма звітності містить розподіл пацієнтів за віком, а саме "до 3-ох років", "3-7 років", "7-14 років" та "15-17 років". Заявником було враховано загальну кількість пацієнтів з інвалідністю та ДЦП віком до 18 років, в той час як цільова популяція включає дітей віком від 2 років з церебральним паралічем. Виокремити пацієнтів віком до 2 років за даною формою не є можливим. Оскільки інших офіційних статистичних даних щодо кількості пацієнтів з ДЦП дитячого віку знайдено не було, дані надані заявником з зазначеної форми при представленні потреби для системи охорони здоров'я, уповноваженим органом можуть бути врахованими.

Уповноваженим органом були надіслані листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо особливостей ведення пацієнтів дитячого віку з ДЦП з фокальною спастичністю динамічної еквінусної деформації стопи та встановлено, що епідеміологічні дослідження стосовно поширеності в Україні на сьогодні не проводились (за даними ГО "Асоціація дитячих неврологів України"); у 70-80% пацієнтів з ДЦП виникає спастичність, а 90-95% серед усіх пацієнтів зі спастичними формами мають еквінусну деформацію стопи (за даними ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України»).

Варто зауважити, що за даними клінічних фахівців підхід до використання ботулотоксину типу А має бути виключно індивідуальним та за даними статті "Сучасні підходи до фармакотерапевтичної корекції спастичності при дитячому церебральному паралічі", 2012 року (автор М.В. Савіна, к.м.н., доцент кафедра фармакотерапії Національного фармацевтичного університету)<sup>5</sup> основними показаннями для використання методу локальних внутрішньом'язових ін'єкцій ботулінічного токсину типу А у хворих із дитячим церебральним паралічем є: наявність локальної або регіональної спастичності; брак фіксованої контрактури; зниження обсягу рухів і порушення рухової функції, пов'язані зі спастичністю; у дітей віком 2-6 років, високий або середній реабілітаційний потенціал у пацієнта. Відповідно до даних, отриманих уповноваженим органом від комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради "Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр" та ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», рівень забезпечення дітей з церебральним паралічем ботулінічним токсином типу А, закупленого за кошти державного бюджету, становить від 85% до 100%. Отже, індивідуальний підхід у застосуванні ботулінічного токсину А при лікуванні дітей з церебральним паралічем, використання заявником частки пацієнтів зі спастичними формами 70% та врахування заявником всіх пацієнтів зі спастичною формою ДЦП, як тих що мають спастичність динамічної еквінусної деформації стопи, свідчить про те, що розрахована заявником потреба може бути завищена.

Ботулінічний токсин типу А включений до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом "Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022, відповідно заклади охорони здоров'я та департаменти охорони здоров'я щорічно подають потребу у даному лікарському засобі з огляду на кількість пацієнтів, які проходять лікування.

Дані щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ представлені послідовно з аналізом впливу на показники бюджету.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

<sup>5</sup><https://rphd.com.ua/ua/archive/2012/4%2825%29/pages-50-52/suchasni-pidhodi-do-farmakoterapevtichnoyi-korekciyi-spastichnosti-pri-dityachomu-cerebralnomu-paralichu>

**Популяція (P, population)** – педіатричні пацієнти віком від 2 років з церебральним паралічем та фокальною спастичністю: динамічною еквінусною деформацією стопи.

**Втручання (I, intervention)** – діюча речовина клостридії ботулінічного типу А токсин-гемаглютинін комплекс (ТН ДИСПОРТ®) 300 ОД та 500 ОД, що відповідно до Державному реєстрі лікарських засобів відповідає міжнародній непатентованій назві (далі – МНН) botulinum toxin.

**Компаратори (C, comparator)** – плацебо (підтримуюча терапія), Ботокс 100 ОД.

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – модифікована шкала Ешворта (MAS), глобальна оцінка лікаря (PGA), шкала досягнення мети (GAS).

*На думку уповноваженого органу, доцільним було б зазначити наступні назви кінцевих точки: зміна тону м'язів за модифікованою шкалою Ешворта (MAS), оцінка загального стану пацієнта за глобальною оцінкою лікаря (PGA) та оцінка ступеню досягнення індивідуальних цілей пацієнтом за шкалою досягнення мети (GAS).*

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником були проаналізовані наступні джерела інформації про реальну поточну клінічну практику:

- центральні закупівлі: закуповуються Диспорт 300 ОД та Ботокс 100 ОД;
- стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови – включено препарати – ботулінічний токсин типу А<sup>6</sup>;
- дані електронної системи охорони здоров'я (e-liku) – присутній Диспорт.
- маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів (інших медичних технологій) – за даними системи дослідження ринку “PharmXplorer” лідером продажів у 2020 році був Ботокс – 3608 флаконів, 2021 рік – 78 флаконів; у 2022 році лідер Диспорт 300 ОД – 1512 флаконів.

Заявником також було зазначено, що ботулінічний токсин типу А 500 ОД та 300 ОД присутній у Національному переліку у розділі ХХ. Міорелаксанти (периферійної дії) та інгібітори холіноестерази. Однак він відсутній у Базовому переліку основних лікарських засобів, рекомендованих ВООЗ. Заявник зазначив, що оскільки у переліку ВООЗ взагалі відсутні ботулінічні токсини, тому обрано плацебо як один з компараторів. Крім того, як зазначено у досьє, у пакет медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення (далі – ПМГ) щодо медичної реабілітації також не включені ботулінічні токсини. За відсутності доступу до ботулінотерапії альтернативною медичною технологією виступає підтримуюча терапія, яка включає надання медичної допомоги в амбулаторних умовах.

Таким чином, заявником було обрано два компаратори для представлення порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності – плацебо (підтримуюча терапія) та іншої торговельної назви МНН ботулінічного токсину типу А – БОТОКС 100 ОД.

*Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 №1741 (далі – Настанова), щодо вибору компараторами – плацебо та ТН БОТОКС прийнятними компараторами у даному випадку.*

*Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями” (затверджений наказом МОЗ України № 286 від 09.04.2013) ін'єкції ботулінічного токсину типу А використовуються для лікування еквіно-вальгусної деформації стопи у дітей зі спастичністю. Існують докази, що всі медикаментозні препарати, направлені на зменшення спастичності, повинні застосовуватися в комплексній терапії одночасно з різними методами кінезіотерапії та трудотерапіїю.*

*Відповідно до даних отриманих уповноваженим органом від клінічних фахівців ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України» та ГО “Асоціація дитячих неврологів України” ботулінічний токсин типу А використовується в комплексі з хірургічно-ортопедичним лікуванням, як попередній етап до*

<sup>6</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_286ykpmd\\_tserparal\\_dity.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_286ykpmd_tserparal_dity.pdf)

ортопедичної корекції, а також для зменшення больового синдрому у дітей після оперативного втручання з приводу подовження сухожилля. Використання ботулінічного токсину типу А є загально визнаною світовою практикою і включене в клінічні протоколи, проте підхід до використання даного методу повинен бути виключно індивідуальним і враховувати як позитивні так і негативні наслідки.

У специфікації надання медичних послуг за пакетами №33 “Медична реабілітація дорослих та дітей від трьох років з ураженням опорно-рухового апарату” та №34 “Медична реабілітація дорослих та дітей від трьох років з ураженням нервової системи”, які надавалися за Програмою медичних гарантій (далі - ПМГ) Національної служби здоров'я України у 2022 році забезпечення за державний коштом медикаментозного лікування не було передбачено. Однак у 2023 році за ПМГ Національної служби здоров'я України у межах пакету “Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у стаціонарних умовах” передбачено забезпечення за державний коштом лікарських засобів з Національного переліку основних лікарських засобів, медичних виробів та витратних матеріалів відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, в той час як пакет “Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у амбулаторних умовах” не включає медикаментозне лікування<sup>7</sup>.

За даними Державного реєстру лікарських засобів України<sup>8</sup> за міжнародною непатентованою назвою “botulinum toxin” (мають один код АТХ М03АХ01) зареєстровані наступні лікарські засоби з ТН ДИСПОРТ, БОТОКС, КСЕОМІН, НЕЙРОНОКС та НАБОТА. Відповідно до інструкцій для медичного застосування лише ДИСПОРТ та БОТОКС показані для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем.

За даними аналітичної системи дослідження ринку “PharmXplorer” у 2022 році у госпітальному сегменті ринку було спожито всього 1 710 флаконів ботулінічного токсину типу А, з них 78 флаконів ботулінічного токсину типу А за ТН БОТОКС 100 ОД, 1 512 флаконів ТН ДИСПОРТ 300 ОД, 79 флаконів ТН ДИСПОРТ 500 ОД, 41 флакон ТН КСЕОМІН 50 ОД та 30 флаконів ТН КСЕОМІН 100 ОД; у 2023 році у госпітальному сегменті ринку було спожито 2 101 флаконів ботулінічного токсину типу А, з них 1738 флаконів ботулінічного токсину типу А за ТН ДИСПОРТ 300 ОД, 84 флакони за ТН ДИСПОРТ 500 ОД, 21 – за ТН КСЕОМІН 50 ОД, та 258 – за ТН КСЕОМІН 100 ОД; за ТН БОТОКС дані щодо споживання відсутні. Враховуючи що відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарського засобу за ТН БОТОКС та ТН ДИСПОРТ показані не лише для лікування спастичності нижніх кінцівок у пацієнтів з ДЦП, а лікарський засіб за ТН КСЕОМІН не показаний для застосування у дітей, результати не можуть бути повністю репрезентативними для визначеної у досьє популяції.

За даними електронної системи публічних закупівель Prozorro ДП “Медичні закупівлі України” у 2023 році було закуплено 1 732 флаконів ботулінічного токсину типу А 300 ОД (ТН ДИСПОРТ) за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч” відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 № 216.

Відповідно до розрахованої заявником потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ для лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи при ДЦП орієнтовна кількість дітей, що потребуватиме у 2024 році, становитиме 7 780. В той же час, як зазначено вище, у 2023 році було закуплено 1 732 флаконів ботулінічного токсину типу А 300 ОД (ТН ДИСПОРТ) за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч”, що не є співставним з розрахованою заявником потребою.

Враховуючи вищезазначене, в рамках даного досьє плацебо є прийнятним компаратором для аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та фармакоекономічного аналізу.

Також, зважаючи на включення ДИСПОРТ (300 ОД) та БОТОКС (100 одиниць-аллерган) до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для

<sup>7</sup> <https://nszu.gov.ua/>

<sup>8</sup> <http://www.drlz.com.ua/>



дітей, хворих на дитячий церебральний параліч”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року, за однією міжнародною непатентованою назвою та мають об'єднаний лот при закупівлі, уповноваженим органом було розглянуто ЛЗ ТН БОТОКС як прийнятний компаратор.

**Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ботулінічного токсину типу А (абоботулотоксин А, aboBoNTA, ТН ДИСПОРТ) та плацебо** представлена у досьє за результатами рандомізованого багатоцентрового подвійно сліпого, проспективного, плацебо-контрольованого дослідження фази III NCT01249417 (Delgado et al., 2016<sup>9</sup>).

Критеріями включення до даного дослідження були діти віком від 2 до 17 років з ДЦП, що знаходяться на амбулаторному лікуванні, мають еквінусну позицію стопи. Пацієнти також повинні мати бал за модифікованою шкалою Ешворта (Modified Ashworth Scale, MAS)  $\geq 2$  в ураженій нижній кінцівці. Всього було включено 241 пацієнт, яких було рандомізовано у співвідношенні 1:1:1 до груп aboBoNTA в яких пацієнти отримували 15 Од/кг при введенні в одну нижню кінцівку (n=80) та 10 Од/кг при введенні в одну нижню кінцівку (n=80) та до групи плацебо (n=81).

Дози ботулінічного токсину типу А були розраховані відповідно до ваги пацієнта; максимальна доза aboBoNTA становила 1000 Од або 30 Од/кг.

Пацієнти були оцінені під час скринінгового візиту і в день 1 перед призначенням лікування, на тиждень 4 і тиждень 12. Після тижня 12, додаткові дискреційні візити (discretionary visits) були дозволені на 16, 22 тижні та/або 28 для пацієнтів, які не потребували повторне лікування (тобто клінічна користь зберігалась або пацієнти не підходили з міркувань безпеки) на попередній візит. Тим пацієнтам, які потребували повторного лікування після 12 тижня було запропоновано взяти участь у відкритому розширеному дослідженні (NCT01251380).

У досьє представлено результати за первинною кінцевою точкою, **зміна м'язового тону** за MAS у комплексі литкових та камбалоподібних м'язів (gastrosoleus muscle complex, GSC) в гомілковостопному суглобі (найбільш ураженої нижньої кінцівки між початковим значенням та на 4-му тижні після введення ін'єкції та вторинною кінцевою точкою – **глобальна оцінка лікаря** (Physician Global Assessment, PGA) на 4-му тижні.

Тонус м'язів, оцінений за MAS, покращився через 4 тижні після ін'єкції порівняно з вихідним рівнем при застосуванні aboBoNTA: середня різниця порівняно з плацебо становила **-0,49** (95% СІ від -0,75 до -0,23; p = 0,0002) для групи aboBoNTA 15 Од/кг та **-0,38** (95% СІ від -0,64 до -0,13; p = 0,003) для групи aboBoNTA 10 Од/кг. За оцінкою PGA встановлено значущу різницю (p < 0,0001) порівняно з плацебо як для aboBoNTA 15 Од/кг 0,77 (95% СІ від 0,45 до 1,10) так і для aboBoNTA 10 Од/кг – 0,82 (95% СІ 0,50 до 1,14).

За висновками заявника результати даного дослідження однозначно показують, що однократні ін'єкції обох доз абоботулінічного токсину А (10 і 15 Од/кг для однобічних ін'єкцій, 20 та 30 Од/кг для двосторонніх ін'єкцій) значно зменшили гіпертонус м'язів і спастичність, мають клінічні та функціональні переваги і добре переносяться в педіатричних хворих з ДЦП.

У досьє не були представлені результати порівняльної клінічної ефективності ботулінічного токсину порівняно з плацебо за всіма визначеними у досьє клінічними кінцевими точками. Уповноваженим органом було проаналізовано публікацію Delgado et al., 2016, що описує міжнародне багатоцентрове, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване дослідження оцінки ефективності та безпеки **одноразового введення** препарату ботулінічного токсину типу А, абоботулотоксину А (Dysport, Ipsen Pharma, Wrexham, UK) порівняно з плацебо у дітей зі спастичність, пов'язаною з церебральним паралічем. Дане дослідження мало на меті продемонструвати ефективність застосування ботулінічного токсину типу А за допомогою різноманітних клінічних і функціональних показників результатів і показати, як зниження м'язового тону та спастичності сприяє покращенням, що безпосередньо впливають на пацієнтів

<sup>9</sup> Delgado, M. R., Tilton, A., Russman, B., Benavides, O., Bonikowski, M., Carranza, J., ... & Picaut, P. (2016). AbobotulinumtoxinA for equinus foot deformity in cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 137(2).

та їхні родини. Дослідження було проведено у 23 амбулаторних центрах (6 країн); розпочалось 5 липня 2011 року та завершено 25 червня 2014 року.

**Критеріями включення** до даного дослідження були діти віком від 2 до 17 років з спастичним геміпарезом, парапарезом, дипарезом або тетрапарезом внаслідок церебрального паралічу. Пацієнти повинні були перебувати на амбулаторному лікуванні, з допоміжними засобами для ходьби або без них, мати рівень загальної рухової функції (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) від I до III та мати еквінусне положення стопи під час стояння. Пацієнти також повинні мати  $\geq 2$  балів за модифікованою шкалою Ешворта (MAS) та ступінь спастичності (Y) від 2 до 4 за шкалою Тардьє (з кутом спастичності  $[X] \geq 10^\circ$ ) у гомілковостопному суглобі (найбільш ураженої) кінцівки. Пацієнти могли отримувати або не отримували ботулінічний токсин типу А раніше, але остання ін'єкція ботулінічного токсину типу А з приводу будь-якого захворювання повинна була бути проведена не пізніше ніж за 6 місяців до початку дослідження. Допускалося застосування встановленого режиму фізіотерапії та/або ортопедичного лікування за умови, що воно було розпочато за 1 місяць до початку дослідження і підтримувалося протягом усього дослідження.

**Критеріями виключення** були неамбулаторне лікування, фіксована контрактура, виражені атетодні/дистонічні рухи в досліджуваній нижній кінцівці (нижніх кінцівках), значна різниця в довжині ніг ( $>2$  см), лікування будь-яким препаратом, що порушує нервово-м'язову функцію (наприклад, аміноглікозидні антибіотики або нейроблокуючі засоби, що застосовуються під час хірургічного втручання) за  $\leq 30$  днів до початку дослідження, або будь-який інший медичний стан, результати лабораторних або діагностичних процедур, що можуть перешкодити введенню або BoNTA. Пацієнти з відомою резистентністю або чутливістю до ботулінічного токсину типу А або будь-якого з компонентів препарату або BoNTA також були виключені з дослідження. Крім того, пацієнти виключалися, якщо вони перенесли будь-яке попереднє хірургічне втручання з приводу спастичності нижніх кінцівок або попередні ін'єкції спирту та/або фенолу чи етапне гіпсування протягом попередніх 12 тижнів.

Первинною кінцевою точкою була зміна м'язового тону за MAS у комплексі литкових та камбалоподібних м'язів (gastrosoleus muscle complex, GSC) в гомілковостопному суглобі (найбільш ураженої нижньої кінцівки між початковим значенням та на 4-му тижні після введення ін'єкції).

Тонус м'язів оцінювали за 6-бальною MAS, де:

- 0 – м'язовий тонус не підвищений;
- 1 – незначне підвищення тону м'язів, що спричиняє раптове підвищення м'язового тону з подальшим розслабленням (поверненням до нормального тону) під час пасивного згинання чи розгинання кінцівки, або в кінці амплітуди руху;
- 1+ – незначне підвищення тону м'язів, яке проявляється раптовим підвищенням м'язового тону без повернення до нормального тону або мінімальним супротивом при пасивному русі до половини амплітуди руху.
- 2 – більш виражене підвищення тону м'язів при більш як половині амплітуди руху, проте уражена частина кінцівки рухлива;
- 3 – суттєве підвищення тону м'язів; утруднення пасивних рухів;
- 4 – уражені частини ригідні при згинанні чи розгинанні кінцівки.

Вторинні кінцеві точки включали оцінку загального стану пацієнта за глобальною оцінкою лікаря (Physician Global Assessment, PGA) за 9-бальною шкалою від -4 "помітно гірше" до 4 "значне покращення" та оцінка показника GAS T (за шкалою досягнення мети (goal attainment scale, GAS)) на 4-му тижні після ін'єкції. Попередньо відібрані та спеціально визначені цілі для даної популяції, оцінювалися за такою шкалою: -2, набагато менше очікуваного результату; -1, трохи менше очікуваного результату; 0, очікуваний результат; +1, трохи більше очікуваного результату; +2, набагато більше очікуваного результату. Цілі могли включати: покращення витривалості, крацій вигляд, покращена хода, збільшення швидкості ходьби, покращення балансу, зменшення частоти спотикань, зменшення частоти падінь, зменшення болю в ногах, більш тривале носіння взуття,

покращена переносимість ортеза гомілковостопного суглоба, полегшення надягання ортеза на гомілковостопний суглоб та інше. Показник GAS T є похідною статистикою, в якій бали стандартизовані для порівняння між окремими особами; показник  $T \geq 50$  означає, що цілі досягнуті відповідно до очікувань або краще, ніж очікувалося).

Третинні кінцеві точки включали бали за шкалою Тардье на 4-му тиждні, зміна м'язового тону за MAS між початковим значенням та на 12-му тиждні та бал за PGA на 12-му тиждні.

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням (treatment-emergent adverse events, TEAEs), та життєво важливі показники реєстрували під час кожного візиту.

Аналіз ефективності та безпеки проводився на популяції, яка мала намір лікуватися (intention-to-treat population, ІТТ), включаючи всіх рандомізованих учасників, які отримали 1 ін'єкцію досліджуваного препарату в GSC і мали зареєстровані бали MAS на початковому рівні та на 4-му тиждні.

241 пацієнта було рандомізовано у співвідношенні 1:1:1 до груп аβοВоNTA 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку, аβοВоNTA 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку та плацебо та були стратифіковані за віком (2–9 та 10–17 років) та за ВоNT-статусом (наївні чи раніше отримували препарати ботулінічного токсину). Лише 1 пацієнт у групі плацебо вийшов з дослідження у зв'язку з побічною реакцією. Двоє пацієнтів, які не пройшли скринінг, були помилково рандомізовані до групи плацебо та вийшли з дослідження до того, як отримали досліджувальне лікування. Популяція ІТТ включала 235 пацієнтів (98%): група аβοВоNTA 15 ОД/кг – n = 79; група аβοВоNTA 10 ОД/кг – n = 79; група плацебо – n = 77. Інформація щодо пацієнтів, які були рандомізовані, проте виключені з аналізу ІТТ-популяції у публікації чітко не представлена.

Вхідні характеристики були подібними у трьох групах, основні характеристики представлено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Вхідні характеристики ІТТ-популяції

Характеристика	Плацебо, n=77	АвоВоNTA 10 ОД/кг, n=79	АвоВоNTA 15 ОД/кг, n=79
Вік, роки, середнє (SD <sup>a</sup> )	5,9 (3,5)	6,0 (3,3)	5,7 (3,2)
- 2-9 років, n (%)	65 (84)	67 (85)	67 (85)
- 10-17 років, n (%)	12 (10)	12 (15)	12 (15)
ВоNTA-статус			
- ВоNTA-наївні	41 (53%)	40 (51%)	41 (52%)
- раніше ліковані ВоNTA	36 (47%)	39 (49%)	38 (48%)
Характер парезу, n (%)			
- геміпарез	38 (49%)	37 (47%)	42 (53%)
- дипарез	36 (47%)	36 (46%)	30 (38%)
- тетрапарез	2 (3%)	4 (5%)	7 (9%)
- парапарез	1 (1%)	2 (3%)	0
Визначений бал за MAS, середнє (SD) <sup>b</sup>	3,2 (0,4)	3,1 (0,3)	3,1 (0,3)
Супутня немедикаментозна терапія n (%) <sup>c</sup>	67 (87%)	70 (89%)	71 (90%)
GMFCS рівень, n (%) <sup>d</sup>			
- I	40 (52)	46 (58)	45 (57)
- II	30 (39)	24 (30)	24 (30)
- III	7 (9)	9 (11)	10 (13)

<sup>a</sup>SD – стандартне відхилення (standard deviation);

<sup>b</sup>Бал за MAS відображається за похідною шкалою, де 0 = 0, 1 = 1, +1 = 2, 2 = 3, 3 = 4, 4 = 5;

<sup>c</sup>Фізіотерапія, трудотерапія, гіпсування/ортези;

<sup>d</sup>GMFCS – Система класифікації великих моторних функцій (Gross Motor Function Classification System).

За результатами оцінки первинної кінцевої точки скориговані середні значення зміни м'язового тону за балами MAS між початковим рівнем та через 4 тижні після ін'єкції були значущими як у групі аboBoNTA 15 ОД/кг порівняно з плацебо -0,49 (95% CI від -0,75 до -0,23;  $p < 0,001$ ) так і в групі аboBoNTA 10 ОД/кг порівняно з плацебо -0,38 (95% CI від -0,64 до -0,13;  $p = 0,003$ ).

За результатами вторинної кінцевої точки, оцінка загального стану пацієнта за PGA, скоригований середній бал за PGA через 4 тижні становив 1,54 (95% CI від 1,28 до 1,81) у групі аboBoNTA 15 ОД/кг, 1,50 (95% CI від 1,23 до 1,77) у групі аboBoNTA 10 ОД/кг та 0,73 (95% CI від 0,46 до 0,99) у групі плацебо. Різниця за оцінкою загального стану пацієнта за PGA 0,77 (95% CI від 0,45 до 1,10) у групі аboBoNTA 15 ОД/кг порівняно з плацебо та 0,82 (95% CI від 0,50 до 1,14) у групі аboBoNTA 10 ОД/кг порівняно з плацебо була значущою для обох порівнянь ( $p < 0,001$ ).

Враховуючи, що заявником також було визначено у PICO як основну кінцеву точку оцінку за GAS, однак у клінічному розділі досьє не представлено результат за цією клінічною точкою, уповноважений орган проаналізував та наводить у висновку дані з публікації Delgado et al., 2016.

Загалом було поставлено 530 цілей на початковому етапі (в середньому 2,2 цілі на пацієнта). Найчастіше обраними були наступні цілі: покращення ходи (70,2% пацієнтів), покращення рівноваги (32,3%) та зменшення кількості падінь (31,1%). Пацієнти у групах аboBoNTA мали досягнення цілей краще ніж очікувалось: скоригований середній показник GAS у групі аboBoNTA 15 ОД/кг склав 50,9 (standard error, SE 1,3), у групі аboBoNTA 10 ОД/кг – 51,5 (SE 1,3). В той час як пацієнти в групі плацебо не досягли очікуваного рівня досягнення цілей – 46,2 (SE 1,3). Скориговані середні значення різниці у лікуванні за GAS були значущими порівняно з плацебо в обох групах аboBoNTA та становили 4,65 (95% CI від 1,59 до 7,71) у групі аboBoNTA 15 ОД/кг ( $p = 0,003$ ) та 5,32 (95% CI від 2,31 до 8,32) у групі аboBoNTA 10 ОД/кг ( $p < 0,001$ ).

Результати через 12 тижнів після ін'єкції за оцінкою MAS та PGA (третинні кінцеві точки) представлено у таблиці 4.

**Таблиця 4.** Результати через 12 тижнів після ін'єкції

Кінцева точка	Плацебо, n=77	АboBoNTA 10 ОД/кг, n=79	АboBoNTA 10 ОД/кг vs плацебо	АboBoNTA 15 ОД/кг, n=79	АboBoNTA 15 ОД/кг vs плацебо
Бали за MAS (95% CI)	-0,5 (-0,7; -0,2)	-0,8 (-1,0; -0,5)	- 0,3 (-0,6; -0,0) $p = 0,04$	-1,0 (-1,2; -0,8)	- 0,5 (-0,8; -0,3) $p < 0,001$
Бали за PGA (95% CI)	0,4 (0,0; 0,7)	0,8 (0,5; 1,2)	0,5 (0,1; 0,9) $p = 0,02$	1,0 (0,7; 1,3)	0,7 (0,3; 1,0) $p = 0,001$

Через 12 тижнів після ін'єкції покращення порівняно із початковим рівнем показників MAS та PGA також були значно більшими порівняно з плацебо, як при застосуванні аboBoNTA 10 ОД/кг, так і при застосуванні аboBoNTA 15 ОД/кг.

Оцінка методологічної якості публікації Delgado et al., 2016 була проведена у відповідності до вимог Настанови з ОМТ та визначена заявником як висока. Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Delgado et al., 2016 за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи<sup>10</sup>. У даному

<sup>10</sup><https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-oczinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-oczinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=uaa>

дослідженні, що представлено у публікації *Delgado et al., 2016*, вивчається чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим, використано адекватний метод розподілу та приховування, пацієнти та дослідники залишались “засліпленими” щодо розподілу на лікування. Інформація щодо пацієнтів, які були рандомізовані, проте виключені з аналізу ІТТ-популяції у публікації чітко не представлена. Групи лікування і контролю є схожими на початку дослідження, єдиною різницею між групами було досліджуване лікування. Результати вимірюються у стандартний, валідний та надійний спосіб, усі учасники аналізувалися в тих групах, до яких вони були рандомізовані. Результати оцінки клінічної ефективності наведено з довірчими інтервалами (95% CI) та P-value. Статистична оцінка профілю безпеки відсутня, результати наведено описово і деталізовано. За результатами оцінки встановлено, що дослідження має високу методологічну якість, його результати можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

Таким чином, **при одноразовому внутрішньом'язовому введенні аботулотоксину типу А в обох дозуваннях (15 ОД/кг та 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку) пацієнтам віком від 2 до 17 років зі спастичністю та еквінусною деформацією стопи через 4 тижні після ін'єкції порівняно з плацебо було встановлено покращення клінічних результатів для обох дозувань зі статистично значущою різницею щодо: зниження м'язового тону у комплексі литкових та камбалоподібних м'язів (gastrosoleus muscle complex, GSC) в гомілковостопному суглобі (найбільш) ураженої нижньої кінцівки за балами MAS порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,001$  та  $p = 0,003$  відповідно), покращення загального стану пацієнта за балами PGA ( $p < 0,0001$ ) та підвищення ступеню досягнення індивідуальних цілей пацієнтом за GAS ( $p = 0,003$  та  $p < 0,001$  відповідно). Результати оцінки через 12 тижнів після ін'єкції також демонструють клінічні переваги аботулотоксину типу А в обох дозуваннях (15 ОД/кг та 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку) зі статистично значущою різницею порівняно з плацебо, а саме зниження м'язового тону порівняно з початковим рівнем за MAS ( $p < 0,001$  та  $p = 0,04$  відповідно) та покращення загального стану пацієнта за балами PGA ( $p = 0,001$  та  $p = 0,02$  відповідно). Варто зазначити, що більшість пацієнтів (85%) включених до даного дослідження діти віком до 10 років. Звертаємо увагу, що дана публікація містить короткострокові результати клінічної ефективності при одноразовій ін'єкції аботулотоксину типу А порівняно з плацебо. Довгострокові результати щодо клінічної ефективності при введенні більшої кількості ін'єкцій аботулотоксину типу А порівняно з плацебо не були знайдені уповноваженим органом.**

У досьє також представлено багатоцентрове, проспективне, відкрите дослідження NCT01251380 (*Delgado et al., 2017*<sup>11</sup>), що є розширенням дослідження NCT01249417 (*Delgado et al., 2016*). Критеріями включення були завершення подвійно сліпого дослідження NCT01249417 до контрольного візиту на 12, 16, 22 або 28 тижні без будь-яких серйозних відхилень протоколу та/або будь-яких поточних побічних явищ, які, на думку дослідника, становили б неприйнятний ризик для пацієнта, якби він/вона продовжував отримувати лікування в цьому відкритому розширеному дослідженні та письмова інформована згода, отримана від батьків/опікунів дитини на проведення цього дослідження, а також згода дитини, якщо це можливо. Пацієнти отримували аботулотоксин типу А від 5 до 20 ОД/кг на одну нижню кінцівку або від 10 до 30 ОД/кг на обидві нижні кінцівки. Дане дослідження тривало 40 тижнів та включало максимум 4 цикли лікування аботулотоксину типу А.

У досьє представлено наступні результати за вторинними кінцевими точками PGA та оцінка досягнення мети за GAS. Середній бал PGA на 4-му тижні та 12 був подібний до того, що спостерігався при лікуванні аботулінотоксином А груп у подвійно сліпому дослідженні. Величина відповіді була подібною в усіх циклах із тенденцією до кращої відповідь при вищій дозі 15 ОД/кг на одну нижню кінцівку. У циклі 1 і 2 частка пацієнтів, які вибрали цілі «поліпшення ходьби» та «покращений баланс» були такими ж, як у подвійно сліпому дослідженні. Однак у циклі

<sup>11</sup><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652649/>

3 частка пацієнтів, які обирали мету «поліпшення балансу», була вищою ніж у попередніх циклах лікування (47,5% у циклі 3 проти 29,2% у циклі 1 і 32,9% у циклі 2). GAS t-показники на тижні 4 і 12 у циклі 1 і циклі 2 були >50,0, що вказує на кращий результат, ніж очікувалося. У циклі 3 на 4-му та 12-му тижнях результати були нижчими, ніж очікувалося (t-оцінка шкали досягнення мети 48,3 і 45,8 відповідно).

Результати за кінцевою точкою MAS, що була визначена заявником при формуванні PICO, не були представлені у досьє. Оскільки дане дослідження не містить порівняння аботулотоксину типу А з визначеним у досьє компаратором плацебо, а результати не були враховані при проведенні фармакоекономічного аналізу, уповноважений орган не наводить результат за зазначеною точкою у висновку, однак вважає за доцільне зазначити наступне.

Відповідно до даних публікації Delgado et al., 2017 основною метою цього дослідження була оцінка безпеки аботулінумтоксину типу А після повторних ін'єкцій протягом 1 року. Для параметрів безпеки та ефективності було проведено лише описовий аналіз; не було заплановано формального тестування статистичної значущості. З 241 пацієнта рандомізованих у подвійно сліпому дослідженні NCT01249417 (Delgado et al., 2016), 216 пацієнтів (90%) були включені до відкритого дослідження NCT01251380 (Delgado et al., 2017) в момент відповідності критеріям для повторного лікування. Загалом, більшість (74%) пацієнтів, які отримували аботулінумтоксин типу А, не відповідали критеріям для повторного лікування принаймні до візиту на 16-му тижні; з них 17,7% не відповідали критеріям для повторного лікування до 28-го тижня або пізніше. Загалом 207 пацієнтів отримали  $\geq 1$  цикл ін'єкцій аботулінумтоксину А; 175 - 2 ін'єкції, 86 - 3 ін'єкції і лише 11 пацієнтів потребували четвертої ін'єкції.

**Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ порівняно з плацебо** у досьє представлено за даними дослідження NCT01249417 (Delgado et al., 2016).

Під час дослідження, щонайменше 144 пацієнти повідомили про одну побічну реакцію (далі - ПР), що виникла під час лікування (treatment-emergent adverse events), більшість з яких були легкого ступеня тяжкості. В усіх групах найбільш часто повідомлялося про інфекції верхніх дихальних шляхів. Частота ПР, що виникли під час лікування була низькою в усіх 3 групах; лише про 2 пов'язані з лікуванням ПР (лихоманка та локальна м'язова слабкість) повідомили >2% пацієнтів у будь-якій групі лікування. Два пацієнта, які отримували аботулотоксин А 10 Од/кг та 3 пацієнти які отримували аботулотоксин А 15 Од/кг мали ПР епілептичний напад (усі вважаються непов'язаними з лікуванням), у групі плацебо такі випадки відсутні. З 5 повідомлених лише 1 був новим випадком епілепсії (у групі 10 Од/кг), всі інші 4 випадки були пов'язані з епілептичними нападами в анамнезі. Було виявлено 5 серйозних ПР, які не були пов'язані з дослідним лікуванням: 4 з них були в групі плацебо (перелом верхньої кінцівки, пневмонія та ротавірусна інфекція, черепно-мозкова травма та гастроентерит), 1 у групі аботулотоксину А 10 Од/кг (гіпертрофія аденоїдів).

Додатково у досьє представлено аналіз безпеки застосування заявленого ЛЗ при повторних введеннях за даними відкритого дослідження NCT01251380 (Delgado et al., 2017), що є розширенням дослідження NCT01249417 (Delgado et al., 2016).

Під час дослідження 150 (73,5%) пацієнтів повідомили про  $\geq 1$  ПР, більшість з яких була легкої інтенсивності та не пов'язані з досліджуваним препаратом. Найбільш часто повідомлені ПР, що виникли під час лікування, були: поширені дитячі інфекції назофарингіт та інфекція верхніх дихальних шляхів і пов'язана з нею гарячка. Частка пацієнтів, які повідомили про ПР, що виникли під час лікування знижувалась з кожним циклом лікування. Частота виникнення ПР, пов'язаних з лікуванням, була низькою, без явних відмінностей в залежності від дози або кількості кінцівок, що зазнали втручання. Єдина пов'язана з лікуванням ПР, що виникла під час лікування, про яку повідомили >2 пацієнти – біль у місці ін'єкції (11 випадків на 10 пацієнтів). Не було виявлено відмінностей у кількості ПР, пов'язаних з лікуванням, залежно від введеної дози та тенденції до збільшення частоти виникнення ПР зі збільшенням кількості циклів.



Сім (3,3%) пацієнтів повідомили про серйозні ПР, і всі вони вважалися не пов'язаними з лікуванням. Двоє пацієнтів повідомили про судоми під час відкритого дослідження: один пацієнт (7 років), який мав в анамнезі епілепсію, мав судомні напади під час 1-го та 2-го циклу та другий пацієнт (3 роки), який не мав раніше судомних нападів, мав 2 парціальні напади під час 1-го та 2-го циклу; в обох пацієнтів ці ПР були оцінені як не пов'язані із дослідним лікуванням. Лише 1 пацієнт вийшов з дослідження через необхідність лікування ПР, що виникла під час лікування (кіста епіфіза), яка розглядалася як не пов'язані з дослідним лікуванням.

Дані щодо результатів порівняльної оцінки профілю безпеки аботулотоксину А та плацебо представлені заявником відповідно до публікації Delgado et al., 2016 у повному обсязі.

**Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ботулінічного токсину типу А з ТН ДИСПОРТ (аботулотоксин А, аботоNTA) та ЛЗ ботулінічного токсину типу А з ТН БОТОКС (онаботулотоксин А, онаботоNTA) у досьє** представлена за даними систематичного літературного огляду з мета-аналізом Guyot P et al., 2019<sup>12</sup>.

Мета даного аналізу полягала в тому, щоб оцінити ефективність і безпеку аботулотоксину А порівняно з іншими ботулінічними токсинами типу А при педіатричній спастичності нижніх кінцівок у пацієнтів за відсутності прямих доказів. Загалом було визначено 10 рандомізованих контрольованих досліджень (далі - РКД) з систематичного огляду, які було включено до мережевого мета-аналізу. Кінцеві точки включали зміну м'язового тону за MAS через 4 та 12 тижнів, ступінь спастичності за шкалою Тардье через 4 та 12 тижнів, ступінь досягнення мети за GAS на 4 і 12 тижнях і побічні ефекти.

У досьє зазначено, що аботулотоксин А у дозах 15 ОД/кг та 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку показав вищу ймовірність бути найкращим лікуванням, ніж усі види лікування онаботулотоксином А за зміною від вихідного рівня за MAS через 12 тижнів. Аналіз показав, що аботулотоксин А може мати кращу ефективність щодо тону м'язів, виміряна за MAS, та функціональні результати, виміряні за допомогою GAS в порівнянні з онаботулотоксином А залишаючись порівняним за спастичністю, оціненою за шкалою ступеня спастичності Тардье у дітей зі спастичністю нижніх кінцівок. Аботулотоксин А та онаботулотоксин А мали порівняний профіль безпеки. Автори зазначають, що результати повинні інтерпретуватись в контексті неоднорідності та дефіциту доказової бази.

При проведенні фармакоеконічного аналізу заявником були використані наступні результати за оцінкою відповіді на лікування: при застосуванні аботулотоксину А 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку відповідь на лікування становила 46,1%, онаботулотоксину А 8 ОД/кг – 38,5%, плацебо – 35%.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз результатів порівняльної клінічної ефективності заявленого ЛЗ та ЛЗ з ТН БОТОКС за даними систематичного літературного огляду з мережевим мета-аналізом Guyot P et al., 2019 та зазначає наступне.

Метою даного мережевого мета-аналізу була оцінка відносної ефективності та безпеки лікування ботулінічним токсином типу А спастичності у дітей з церебральним паралічем за допомогою байєсівського мережевого мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень, визначених за допомогою систематичного огляду літератури.

Пошук публікації було проведено у наступних базах даних: Medline, Medline In-Process, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), та Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) у березні 2016 року без обмежень за роком публікації; з січня 2014 року по червень 2016 року пошук було проведено в CENTRAL і CDSR та на веб-сайтах Міжнародної конференції з церебрального паралічу (ICPC),

<sup>12</sup> Guyot P et al., 2019 "Botulinum Toxins Type A (Bont-A) in the Management of Lower Limb Spasticity in Children: A Systematic Literature Review and Bayesian Network Meta-analysis", J Child Neurol. 2019 Jun;34(7):371-381. doi: 10.1177/0883073819830579. Epub 2019 Feb 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803305/>

інших дитячих розладів (EACD), Міжнародної асоціації нейротоксинів (INA-TOXINS) та в реєстрі [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov). В подальшому було проведено додатковий цільовий огляд літератури у серпні 2018 року, за результатами якого додаткових досліджень, які б відповідали визначеним критеріям включення не було знайдено.

Усі отримані записи перевірялися за попередньо визначеними критеріями. Визначеною популяцією були діти ( $\leq 18$  років) зі спастичністю нижніх кінцівок. Інтервенціями, що представляли інтерес були фармакологічні методи лікування, включаючи ботулінічний токсин типу А. Процес відбору публікацій для систематичного огляду було виконано двома незалежними експертами. Будь-які розбіжності вирішувала третя сторона. Відносну ефективність і переносимість лікування оцінювали за допомогою байєсівського мережевого мета-аналізу.

За результатами проведеного систематичного літературного огляду для вилучення даних було відібрано 39 РҚД, описаних у 43 публікаціях. На етапі оцінки можливості проведення мережевого мета-аналізу було виключено 29 досліджень: 11 РҚД через відсутність спільного компаратора з іншими дослідженнями, 17 РҚД – відсутність відповідних кінцевих результатів, що представляють інтерес, 1 РҚД було визнано занадто низької якості.

Таким чином, для проведення мережевого мета-аналізу було включено **10 РҚД**, з них **3 РҚД** щодо порівняння аботулотоксину А з плацебо (Delgado et al., 2016, Ubhi et al., 2000, Mall et al., 2006) та **7 РҚД** щодо порівняння онаботулотоксину А з плацебо (Bjornson et al., 2007, Ackman et al., 2005, Koman et al., 2000, Zhu et al., 2016, Kay et al., 2004, Copeland et al., 2014, Kim et al., 2018).

Варто зазначити, що у включених дослідженнях оцінювались різні дозування аботулотоксину А (10, 15 та 30 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку) та онаботулотоксину А (від 0,5 до 4 ОД/кг, 3 ОД/кг, 4 ОД/кг, 8 та 12 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку або 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку+гіпсування). Різні дозування аботулотоксину А та онаботулотоксину А розглядалися як різні методи лікування у мережевому мета-аналізі. Не було жодного прямого дослідження, яке б порівнювало аботулотоксин А та онаботулотоксин А. Плацебо визначалося як плацебо та/або фізіотерапія, та/або ортез, та/або пероральний препарат (конкретна МНН у публікації не зазначалась).

Дослідження відрізнялися за місцем проведення, зокрема включено 1 міжнародне дослідження, 2 американських, 2 австралійських, 2 європейських, 1 китайське та 3 з не уточненим місцем проведення. 10 РҚД були опубліковані в період з 2000 по 2018 рік, тривалість досліджень становила від 12 до 26 тижнів (8 досліджень), за винятком 2 досліджень, які мали тривалість 52 тижні. Кількість пацієнтів варіювалась від 11 до 130 пацієнтів у кожній групі лікування, причому у 8 дослідженнях в кожній групі лікування було менше 40 пацієнтів, і лише в 2 дослідженнях (Delgado et al., 2016 та Koman et al., 2000) - більше 40 пацієнтів у кожній групі лікування.

Середній вік становив від 1,7 до 7,4 років, а відсоток пацієнтів чоловічої статі - від 38% до 80%. Дослідження відрізнялись за критеріями включення щодо віку пацієнтів (від 2 до 10/12/16/17 років, від 3 до 10/12 років, від 1 року і 11 місяців до 10 років і 10 місяців, від 9 місяців до 36 місяців, від 4,3 до 13,8 років, від 2,3 до 16 років).

У 4 дослідженнях (Ubhi et al., 2000, Koman et al., 2000, Zhu et al., 2016, Bjornson et al., 2007) всі пацієнти раніше не отримували ботулотоксини типу А, тоді як в дослідженні Delgado et al., 2016 лише половина пацієнтів не отримували ботулотоксини типу А, а в інших 5 дослідженнях інформація про попереднє застосування ботулотоксину типу А не повідомлялася.

Всі пацієнти в 3 дослідженнях (Bjornson et al., 2007, Zhu et al., 2016, Kim et al., 2018) і деякі пацієнти (від 42% до 72%) в 2 дослідженнях (Delgado et al., 2016, Kay et al., 2004) отримували супутню фізіотерапію; в інших 5 дослідженнях інформація не повідомлялася.

Супутній ортез або гіпсування отримували всі пацієнти в 2 з 3 груп лікування в 1 дослідженні (Ackman et al., 2005), у всіх групах в іншому дослідженні (Kay et al., 2004) і деякі пацієнти (від 49% до 72%) в 2 дослідженнях (Delgado et al., 2016, Copeland et al., 2014). У більшості досліджень попереднє та супутнє лікування не було чітко визначеним.



Кожне дослідження було критично оцінено за допомогою інструменту критичної оцінки NICE для оцінки ризику упередженості<sup>13</sup>. Усі дослідження були подвійно сліпими, за винятком Zhu et al., 2016. Лише половина досліджень повідомляли про процес рандомізації. Приховування розподілу було адекватним у 4 і нечітким у 6 дослідженнях. Хоча інформація не була чітко представлена в дослідженнях, вони були визнані авторами як якісні.

12 тижнів було обрано як часову точку, що представляє інтерес, враховуючи, що збір даних клінічних показників у більшості досліджень був проведений через 12 тижнів після ін'єкції, що дозволило побудувати потужнішу мережу порівнянь.

Кінцевими точками ефективності, що представляють інтерес (ті, що були спільними для принаймні 2 досліджень обох втручань) для мережевого мета-аналізу були: рівень спастичності за MAS, ступінь спастичності за шкалою Тардье та ступінь досягнення пацієнтом індивідуальних цілей за GAS. У базовому випадку переносимість оцінювалася на основі будь-яких побічних явищ, про які повідомлялося в остаточно відібраних дослідженнях.

Автори зазначають, що існували відмінності в дослідженнях щодо вимірювання конкретних результатів. До прикладу, у дослідженні Delgado et al., 2016 результати за GAS повідомляються через 12 тижнів, в той час як Bjornson et al., 2007 повідомляється про зміну результатів за GAS порівняно з вихідним рівнем через 12 тижнів. Однак обидва дослідження були включені в базовий сценарій відповідно до Кокранівського посібника<sup>14</sup>, в якому зазначено, що дослідження зі зміною вихідних результатів можуть бути об'єднані в мета-аналізі з дослідженнями з кінцевими результатами вимірювання при використанні (нестандартизованого) методу різниці середніх значень. У дослідженні Kim et al., 2018 бали за GAS наводилися як активне і пасивне функціональне досягнення цілей, а не як загальний бал. У дослідженні Bjornson et al., 2007 результати щодо зміни м'язового тону повідомляють за оригінальною шкалою Ешворта, а не модифікованою (MAS). Про ПР пацієнти самостійно повідомляли в дослідженні Kotan et al., 2000, тоді як у 3 інших (Ackman et al., 2005, Copeland et al., 2014, Delgado et al., 2016) дослідженнях їх систематично збирали медичні працівники.

Враховуючи гетерогенність між дослідженнями авторами було проведено перевірку надійності отриманих результатів за допомогою додаткових аналізів за двома сценаріями:

1) усі дози були об'єднані разом для окремих втручань (тобто онаботулотоксин А, аботулоксин А та плацебо; сценарій спрямований на мінімізацію невизначеності щодо оцінок ефекту лікування та оцінку зібраного відносного ефекту лікування онаботулотоксином А та аботулоксином А); виконано для специфічних результатів мереж, що включали більше однієї дози кожного ботулінічного токсину типу А (оцінка за MAS та ПР).

2) аналіз сценарію 2 стосувався лише результатів ПР та був обмежений ПР, пов'язаними з лікуванням, про які повідомлялося в основних дослідженнях.

**Результати мережевого мета-аналізу для порівняння між аботулоксином А та онаботулоксином А.**

Для оцінки зміни тону м'язів за MAS до мережі було включено 4 дослідження: Delgado et al., 2016 (абоВоNTA 15 та 10 ОД при введенні в одну нижню кінцівку), Kim et al., 2018 (онаВоNTA 8 ОД/кг та онаВоNTA 4 ОД/кг), Kay et al., 2004 (онаВоNTA 8 ОД/кг), Ackman et al., 2005 (онаВоNTA 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку та онаВоNTA 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку + гіпсування).

За результатами оцінки середньої зміни тону м'язів за MAS на 12 тижні після ін'єкції від вихідного рівня було виявлено, що:

- абоВоNTA А 15 ОД/кг кращий порівняно з онаВоNTA 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку (-0,99, 95% Credible Interval (CrI) від -1,34 до -0,64), онаВоNTA 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку + гіпсування (-0,81, 95% CrI від -1,16 до -0,46), онаВоNTA 4 ОД/кг (-0,40, 95% CrI

<sup>13</sup>National Institute for Health and Care Excellence. Clinical effectiveness. In: Single Technology Appraisal: User Guide for Company Evidence Submission Template. London: NICE, 2015.

<sup>14</sup> Cochrane Handbook. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, updated March 2011.

від  $-0,67$  до  $-0,13$ ) і *opaVoNTA* 8 ОД/кг ( $-0,40$  95% CrI від  $-0,67$  до  $-0,14$ ), імовірність бути кращим лікуванням (*Probability Being Better Treatment*),  $P_{better} > 99\%$  для всіх порівнянь;

- *aboVoNTA* 10 ОД/кг кращий порівняно з *opaVoNTA* 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку ( $-0,79$ , 95% CrI від  $-1,18$  до  $-0,40$ ,  $P > 99\%$ ), *opaVoNTA* 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку + гіпсування ( $-0,61$ , 95% CrI від  $-1,00$  до  $-0,22$ ,  $P > 99\%$ ) і чисельно (хоча і не статистично значуще) краще, ніж *opaVoNTA* 4 ОД/кг ( $-0,20$ , 95% CrI від  $-0,52$  до  $0,11$ ),  $P_{better} = 89\%$ ) та *opaVoNTA* 8 ОД/кг ( $-0,20$ , 95% CrI від  $-0,52$  до  $0,11$ ),  $P_{better} = 90\%$ ).

Уповноважений орган також зазначає, що за результатами оцінки середньої зміни тону м'язів за MAS на 12 тижні після ін'єкції від вихідного рівня абоботулотоксин А у дозуваннях 10 ОД/кг та 15 ОД/кг був кращим порівняно з плацебо:

- *aboVoNTA* А 10 ОД/кг vs плацебо  $-0,30$ , 95% CrI від  $-0,60$  до  $-0,001$ ,  $P_{better} > 97\%$ ;
- *aboVoNTA* А 15 ОД/кг vs плацебо  $-0,50$ , 95% CrI від  $-0,75$  до  $-0,25$ ,  $P_{better} > 99\%$ .

Дані результати мета-аналізу є послідовними з результатами рандомізованого контрольованого дослідження щодо оцінки середньої зміни м'язового тону за балами MAS між початковим рівнем та через 12 тижнів, що описані у публікації Delgado et al., 2016:

- *aboVoNTA* А 10 ОД/кг vs плацебо  $-0,3$ , 95% CI від  $-0,6$  до  $-0,0$ ,  $p = 0,04$ ;
- *aboVoNTA* А 15 ОД/кг vs плацебо  $-0,5$ , 95% CI від  $-0,8$  до  $-0,3$ ,  $p < 0,001$ .

Аналіз сценарію 1, де всі дози були об'єднані, показав перевагу абоботулотоксину А над онаботулотоксином А за оцінкою середньої зміни тону м'язів за MAS ( $-0,39$ , 95% CrI від  $-0,64$  до  $-0,15$ ,  $P_{better} > 99\%$ ).

Відсоток пацієнтів, які відповіли на лікування за оцінкою зміни тону м'язів за MAS становив 53,8% (95% CrI 38,1%; 68,9%) для *aboVoNTA* 15 ОД/кг, 46,1% (95% CrI 30%; 63,1%) для *aboVoNTA* 10 ОД/кг, 38,5% (95% CrI 26,6%; 51,3%) для *opaVoNTA* 8 ОД/кг, 38,5% (95% CrI 26,7%; 51,5%) для *opaVoNTA* 4 ОД/кг, 35% (95% CrI 24%; 47,2%) для плацебо, 24,7% (95% CrI 14%; 38,6%) для *opaVoNTA* 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку + гіпсування і 19,6% (95% CrI 10,4%; 32,2%) для *opaVoNTA* 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку.

Виявлено, що абоботулотоксин А 15 ОД/кг має найвищий ранг значення поверхні під кривою кумулятивного ранжування (*surface under the cumulative ranking curve, SUCRA*) – 80,7%.

Для оцінки ступеню досягнення пацієнтом індивідуальних цілей за GAS на 12 тижні після ін'єкції до мережі було включено 2 дослідження: Delgado et al., 2016 (*aboVoNTA* 15 та 10 ОД/кг на одну нижню кінцівку) та Bjornson et al., 2007 (*opaVoNTA* 12 ОД/кг).

За результатами оцінки середньої зміни від вихідного рівня ступеню досягнення пацієнтом індивідуальних цілей за GAS через 12 тижнів після ін'єкції було виявлено, що абоботулотоксин А 15 ОД/кг та 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку були кращими порівняно з онаботулотоксином А 12 ОД/кг:

- *aboVoNTA* 10 ОД/кг vs *opaVoNTA* 12 ОД/кг 6,73, 95% CrI від 2,5 до 10,91,  $P_{better} = 100\%$ ;
- *aboVoNTA* 15 ОД/кг vs *opaVoNTA* 12 ОД/кг 4,72, 95% CrI від 0,61 до 8,88,  $P_{better} = 99\%$ .

Уповноважений орган також зазначає, що за результатами оцінки середньої зміни від вихідного рівня ступеню досягнення пацієнтом індивідуальних цілей за GAS через 12 тижнів після ін'єкції абоботулотоксин А у дозуваннях 10 ОД/кг та 15 ОД/кг був кращим порівняно з плацебо:

- *aboVoNTA* 10 ОД/кг vs плацебо 6,73, 95% CrI від 2,7 до 10,74,  $P_{better} = 100\%$ ;
- *aboVoNTA* 15 ОД/кг vs плацебо 4,71, 95% CrI від 0,77 до 8,7,  $P_{better} = 99\%$ .

Результати за даною кінцевою точкою є подібними між порівняннями *aboVoNTA* 10 ОД/кг vs *opaVoNTA* 12 ОД/кг та *aboVoNTA* 10 ОД/кг vs плацебо.

Абоботулотоксин А 10 ОД/кг мав найвищий ранг SUCRA (94,7%), за ним слідував абоботулотоксин А 15 ОД/кг (71,2%).

Оцінка методологічної якості публікації Guyot P et al., 2019 була проведена у відповідності до вимог Настанови з ОМТ та визначена заявником як середня. Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Guyot P et al., 2019 за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи.

Відповідно до даної публікації дослідниками було проведено систематичний літературний огляд з визначеною метою та основними компонентами PICO, однак чіткого протоколу дослідження не було розроблено. Пошук проведено більш ніж в одній базі даних, роки пошуку, ключові слова та/або терміни MESH зазначені у публікації. Також було проведено пошук “сірої” літератури (реєстри випробувань, тези конференцій, дисертації та неопубліковані звіти). Процес відбору публікацій для систематичного огляду було виконано двома незалежними експертами. Будь-які розбіжності вирішувала третя сторона. Однак авторами не представлено перелік всіх публікацій, що були включені для повнотекстової вичитки, із зазначенням обґрунтованих причин подальшого виключення. Кожне дослідження було критично оцінено за допомогою інструменту критичної оцінки NICE для оцінки ризику упередженості<sup>15</sup>. Інформація щодо окремих компонентів оцінки ризику упередженості не була чітко визначена у більшості досліджень. Проте дані дослідження були визначені авторами як якісні і в подальшому включені до мережевого мета-аналізу. Автори зазначають про гетерогенність між відібраними дослідженнями (різні дозування, оцінка кінцевих результатів, неоднорідність в основних характеристиках пацієнтів). У зв'язку з гетерогенністю досліджень для перевірки надійності отриманих результатів авторами було проведено додаткові аналізи за двома сценаріями (перший – об'єднання доз для окремих інтервенцій (онаботулотоксин А, аботулотоксин А та плацебо); другий – аналіз лише пов'язаних з лікуванням ПР), однак недоліком першого сценарію є різноманітність доз для онаботулотоксину А, що може певним чином вплинути на оцінку порівняльної клінічної ефективності з аботулотоксином А у випадку уніфікації доз для онаботулотоксину А. Автори даної публікації не повідомляють про джерела фінансування досліджень, що включені в огляд. Джерела фінансування проведення даного систематичного огляду літератури з мережевим мета-аналізом зазначені у публікації. Зважаючи на вищезазначене, методологічна якість зазначеної публікації була визначена як низька.

Таким чином, враховуючи низьку методологічну якість представленого систематичного літературного огляду з мета-аналізом, обмежену доказову базу для проведення мережевого мета-аналізу (включено лише 10 РКД), невелику вибірку пацієнтів у більшості включених досліджень (у 8 РКД менше 40 пацієнтів на групу, в той час як розглянуто 11 варіантів лікування із різними режимами дозування ботулінічних токсинів), слабкі мережі за кінцевими результатами у зв'язку з нестачею даних для об'єднання результатів (4 РКД щодо оцінки зміни тонузу за MAS та 2 РКД щодо зміни ступеня досягнення індивідуальних цілей пацієнтом за GAS), обмежену звітність у більшості включених дослідженнях щодо основних характеристик пацієнтів, в тому числі наявності чи відсутності попереднього та супутнього лікування, а також обмежені дані щодо компонентів оцінки ризику упередженості включених досліджень та відсутність довгострокових результатів при повторних введеннях ботулінічних токсинів типу А у дітей віком від двох років зі спастичністю нижніх кінцівок та еквінусною деформацією стопи при ДЦП, докази мають високий ризик зміщення, що унеможливорює підтвердити наявність або відсутність клінічних переваг аботулотоксину А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з онаботулотоксином А (ТН БОТОКС).

**Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ ботулінічного токсину типу А з ТН ДИСПОРТ (аботулотоксин А, абоBoNTA) та ЛЗ ботулінічного токсину типу А з ТН БОТОКС (онаботулотоксин А, онаBoNTA) представлена за даними систематичного літературного огляду з мета-аналізом Guyot P et al., 2019.**

У досьє зазначено, що аботулотоксин А 15 Од/кг та 10 Од/кг при введенні в одну нижню кінцівку продемонстрував менше ПР, ніж онаботулотоксин А 4 Од/кг на одну нижню кінцівку.

Онаботулотоксин А 4 Од/кг продемонстрував найвищий ранг за SUCRA, за яким йшов онаботулотоксин А від 0,5 до 4 Од/кг при введенні в один м'яз, а онаботулотоксин А 4 Од/кг при

<sup>15</sup>National Institute for Health and Care Excellence. Clinical effectiveness. In: Single Technology Appraisal: User Guide for Company Evidence Submission Template. London: NICE, 2015.

введенні в одну нижню кінцівку продемонстрував найнижчий ранг за SUCRA щодо несприятливих подій (найгірші профіль безпеки).

У сценарії 1 (об'єднані дози) було виявлено, що аботулотоксин А має порівняльні результати з онаботулінумтоксином А щодо ПР. Сценарій 2 показав узгоджені результати з базовим варіантом.

Уповноважений орган проаналізував дані щодо оцінки безпеки аботулотоксину А порівняно з онаботулотоксином А за результатами мережевого мета-аналізу, що представлено у публікації *Guyot P et al., 2019*, та зазначає наступне.

За результатами аналізу профілю безпеки аботулотоксин А у дозах 10 ОД/кг та 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку був порівнюваними за частотою виникнення ПР з онаботулотоксином А 4 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку, з онаботулотоксином А 0,5-4 ОД/кг при введенні в один м'яз, онаботулотоксином А 4 ОД/кг та 8 ОД/кг. Аботулотоксин у дозах 10 ОД/кг та 15 ОД/кг був також порівнюваними за частотою виникнення ПР з плацебо.

У досьє також представлено аналіз інструкцій для медичного застосування ЛЗ ботулінічного токсину типу А з ТН ДИСПОРТ та ТН БОТОКС.

Відповідно до інструкції для медичного застосування ЛЗ ботулінічного токсину типу А з ТН ДИСПОРТ повідомлялося про побічні реакції, спричинені поширенням дії токсину далі від місця введення (підвищена м'язова слабкість, дисфагія, аспірація/ аспіраційна пневмонія, м'язово-скелетний біль, м'язово-скелетна ригідність, в дуже рідкісних випадках – летальний наслідок.

Частота виникнення побічних реакцій під час плацебо-контрольованих досліджень при однократному застосуванні препарату встановлена за такими критеріями: дуже часто ( $>1/10$ ), часто ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), рідко ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ).

У пацієнтів, що проходили лікування за показанням динамічна еквінусна деформація стопи, спричинена фокальною спастичністю внаслідок церебрального паралічу, у дітей віком від двох років спостерігались наступні небажані реакції: міалгія, м'язова слабкість (часто), нетримання сечі (часто), грипоподібне захворювання, реакції в місці введення (біль, почервоніння, утворення синців тощо), порушення ходи, втома (часто), астения (нечасто), падіння (часто).

Відповідно до інструкції для медичного застосування ЛЗ ботулінічного токсину типу А з ТН БОТОКС у контрольованих клінічних дослідженнях побічні реакції спостерігались у 8 % пацієнтів дитячого віку зі спастичністю. Як правило, побічні реакції виникають упродовж перших кількох днів після ін'єкції і є зазвичай тимчасовими: можуть тривати до декількох місяців, рідко – довше.

У пацієнтів дитячого віку з фокальною спастичністю нижніх кінцівок спостерігались наступні побічні реакції: висипи (часто), м'язова слабкість (нечасто), розтягнення зв'язок, подряпини на шкірі (часто), порушення ходи, біль у місці ін'єкції (часто).

Ботулінічний токсин типу А не включений до 9 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дітей, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines for Children)**<sup>16</sup>.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України ботулінічний токсин типу А не включений до **чинного 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011<sup>17</sup>).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>18</sup> наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями”**, затверджений наказом МОЗ України № 286 від 09.04.2013 року<sup>19</sup>. У даному протоколі зазначено, що існують докази, що всі медикаментозні препарати, направлені на

<sup>16</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03>

<sup>17</sup> <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

<sup>18</sup> [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinični-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinični-nastanovi/)

<sup>19</sup> <https://www.dec.gov.ua/mtd/czerebralnyj-paralich-ta-inshi-organichni-urazhennya-golovnogo-mozku-u-ditej/>

зменшення спастичності, повинні застосовуватися в комплексній терапії одночасно з різними методами кінезіотерапії та трудотерапією. Заходи, направлені на зниження спастичності, включають в себе застосування ін'єкцій ботулотоксину та пероральні міорелаксанти. Доведена висока ефективність препаратів ботулотоксину А для зниження м'язового тону у дітей зі спастичністю. Ін'єкції ботулінічного токсину А використовуються для лікування еквіно-вальгусної деформації стопи у дітей зі спастичністю, лікування спастичності верхніх кінцівок та м'язів аддукторів з метою зниження м'язового тону, зменшення больового синдрому у дітей після оперативного втручання з приводу подовження сухожилля.

У досє представлено інформацію з наступних **міжнародних клінічних рекомендацій, настанов**, згідно з якими використання ботулінічного токсину типу А є рекомендованим при лікуванні пацієнтів дитячого віку з церебральним паралічем.

**1. Клінічна настанова Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії, Спастичність у віці до 19 років: лікування, оновлено 2016 року (Spasticity in under 19s: management. NICE Clinical guideline, CG145, Published: 25 July 2012, Last updated: 29 November 2016)<sup>20</sup>.**

Рекомендовано, щоб діти зі спастичністю без затримки отримали направлення на програму лікування, яка є індивідуальною, цілеспрямованою та розробленою у партнерстві з дитиною та її батьками чи опікунами.

Після лікування ботулінічним токсином типу А, безперервного інтратекального введення баклофену, ортопедичної операції або селективної дорсальної ризотомії необхідно забезпечити адаптовану програму фізіотерапії як важливий компонент лікування.

Лікування ботулінічним токсином типу А варто розглянути, якщо фокальна спастичність нижніх кінцівок викликає порушення функцій великої моторики, порушення догляду та гігієни, біль, тривожний сон, перешкоджає переносимості інших методів лікування, таких як ортези та використання обладнання для підтримки постави, викликає косметичні проблеми у дитини або молодій людині.

**2. Оновлені Європейські консенсусні рекомендації 2009 року щодо використання ботулінічного токсину при лікуванні дітей з церебральним паралічем, 2010 (Heinen F., et al. 2010 "The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy")<sup>21</sup>.**

Використання ботулінічного токсину типу А у дітей з церебральним паралічем є основним терапевтичним втручанням, але не повинно розглядатися як окреме лікування. Підхід до лікування спастичних рухових розладів, пов'язаних із ДЦП, повинен включати весь спектр консервативних і хірургічних стратегій і потребує залученості міждисциплінарної мультимодальної команди.

Останні розробки в цій галузі показують, що використання ботулінічного токсину типу А тобто в поєднанні з різними консервативними (або неконсервативними) варіантами лікування, має потенціал для досягнення функціональних переваг для дітей з ДЦП.

Ботулінічний токсин типу А може поєднуватись з методами функціональної терапії – фізіотерапія, логопедія, лікування рухом, індукованим обмеження (constraint-induced movement therapy), роботизована терапія тощо, та з іншими методами терапії – ортезування, гіпсування, інтратекальне введення баклофену або інша фармакотерапія, хірургічне втручання.

**3. Консенсусні рекомендації щодо застосування ботулінічного токсину типу А при лікуванні дитячого церебрального паралічу, 2000 (Graham, Aoki et al. 2000 "Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy")<sup>22</sup>**

Консенсусні рекомендації, опубліковані в США в 2000 році підкреслюють, що раннє лікування ботулінічним токсином типу А є кращим у дітей з ДЦП, які мають спастичність, щоб забезпечити

<sup>20</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145>

<sup>21</sup> Heinen F., Desloovere K., Schroeder A. S. et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2010. – V. 14, N 1. – P. 45–66

<sup>22</sup> Graham, Aoki et al. 2000 "Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy" Gait Posture. 2000 Feb;11(1):67-79. doi: 10.1016/s0966-6362(99)00054-5.

максимальну відповідь на лікування, зменшити потенціал розвитку контрактур і відкласти операцію. На основі клінічного досвіду консенсусна група пропонує оптимальний час для лікування ботулінічним токсином типу А у віці від 1 до 5 років.

Відбір пацієнтів. Сприятливими факторами для призначення ботулінічного токсину типу А є: ціль зниження фокальної спастичності з конкретними очікуваними функціональними покращеннями, підвищена динамічна ригідність м'язів, м'язова гіпертонія. Негативні фактори: важкі фіксовані контрактури (м'які контрактури можуть реагувати на лікування в поєднанні з гіпсовою пов'язкою), перекручування кісток і нестабільність суглобів, порушення згортання крові, завелика кількість цільових м'язів – варто розглянути інші варіанти лікування або визначити пріоритети.

У досьє також представлено інформацію за даними публікації *Strobl et al., 2015*<sup>23</sup>, в якій узагальнено сучасні позиції щодо лікування ботулінічним токсином типу А у дітей з церебральним паралічем, що базується головним чином на літературі та експертних думках міжнародної групи користувачів в галузі педіатричної ортопедії (international paediatric orthopaedic user group). Автори зазначають, що терапія ботулінічним токсином типу А вважається ефективною і однозначно безпечним методом лікування дітей з церебральним паралічем. У літературному огляді *Bonikowski et al., 2021*<sup>24</sup>, заснованого на доказах, що також представлено у досьє, зазначено, що у клінічній практиці лікування ботулінічним токсином типу А завжди має призначатися пацієнту, для якого зменшення гіпертону м'язів потенційно може забезпечити значну користь для активної функції, цілісності кульшового суглоба (hip integrity), комфорту чи догляду; обов'язково використовувати ботулінічний токсин типу А в поєднанні з іншими методами лікування, такими як трудотерапія, фізіотерапія, ортопедичні засоби або гіпсування.

### **3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні**

Ефективність витрат ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) в досьє була оцінена із застосуванням методу витрати-користь (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ). Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу витрати-користь був зумовлений тим, що ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), плацебо та ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС) є різноефективними медичними технологіями (відповідно до даних щодо відповіді на лікування за шкалою MAS з систематичного літературного огляду з мета-аналізом *Guyot et al., 2019*), мають різну вартість, а також з урахуванням наявності даних щодо показників користності.

У зв'язку з низькою методологічною якістю систематичного літературного огляду з мета-аналізом, дані з якого лягли в основу проведеного заявником фармакоеконічного аналізу, про що було зазначено у пп.2 п.3 досьє, результати фармакоеконічного аналізу слід інтерпретувати з обережністю.

Фармакоеконічні розрахунки методом витрати-користь базуються на моделі “дерево рішень” з річним часовим горизонтом. Аналіз ґрунтується на показниках ймовірності відповіді та відсутності відповіді на лікування при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), плацебо та ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС). Обґрунтуванням такої структури моделі є механізм дії ботулінічного токсину типу А: ін'єкції зменшують скорочення м'язів, пов'язані зі спастичністю, підвищуючи здатність пацієнта досягати цілей лікування за допомогою фізіотерапії, таких як зменшення болю, покращення діапазону рухів, покращення рухових функцій тощо, тому пацієнтів, які досягли своїх цілей лікування, можна вважати такими, що відповідають на терапію. Відповідно, у розрахунках враховано, що всі пацієнти отримують реабілітаційну допомогу. У моделі враховано, що за відсутності відповіді на лікування пацієнти не отримують ботулінічний

<sup>23</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448165/>

<sup>24</sup> [https://journals.viamedica.pl/neurologia\\_neurochirurgia\\_polska/article/view/PJNNS.a2021.0032/55668?autologinStart=1](https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/PJNNS.a2021.0032/55668?autologinStart=1)

токсин типу А, а також те, що у таких пацієнтів можливе виникнення контрактур, що потребуватиме додаткового лікування. У модель включено тільки прямі витрати.

Відповідно до Настанови модель “дерево рішень” використовується у випадках, коли захворювання має короткий часовий горизонт (наприклад, гострі захворювання, що тривають до одного року), а події захворювання є взаємовиключними (ускладнення або ремісія). Водночас заявлене показання до медичного застосування ЛЗ не передбачає лікування гострого стану – симптоматичне лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) не є короткостроковою терапією.

Вибір моделі “дерево рішень” з річним часовим горизонтом у досьє заявник аргументує обґрунтуванням з публікації проведеного фармакоеконімічного дослідження ефективності витрат ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) Danchenko et al., 2022<sup>25</sup>. У публікації зазначено, що вибір моделі “дерево рішень” (з двома взаємовиключними подіями: наявність чи відсутність відповіді на лікування) та короткого однорічного часового горизонту був обґрунтований тим, що для аналізу були доступні обмежені дані для інформування про довгострокові результати терапії ботулінічним токсином типу А, зокрема, чи наявні варіації в триваючому стійкому ефекті лікування та порівняльних рівнях відповіді на ботулінічний токсин типу А. Відповідно, за відсутності даних аналіз фокусувався на моделі “дерево рішень” та короткостроковій перспективі, що можна вважати обмеженням дослідження.

За результатами верифікаційного аналізу клінічної ефективності і безпеки, проведеного уповноваженим органом, було підтверджено відсутність даних щодо довгострокових ефектів застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо і ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем. У зв'язку з цим, уповноважений орган приймає підхід заявника щодо застосування моделі “дерево рішень” з річним часовим горизонтом, проте з урахуванням, що це слід вважати обмеженням даного аналізу.

У моделі фармакоеконімічного аналізу заявником було окремо досліджено дозування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД та 500 ОД, а також випадки лікування геміплегії та диплегії.

Результати фармакоеконімічного аналізу із застосуванням моделі “дерево рішень” за даними заявника наведено у таблиці 5.

**Таблиця 5.** Результати фармакоеконімічного аналізу ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) із застосуванням моделі “дерево рішень” за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) + реабілітаційна допомога. Компаратор: 1) плацебо (відсутність медикаментозного лікування) + реабілітаційна допомога; 2) ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС) + реабілітаційна допомога. Модель “дерево рішень” було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: діти віком від двох років з фокальною спастичністю нижніх кінцівок, спричиненою церебральним паралічем.

<sup>25</sup> Danchenko N, Johnston KM, Whalen J. The cost-effectiveness of abobotulinumtoxinA (Dysport) and onabotulinumtoxinA (Botox) for managing spasticity of the upper and lower limbs, and cervical dystonia. J Med Econ. 2022 Jan-Dec;25(1):919-929. doi: 10.1080/13696998.2022.2092354. PMID: 35730362.

	<p>Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p>
	<p>Часовий горизонт моделювання становить 1 рік.</p>
	<p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – не застосовується, оскільки часовий горизонт аналізу становить 1 рік.</p>
	<p><i>Дані щодо ефективності:</i> Ймовірність відповіді на лікування – систематичний літературний огляд з мета-аналізом <i>Guyot et al., 2019</i> (ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) – 46,1% при застосуванні дози 10 ОД/кг на одну нижню кінцівку; плацебо – 35%; ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС) – 38,5% при застосуванні дози 8 одиниць-Аллерган/кг). Ймовірність виникнення контрактур – <i>Cloodt et al., 2021</i><sup>26</sup> (34%).</p> <p><i>Дані щодо безпеки:</i> Інструкції для медичного застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ і ТН БОТОКС).</p> <p><i>Дані щодо корисності:</i> <i>Danchenko et al., 2022</i> (наявність відповіді на лікування – 0,54; відсутність відповіді на лікування – 0,49).</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах річного горизонту моделювання було отримано результат (геміплегія/диплегія):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД або 500 ОД – 0,513 QALY;</li><li>● плацебо (відсутність медикаментозного лікування) – 0,508 QALY;</li><li>● ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС) – 0,509 QALY.</li></ul> <p>Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) забезпечує для дітей віком від двох років з церебральним паралічем та динамічною еквінусною деформацією стопи при симптоматичному лікуванні фокальної спастичності додаткові 0,006 QALY порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) та 0,004 QALY порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС).</p>

<sup>26</sup> Cloodt E, Wagner P, Lauge-Pedersen H, Rodby-Bousquet E. Knee and foot contracture occur earliest in children with cerebral palsy: a longitudinal analysis of 2,693 children. *Acta Orthop.* 2021 Apr;92(2):222-227. doi: 10.1080/17453674.2020.1848154. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33228441; PMCID: PMC8158222.



3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ і ТН БОТОКС);</li><li>- витрати на реабілітаційну допомогу (пакет програми державних гарантій медичного обслуговування населення “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах”<sup>27</sup>);</li><li>- витрати на лікування побічних реакцій при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ і ТН БОТОКС);</li><li>- витрати на лікування контрактур (пакет програми державних гарантій медичного обслуговування населення “Хірургічні операції дорослим та дітям у стаціонарних умовах”/ “Хірургічні операції дорослим та дітям в умовах стаціонару одного дня”/“Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій”).</li></ul> <p>Витрати на ботулінічний токсин типу А розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, яка становить ██████ грн за 1 флакон з порошком для розчину для ін'єкцій 300 ОД (ТН ДИСПОРТ) та ██████ грн за 1 флакон з порошком для розчину для ін'єкцій 500 ОД (ТН ДИСПОРТ).</p> <p>Заявлена цінова пропозиція є на ██████% та ██████% нижчою за ціну ботулінічного токсину типу А 300 ОД та 500 ОД відповідно до Реєстру відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2023 року, затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 лютого 2023 року № 408, яка становить 9 007,16 грн та 8 604,79 грн відповідно<sup>28</sup>.</p> <p>Додатково зауважуємо, що відповідно до даних електронної системи публічних закупівель Prozorro у 2023 році було укладено договір на закупівлю ДП “Медичні закупівлі України” 1 732 флаконів ботулінічного токсину типу А 300 ОД (ТН ДИСПОРТ) за ціною 3 100,00 грн за флакон<sup>29</sup>. Також у 2023 році було укладено договір на закупівлю комунальним підприємством “Рівненська обласна дитяча лікарня” Рівненської обласної ради 10 флаконів ботулінічного токсину типу А 300 ОД (ТН ДИСПОРТ) за ціною 4 520,00 грн за флакон<sup>30</sup>.</p> <p>Отже, витрати на одне введення ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) (вага дитини – 30 кг, доза – 10 ОД/кг на одну нижню кінцівку) становлять ██████ грн при геміплегії та ██████ грн при диплегії, витрати на рік лікування (4 цикли) – ██████ грн при геміплегії та ██████ грн при диплегії (з огляду на те, що в аналізі заявника було використано дозу 10 ОД/кг на одну нижню кінцівку, у</p>
---	-------------------	--

<sup>27</sup> Постанова Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2022 р. № 1464 “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році”: <https://www.kmu.gov.ua/npas/deiaki-pytannia-realizatsii-prohramy-derzhavnykh-harantii-medychnoho-obsluhovuvannia-naselennia-u-2023-rotsi-i271222-1464>

<sup>28</sup> <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28022023--408-pro-zatverdzhennja-reestru-vidomostej-schodo-granichnih-optovo-vidpuskni-cin-na-dejaki-likarski-zasobi-scho-zakupovujutsja-za-bjudzhetni-koshti-ta-pidljagajut-referentnomu-cinoutvorennyu-standom-na-01-ljutogo-2023-roku>

<sup>29</sup> Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Ботулінічний токсин типу А 300 ОД або 100 одиниць-аллерган або 100 LD50 одиниць)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 26.05.2023 №09/202-05/2023: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-04-27-009987-a>

<sup>30</sup> Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (МНН: Botulinum toxin)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 10.05.2023 №307: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-04-04-007284-a>

		<p>даних розрахунках враховано вартість флакону 300 ОД, що є економічно доцільним, порівняно з використанням флакону 500 ОД).</p> <p>У всі групи лікування включено витрати на пакет медичних послуг № 33 “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах” програми державних гарантій медичного обслуговування населення<sup>31</sup>. Тариф на медичні послуги з реабілітаційної допомоги дорослим і дітям у амбулаторних умовах, що передбачені специфікаціями, визначається як ставка на медичну послугу, яка становить 10 820,00 грн. Національна служба здоров’я України оплачує лише ті медичні послуги даного пакету, що надавалися не менше 14 календарних днів (крім випадків смерті пацієнта до закінчення зазначених 14 днів), але не більше двох послуг (реабілітаційних циклів) протягом року для одного пацієнта. Відповідно, витрати на рік лікування (дві послуги) становлять 21 640,00 грн.</p> <p>Витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС) розраховано заявником на основі ціни з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 31.10.2022, яка становить 4 284,00 грн за 1 флакон з порошком для розчину для ін’єкцій 100 одиниць-Аллерган. Відповідно, витрати на одне введення ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) (вага дитини – 30 кг, доза – 8 одиниць-Аллерган/кг при геміплегії та 10 одиниць-Аллерган/кг при диплегії) становлять 12 852,00 грн незалежно від кількості уражених кінцівок, витрати на рік лікування (4 цикли) – 51 408,00 грн.</p> <p><i>Варто зауважити, що станом на момент подання досьє для проведення державної ОМТ МНН ботулінічний токсин типу А було виключено з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби (відповідно до наказу МОЗ України від 10.11.2022 № 2037), та включено до реєстру відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, відповідно до якого вартість 1 флакону ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) 100 одиниць-Аллерган становить 5 960,82 грн.</i></p> <p><i>На запит уповноваженого органу заявником було проведено додатковий аналіз щодо можливості застосування реальної закупівельної ціни ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) та встановлено, що відповідно до даних електронної системи публічних закупівель Prozorro остання закупівля ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) відбулась у 2021 році (закуплено 78 флаконів за ціною 3 403,00 грн за флакон)<sup>32</sup>. Проте, з урахуванням того, що ціна 2021 року може наразі бути неактуальною, заявник вважає за доцільне використовувати в аналізі ціну з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 31.10.2022.</i></p>
--	--	--

<sup>31</sup> Постанова Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2022 р. № 1464 “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році”: <https://www.kmu.gov.ua/npas/deiaki-pytannia-realizatsii-prohramy-derzhavnykh-harantii-medychnoho-obsluhovuvannia-naselennia-u-2023-rotsi-i271222-1464>

<sup>32</sup> Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Ботулінічний токсин типу А 300 ОД або 100 одиниць-аллерган або 100 LD50 одиниць)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 29.07.2021 №09/92-07/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-05-27-013870-b>

		<b>Витрати за результатами моделювання:</b> <b>Сумарні витрати на горизонт моделювання 1 рік:</b>			
		Заявлена медична технологія		Медична технологія порівняння	
		Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД)	Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 500 ОД)	Плацебо (відсутність медикаментозного лікування)	Ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС)
		Геміплегія			
Сумарні витрати, грн		■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		Диплегія			
Сумарні витрати, грн		■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		<b>Різниця витрат на горизонт моделювання 1 рік:</b>			
		Заявлена медична технологія			
		Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД) порівняно з		Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 500 ОД) порівняно з	
		Медична технологія порівняння – плацебо (відсутність медикаментозного лікування)			
Різниця витрат при геміплегії, грн		■■■■■		■■■■■	
Різниця витрат при диплегії, грн		■■■■■		■■■■■	
		Медична технологія порівняння – ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС)			
Різниця витрат при геміплегії, грн		■■■■■		■■■■■	
Різниця витрат при диплегії, грн		■■■■■		■■■■■	
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:			

	Заявлена медична технологія	
	Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД) порівняно з	Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 500 ОД) порівняно з
Медична технологія порівняння – плацебо (відсутність медикаментозного лікування)		
ICER при геміплегії, грн/QALY	██████████	██████████
ICER при диплегії, грн/QALY	██████████	██████████
Медична технологія порівняння – ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС)		
ICER при геміплегії, грн/QALY	██████████ (домінуюча технологія)	██████████ (домінуюча технологія)
ICER при диплегії, грн/QALY	██████████ (домінуюча технологія)	██████████
Також заявником було розраховано різницю витрат на лікування протягом року одного пацієнта ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС):		
	Заявлена медична технологія	
	Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300) порівняно з	Ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 500) порівняно з
Медична технологія порівняння – ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС)		
Різниця витрат при геміплегії, грн	██████████ (економія коштів)	██████████ (економія коштів)
Різниця витрат при диплегії, грн	██████████ (економія коштів)	██████████
<p><b>Аналіз чутливості</b>  Заявником було проведено однофакторний та пробабілістичний (ймовірнісний) аналіз чутливості.  В однофакторний аналіз чутливості було включено такі параметри: доза ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) – +/- 5 ОД/кг при геміплегії та +/- 10 ОД/кг при диплегії; витрати на реабілітаційну допомогу, витрати на лікування контрактур, ймовірність виникнення контрактур, корисність при відповіді на лікування, корисність при відсутності відповіді на лікування, корисність підтримуючої терапії – +/- 25%; вага – +/- 15 кг; вартість флакону ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) та ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) – +5%;</p>		

		<p>інтервал між циклами лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) – 16 тижнів; вартість лікування побічних реакцій при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) та ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС), ймовірність відповіді на лікування при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) та плацебо – +/- 20%. Відповідно до аналізу заявника:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД з плацебо для лікування геміплегії: значення ICER коливається від [ ] грн/QALY до [ ] грн/QALY; фактори, що мають найбільший вплив на ICER – ймовірність відповіді на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ), корисність при відповіді на лікування, корисність при відсутності відповіді на лікування;</li><li>• при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) для лікування геміплегії: значення економії коштів на лікування протягом року одного пацієнта коливається від [ ] грн до [ ] грн; фактори, що мають найбільший вплив на показник економії коштів – вага дитини, ймовірність відповіді на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС), інтервал між циклами лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ);</li><li>• при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 500 ОД з плацебо для лікування геміплегії: значення ICER коливається від [ ] грн/QALY до [ ] грн/QALY; фактори, що мають найбільший вплив на ICER – ймовірність відповіді на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ), корисність при відповіді на лікування, корисність при відсутності відповіді на лікування;</li><li>• при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 500 ОД з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) для лікування геміплегії: значення економії коштів на лікування протягом року одного пацієнта коливається від [ ] грн до [ ] грн; фактори, що мають найбільший вплив на показник економії коштів – вага дитини, ймовірність відповіді на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС), інтервал між циклами лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ);</li><li>• при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД з плацебо для лікування диплегії: значення ICER коливається від [ ] грн/QALY до [ ] грн/QALY; фактори, що мають найбільший вплив на ICER – ймовірність відповіді на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ), корисність при відповіді на лікування, корисність при відсутності відповіді на лікування;</li><li>• при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) для лікування диплегії: значення економії коштів на лікування протягом року одного пацієнта коливається від [ ] грн до [ ] грн;</li></ul>
--	--	--

		<p>фактори, що мають найбільший вплив на показник економії коштів – вага дитини, інтервал між циклами лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ), ймовірність відповіді на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 500 ОД з плацебо для лікування диплегії: значення ICER коливається від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY; фактори, що мають найбільший вплив на показник економії коштів – ймовірність відповіді на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ), корисність при відповіді на лікування, корисність при відсутності відповіді на лікування;</li> <li>• при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 500 ОД з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) для лікування диплегії: значення ICER коливається від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY; ймовірність відповіді на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС); вага дитини; інтервал між циклами лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ).</li> </ul> <p>Також у досьє зазначено, що отримані результати аналізу чутливості щодо можливої варіації ваги дитини узгоджуються з проведеним раніше та описаним в науковій літературі фармакоеконімічним аналізом ботулінотерапії фокальної спастичності при ДЦП в Україні з урахуванням груп дітей з різними ваговими категоріями та можливої варіабельності рекомендованих доз ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) з огляду на переваги його клінічного застосування при симптоматичному лікуванні геміплегії та диплегії порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС). За результатами проведеного дослідження було встановлено, що залежно від вагової категорії дитини застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 500 ОД або 300 ОД буде найменш витратною схемою лікування; ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС) 100 ОД був більш витратним у будь-якій ваговій категорії при лікуванні як геміплегії, так і диплегії порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД та 500 ОД<sup>33</sup>.</p> <p><i>Заявником не було включено в аналіз чутливості дозу та інтервал між введеннями ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС), що може впливати на результати однофакторного аналізу чутливості.</i></p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. При проведенні фармакоеконімічного аналізу було зроблено припущення, що показники корисності для дітей з фокальною спастичністю нижніх кінцівок відповідають показникам корисності для дорослих з фокальною спастичністю нижніх кінцівок (<i>Danchenko et al., 2022</i>).</li> <li>2. Для проведення розрахунків заявником було зроблено припущення, що протягом року пацієнти отримують дві послуги (реабілітаційні цикли) за пакетом медичних послуг програми державних гарантій</li> </ol>

<sup>33</sup> Соловійов С. О. Аналіз витрат на ботулінотерапію спастичних форм дитячого церебрального паралічу в Україні / С. О. Соловійов, О. В. Назар, М. В. Лелека // Фармацевт. журн. - 2021. - 76, № 6. - С. 37-48. - Бібліогр.: 18 назв. - укр.

ефективності витрат	медичного обслуговування населення. 3. Для розрахунку вартості лікування побічних реакцій було зроблено припущення, що лікування відбувається протягом одного тижня на кожне введення ботулінічного токсину типу А (цикл лікування).
---------------------	---

Отже, за розрахунками заявника застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) для дітей віком від двох років з фокальною спастичністю динамічної еквінусної деформації стопи внаслідок церебрального паралічу забезпечує додаткові 0,006 QALY порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) та 0,004 QALY порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС). Додаткові витрати при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) протягом річного часового горизонту порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від кількості уражених кінцівок та кількості ОД ЛЗ у флаконі; порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – економія коштів коливається від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від кількості уражених кінцівок та кількості ОД ЛЗ у флаконі, додаткові витрати становлять ██████████ грн у випадку диплегії та застосування флакону 500 ОД. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) для дітей віком від двох років з фокальною спастичністю динамічної еквінусної деформації стопи внаслідок церебрального паралічу порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) становить від ██████████ грн до ██████████ грн на один додатково набутий QALY залежно від кількості уражених кінцівок та кількості ОД ЛЗ у флаконі; порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – у трьох сценаріях ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є домінуючою технологією і тільки у сценарії лікування диплегії і застосування флакону, що містить 500 ОД ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), ICER становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн); порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є домінуючою технологією (більш ефективна і менш витратна технологія), окрім сценарію лікування диплегії і застосування флакону, що містить 500 ОД ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), за якого витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є неефективними. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>34</sup>.

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

1. У розрахунках враховано, що середня вага дитини становить 30 кг, а доза на одне введення ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) – 10 ОД/кг на одну нижню кінцівку. Отже, загальна доза становить 300 ОД при лікуванні геміплегії та 600 ОД при лікуванні диплегії. З урахуванням цього, економічно доцільним є застосування флакону ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД, а не флакону ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 500 ОД. Але враховуючи те, що вага дитини може бути більше 30 кг, а також те, що необхідна доза на одне введення може бути більше 10 ОД/кг на одну нижню кінцівку (але не більше 30 ОД/кг або 1000 ОД залежно від того, яка з цих величин є меншою) розгляд сценарію використання флакону 500 ОД також є доцільним.

<sup>34</sup> <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

2. В основі моделі фармакоекономічного аналізу заявника лежить показник відповіді на лікування за шкалою MAS ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ), плацебо та ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) відповідно до даних систематичного літературного огляду з мета-аналізом Guyot et al., 2019. Варто зауважити, що дані показники були виміряні станом на 12 тижнів, тобто після введення однієї ін'єкції ботулінічного токсину типу А або плацебо. Відповідно, у зв'язку із відсутністю даних щодо результатів введення повторних ін'єкцій у моделі фармакоекономічного аналізу заявника дані щодо відповіді на лікування станом на 12 тижнів екстрапольовано на річний часовий горизонт, що може мати вплив на результати аналізу.

3. Важливим фактором впливу на вартість лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ та ТН БОТОКС) є інтервал між введенням ін'єкцій.

Відповідно до інструкції для медичного застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) повторне лікування ЛЗ слід призначати у разі зменшення ефекту попередньої ін'єкції, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів. Відповідно, у моделі фармакоекономічного аналізу заявника було враховано, що введення ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) відбувається кожні 12 тижнів (4 цикли протягом року).

Проте варто зауважити, що згідно з даними дослідження NCT01251380 (Delgado et al., 2017<sup>35</sup>) 74% пацієнтів не відповідали критеріям щодо необхідності введення повторної ін'єкції ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) принаймні до 16 тижня, з них 17,7% не відповідали критеріям щодо необхідності введення повторної ін'єкції до 28 тижня або пізніше. Серед 207 пацієнтів, які отримали  $\geq 1$  цикл ін'єкції ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 175 пацієнтів отримали 2 ін'єкції, 86 пацієнтів – 3 ін'єкції і лише 11 пацієнтам знадобилася четверта ін'єкція.

Відповідно до інструкції для медичного застосування ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) повторні дози потрібно застосовувати при зменшенні ефекту попередніх ін'єкцій, але не частіше ніж кожні 3 місяці. Для дітей слід підбирати таку дозу, яка дасть змогу робити перерви між ін'єкціями тривалістю не менше 6 місяців. Відповідно, у моделі фармакоекономічного аналізу заявника було враховано, що введення ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) відбувається кожні 12 тижнів (4 цикли протягом року).

Відповідно до даних, отриманих уповноваженим органом від комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради “Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр”, інтервал між введеннями становить 6 місяців, відповідно до даних ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України» – 4 місяці.

Отже, враховуючи те, що інтервал між введеннями повторних ін'єкцій ботулінічного токсину типу А є індивідуальним параметром, що залежить від клінічного стану кожного пацієнта, та відповідно до вищенаведених даних може бути довшим, ніж 12 тижнів, можна припустити, що потенційні витрати на ботулінічний токсин типу А можуть бути нижчими. Якщо припустити, що пацієнт отримує дві ін'єкції ботулінічного токсину типу А протягом року, то відповідно до моделі заявника при порівнянні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) з плацебо у сценарії лікування геміплегії та використання флакону 300 ОД значення ICER знизиться та відповідатиме рівню малоефективних витрат (знаходиться в діапазоні 3-5 ВВП на душу населення), порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) у сценарії лікування диплегії та використання флакону 500 ОД значення ICER знизиться та відповідатиме рівню ефективних витрат (1-3 ВВП на душу населення), у всіх інших сценаріях – витрати на ботулінічний токсин типу А знизяться, проте характеристики значень ICER відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні не зміняться.

<sup>35</sup> Delgado MR, Bonikowski M, Carranza J, Dabrowski E, Matthews D, Russman B, Tilton A, Velez JC, Grandoulier AS, Picaut P. Safety and Efficacy of Repeat Open-Label AboobotulinumtoxinA Treatment in Pediatric Cerebral Palsy. J Child Neurol. 2017 Nov;32(13):1058-1064. doi: 10.1177/0883073817729918. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28914131; PMCID: PMC5652649.



4. Важливим фактором впливу на вартість лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ та ТН БОТОКС) є необхідна доза на одне введення.

Відповідно до інструкції для медичного застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) максимальна загальна доза, застосована протягом сеансу лікування, не повинна перевищувати 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку або 30 ОД/кг при введенні в обидві нижні кінцівки. Крім того, загальна доза протягом одного сеансу лікування не повинна перевищувати 1000 ОД або 30 ОД/кг залежно від того, яка з цих величин є меншою.

У моделі фармакоекономічного аналізу заявника було враховано, що доза ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) становить 10 ОД/кг на одну нижню кінцівку. В той же час, відповідно до даних систематичного літературного огляду з мета-аналізом Guyot et al., 2019 показник відповіді на лікування при застосуванні дози ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 10 ОД/кг на одну нижню кінцівку (46,1%, 95% CrI: 30,0%-63,1%) є нижчим, ніж при застосуванні дози 15 ОД/кг на одну нижню кінцівку (53,8%, 95% CrI: 38,1%-68,9%). Використання у моделі заявника дози 15 ОД/кг на одну нижню кінцівку та відповідного показника відповіді на лікування призведе до кількісної зміни показника ICER, проте характеристики значень ICER відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні не зміняться, окрім сценарію лікування диплегії та використання флакону 300 ОД при порівнянні з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС), за якого ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) не буде домінуючою технологією, а значення ICER відповідатиме рівню неефективних витрат.

Відповідно до інструкції для медичного застосування ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) рекомендована доза для лікування спастичності нижніх кінцівок у дітей становить від 4 одиниць-Аллерган/кг до 8 одиниць-Аллерган/кг маси тіла, розділених на задіяні м'язи. Загальна доза лікарського засобу, що вводиться за одну процедуру лікування в нижню кінцівку, не повинна перевищувати 8 одиниць-Аллерган/кг маси тіла або 300 одиниць-Аллерган залежно від того, яка доза буде нижчою. При лікуванні обох нижніх кінцівок загальна доза не повинна перевищувати 10 одиниць-Аллерган/кг маси тіла або 340 одиниць-Аллерган.

У моделі фармакоекономічного аналізу заявника було враховано, що доза ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) становить 8 одиниць-Аллерган/кг при геміплегії та 10 одиниць-Аллерган/кг при диплегії. Проте варто зауважити, що відповідно до даних систематичного літературного огляду з мета-аналізом Guyot et al., 2019 показник відповіді на лікування становить 38,5% як при застосуванні дози ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) 8 одиниць-Аллерган/кг, так і при застосуванні дози 4 одиниць-Аллерган/кг (95% CrI: 26,6%-51,3% та 26,7%-51,5% відповідно). Використання у моделі заявника дози 4 одиниць-Аллерган/кг для лікування геміплегії призведе до зниження вартості лікування ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС), проте змодельовані витрати на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) залишаються вищими, ніж змодельовані витрати на лікування ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ).

Також варто враховувати, що у зв'язку з відсутністю даних щодо відповіді на лікування при застосуванні дози ботулінічного токсину типу А (ТН БОТОКС) 10 одиниць-Аллерган/кг при лікуванні диплегії у систематичному літературному огляді з мета-аналізом Guyot et al., 2019, у моделі фармакоекономічного аналізу заявника цей показник відповідає показнику відповіді при застосуванні дози 8 одиниць-Аллерган/кг.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) та порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) з часовим горизонтом 5 років.

В аналізі впливу на показники бюджету заявника витрати на сценарії складаються із змодельованих витрат з моделі "дерево рішень", витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ і ТН БОТОКС) – незмодельовані прямі медичні витрати на ЛЗ протягом року лікування.

Для розрахунку кількості дітей з фокальною спастичністю динамічної еквінусної деформації стопи заявником було враховано дані щодо кількості дітей з ДЦП<sup>36</sup> та відсоток пацієнтів з ДЦП, які мають спастичність<sup>37</sup>. Відповідно, за результатами розрахунків заявником встановлено, що потреба системи охорони здоров'я в ЛЗ ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД та 500 ОД) становитиме у 2023 році 8 035 пацієнтів, у 2024 році – 7 780 пацієнтів, у 2025 році – 7 525 пацієнтів, у 2026 році – 7 271 пацієнт, у 2027 році – 7 016 пацієнтів.

Оскільки ботулінічний токсин типу А вже закуповується за кошти державного бюджету, “сценарій 1” аналізу впливу на показники бюджету заявника враховує те, що частка пацієнтів вже отримує лікування ботулінічним токсином типу А (заявником було враховано обсяг централізованої закупівлі ДП “Медичні закупівлі України” ботулінічного токсину типу А у 2023 році, який становить 1 732 флакони ТН ДИСПОРТ 300 ОД), відповідно інші пацієнти отримують плацебо (відсутність медикаментозного лікування) або ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС). У “сценарії 2” пацієнти поступово переходять на терапію заявленим лікарським засобом (від 20% у 2023 році до 100% у 2027 році). У аналізі впливу на показники бюджету також враховано, що 59% пацієнтів мають геміплегію, відповідно 41% – диплегію (згідно з даними дослідження NCT01249417).

У досьє зазначено, що у розрахунках було зроблено припущення, що з урахуванням того, що на рік лікування одній дитині потрібно 4 флакони ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), закупівля 1 732 флаконів покриє потребу у розмірі 433 пацієнти. Проте при розрахунку кількості пацієнтів, які вже отримують лікування ботулінічним токсином типу А та мають одну та дві уражені кінцівки у моделі заявником не було зважено кількість пацієнтів, які отримують ботулінічний токсин типу А на частку пацієнтів, які мають диплегію. Відповідно, у розрахунках враховано, що у “сценарії 1” 255 пацієнтів мають геміплегію та 433 – диплегію (таким чином загальна кількість пацієнтів, що отримує ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) у “сценарії 1” становить 688 пацієнтів).

Як було зазначено у пп.1 п.3 висновку розрахована заявником потреба може бути завищена. Додатково звертаємо увагу, що розрахована заявником потреба та кількість флаконів ботулінічного токсину типу А, закуплених ДП “Медичні закупівлі України”, є неспівставними.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем за даними заявника наведено у таблиці 6.

**Таблиця 6.** Результати аналізу впливу на показники бюджету ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем за даними заявника

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	8 035	7 780	7 525	7 271	7 016

<sup>36</sup> <http://medstat.gov.ua/ukr/main.html>

<sup>37</sup> Pulgar, S., Bains, S., Gooch, J., Chambers, H., Noritz, G. H., Wright, E., ... & Ferro, C. (2019). Prevalence, patterns, and cost of care for children with cerebral palsy enrolled in Medicaid managed care. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 25(7), 817-822

Сценарій 1 – кількість пацієнтів, які використовують плацебо	7 346	7 092	6 837	6 582	6 328
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, які використовують ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ)	688	688	688	688	688
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, які використовують плацебо	6 428	4 668	3 010	1 454	0
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ)	1 607	3 112	4 515	5 817	7 016
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів (при застосуванні флакону ботулінічного токсину типу А ТН ДИСПОРТ 300 ОД)</b>					
Сценарій 1, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Сценарій 2, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів (при застосуванні флакону ботулінічного токсину типу А ТН ДИСПОРТ 500 ОД)</b>					
Сценарій 1, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Сценарій 2, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету заявника застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) та плацебо (відсутність медикаментозного лікування) встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ), який коливається від ██████ грн до ██████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 300 ОД та від ██████ грн до ██████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 500 ОД. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД) вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом перших двох років буде середнім (у діапазоні 38 – 100 млн грн), протягом третього, четвертого та п'ятого років – великим (оскільки буде більше 100 млн грн); при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ 500 ОД) вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом першого року буде середнім, протягом другого, третього, четвертого та п'ятого років – великим та у четвертому та п'ятому році перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████ та ██████ рази.

Ботулінічний токсин типу А включений до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022, та вже закуповується за кошти державного бюджету, відповідно заклади охорони здоров'я та департаменти охорони здоров'я щорічно подають потребу у даному лікарському засобі з огляду на кількість пацієнтів, які проходять лікування. Відповідно, за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro ДП “Медичні закупівлі України” у 2023 році було укладено договір на закупівлю 1 732 флаконів ботулінічного токсину типу А 300 ОД (ТН ДИСПОРТ), що може покривати потребу у лікуванні 433 дітей з припуцненням, що одній дитині на рік лікування необхідно 4 флакони ЛЗ, або ж 866 дітей з припуцненням, що одній дитині на рік лікування необхідно 2 флакони ЛЗ.

Відповідно до даних, отриманих уповноваженим органом від комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради “Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр” та ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», рівень забезпечення дітей з церебральним паралічем ботулінічним токсином типу А, закупленого за кошти державного бюджету, становить від 85% до 100%.

У той же час, відповідно до наданого заявником аналізу впливу на показники бюджету ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) задоволення потреби у лікарському засобі у 2023 році становить 10%, відповідно у 2027 році порівняно з 2023 роком (при 100% покритті потреби) кількість пацієнтів, які отримуватимуть ботулінічний токсин типу А у аналізі заявника, зросте у 10 разів.

У зв'язку з цим варто зауважити, що розроблений заявником аналіз впливу на показники бюджету ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) може значно відрізнятися від поточної клінічної практики щодо кількості пацієнтів. Отже, враховуючи це, а також те, що в цілому розрахована заявником потреба у лікарському засобі може бути завищеною, про що було вказано вище, розраховані заявником витрати у аналізі впливу на показники бюджету також можуть бути завищеними, у зв'язку з чим результати слід інтерпретувати з обережністю.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем за даними заявника наведено у таблиці 7.

**Таблиця 7.** Результати аналізу впливу на показники бюджету ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем за даними заявника

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	8 035	7 780	7 525	7 271	7 016
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, які використовують ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС)	7 346	7 092	6 837	6 582	6 328
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, які використовують ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ)	688	688	688	688	688
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, які використовують ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС)	6 428	4 668	3 010	1 454	0
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ)	1 607	3 112	4 515	5 817	7 016
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів (при застосуванні флакону ботулінічного токсину типу А ТН ДИСПОРТ 300 ОД)</b>					
Сценарій 1, грн	████████	████████	████████	████████	████████
● витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС), грн	████████	████████	████████	████████	████████
● витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), грн	████████	████████	████████	████████	████████
Сценарій 2, грн	████████	████████	████████	████████	████████
● витрати на ботулінічний токсин	████████	████████	████████	████████	████████

типу А (ТН БОТОКС), грн					
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Кількість додатково пролікованих пацієнтів, осіб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів (при застосуванні флакону ботулінічного токсину типу А ТН ДИСПОРТ 500 ОД)</b>					
Сценарій 1, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Сценарій 2, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН БОТОКС), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Кількість додатково пролікованих пацієнтів, осіб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету заявника застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) встановлено, що при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) можливе заощадження коштів, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 300 ОД та від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 500 ОД. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб є послідовним із результатами, представленими у таблиці 6.

Також заявником було проведено аналіз щодо кількості додатково пролікованих пацієнтів внаслідок заощадження коштів при симптоматичному лікуванні цільової популяції пацієнтів

ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з лікуванням ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС). Відповідно, при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 300 ОД кількість додатково пролікованих пацієнтів коливається від [REDACTED] пацієнтів до [REDACTED] пацієнтів залежно від року прогнозування, при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) 500 ОД – від [REDACTED] пацієнтів до [REDACTED] пацієнтів.

З урахуванням того, що в цілому розрахована заявником потреба може бути завищеною, про що було зазначено вище, розраховані заявником витрати у аналізі впливу на показники бюджету також можуть бути завищеними, у зв'язку з чим результати слід інтерпретувати з обережністю.

Також заявником у досьє було представлено результати аналізу чутливості. Результати є послідовними із результатами аналізу чутливості результатів фармакоекономічного аналізу.

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

В аналізі впливу на показники бюджету заявника витрати на сценарії складаються із змодельованих витрат з моделі “дерево рішень”, в той час як витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ і ТН БОТОКС) – незмодельовані прямі медичні витрати на ЛЗ протягом року лікування. Відповідно, використаний заявником підхід щодо використання незмодельованих прямих витрат на ботулінічний токсин типу А не враховує факт того, що не всі пацієнти, які потенційно можуть потребувати ботулінічний токсин типу А, матимуть відповідь на лікування і продовжуватимуть отримувати терапію лікарським засобом (за даними ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України» у разі відсутності клінічної відповіді на 2-3 цикли лікування ботулінічним токсином типу А терапія припиняється). З урахуванням цього варто зауважити, що витрати на ботулінічний токсин типу А в аналізі впливу на бюджет заявника (таблиця 6 та 7) можуть бути завищеними.

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником**

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ботулінічний токсин типу А з ТН ДИСПОРТ представлено порівняно з плацебо та лікарським засобом з ТН БОТОКС. Вибір компараторів для представлення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності є прийнятним.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ботулінічний токсин типу А з ТН ДИСПОРТ та плацебо представлена у досьє за результатами рандомізованого багатоцентрового подвійно сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази III NCT01249417 (Delgado et al., 2016), метою якого було продемонструвати ефективність застосування ботулінічного токсину типу А за допомогою різноманітних клінічних і функціональних показників результатів. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 та отримували лікування аботулотоксином А (ТН ДИСПОРТ) у дозуванні 10 ОД/кг або 15 ОД/кг при введенні в одну кінцівку або плацебо. Результати у досьє представлено за двома з трьох клінічних точок, визначених у PICO, а саме за оцінкою зміни м'язового тону за MAS у комплексі литкових та камбалоподібних м'язів (gastrosoleus muscle complex, GSC) в гомілковостопному суглобі (найбільш ураженої нижньої кінцівки між початковим значенням та на 4-му тижні після введення ін'єкції (середня різниця порівняно з плацебо -0,49, 95% CI від -0,75 до -0,23;  $p = 0,0002$  для групи aboBoNTA 15 ОД/кг та -0,38, 95% CI від -0,64 до -0,13;  $p = 0,003$  для групи aboBoNTA 10 ОД/кг) та за оцінкою загального стану пацієнта за глобальною оцінкою лікаря (різниця порівняно з плацебо 0,77, 95% CI від 0,45 до 1,10;  $p < 0,0001$  для групи aboBoNTA 15 ОД/кг та 0,82, 95% CI від 0,50 до 1,14;  $p < 0,0001$  для групи aboBoNTA 10 ОД/кг).

Інформація про наявність клінічних переваг застосування лікарського засобу ботулінічного токсину типу А порівняно з плацебо за зазначеними кінцевими точками у досьє представлена коректно.

За результатами оцінки профілю безпеки заявленого ЛЗ порівняно з плацебо встановлено наступне. Загалом під час дослідження, щонайменше 144 пацієнти повідомили про одну побічну реакцію, що виникла під час лікування, більшість з яких були легкого ступеня тяжкості. Два пацієнти, які отримували аботулотоксин А 10 Од/кг та 3 пацієнти, які отримували аботулотоксин А 15 Од/кг мали епілептичний напад (усі вважаються непов'язаними з лікуванням), у групі плацебо такі випадки відсутні. З 5 повідомлених лише 1 був новим випадком епілепсії (у групі 10 Од/кг), всі інші 4 випадки були пов'язані з епілептичними нападами в анамнезі. Було виявлено 5 серйозних ПР, які не були пов'язані з дослідним лікуванням: 4 з них були в групі плацебо (перелом верхньої кінцівки, пневмонія та ротавірусна інфекція, черепно-мозкова травма та гастроентерит), 1 у групі аботулотоксин А 10 Од/кг (гіпертрофія аденоїдів). Частота побічних реакцій, що виникли під час лікування була низькою в усіх трьох групах; лише про 2 побічні реакції пов'язані з лікуванням (лихоманка та локальна м'язова слабкість) повідомили >2% пацієнтів у будь-якій групі лікування.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ботулінічний токсин типу А з ТН ДИСПОРТ та ЛЗ ботулінічний токсин типу А з ТН БОТОКС у досьє представлена за даними систематичного літературного огляду з мета-аналізом *Guyot et al., 2019*, метою якого було оцінити відносну ефективність та безпеку лікування ботулінічним токсином типу А спастичності у дітей з церебральним паралічем за допомогою байєсівського мережевого мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень, визначених за допомогою систематичного огляду літератури. Результати щодо клінічної ефективності у досьє були представлені некоректно, оскільки була надана лише якісна оцінка результату, без представлення кількісних показників порівняльної клінічної ефективності. У досьє зазначено, що аботулотоксин А (ТН ДИСПОРТ) при введенні в одну нижню кінцівку може мати кращу ефективність щодо тону м'язів, виміряну за модифікованою шкалою Ешворта, та функціональні результати, виміряні за допомогою шкали досягнення мети в порівнянні з онаботулотоксином А (ТН БОТОКС). Аботулотоксин А та онаботулотоксин А мали порівняний профіль безпеки. У досьє зазначено, що автори публікації *Guyot P et al., 2019* вказують, що результати повинні інтерпретуватись в контексті неоднорідності та дефіциту доказової бази.

Для розрахунку потреби охорони в заявленому ЛЗ заявником були використані дані Центру Медичної статистики МОЗ України (Форма 19 “Звіт про дітей з інвалідністю віком до 18 років”) щодо кількості дітей з інвалідністю та ДЦП та враховано що 70% дітей із ДЦП мають спастичність. Такий підхід заявника до розрахунку потреби є прийнятним, однак у зв'язку з неможливістю за зазначеною формою виокремити пацієнтів віком від 2 до 17 років та індивідуальний підхід до кожного пацієнта щодо використання ботулотоксину типу А потреба може бути меншою. В той же час, ботулінічний токсин типу А включений до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022, відповідно заклади охорони здоров'я та департаменти охорони здоров'я щорічно подають потребу у даному лікарському засобі з огляду на кількість пацієнтів, які проходять лікування.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем має додану користь, проте є більш витратним порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) та порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) у сценарії лікування диплегії і застосуванні флакону 500 Од, а також має додану користь та є менш витратним порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) у інших сценаріях.



Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) за результатами аналізу витрати-користь порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) у всіх сценаріях перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є домінуючою технологією (більш ефективна і менш витратна технологія), окрім сценарію лікування диплегії і застосування флакону, що містить 500 ОД ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), за якого витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), тобто є неефективними. Висновок заявника про те, що застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) забезпечує вищу користь порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) є коректним (відповідно до даних РКД (NCT01249417 (*Delgado et al., 2016*) та NCT01251380 (*Delgado et al., 2017*)) та систематичного літературного огляду з мета-аналізом (*Guyot et al., 2019*)). Проте висновок заявника про те, що застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) забезпечує вищу користь порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) має високий ступінь невизначеності, оскільки ґрунтується лише на доказових даних систематичного літературного огляду з мета-аналізом (*Guyot et al., 2019*), що мають низький рівень якості. Відповідно, оскільки в основу аналізу ефективності витрат ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) та ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) лягли клінічні дані з систематичного літературного огляду з мета-аналізом (*Guyot et al., 2019*), що мають низький рівень якості, а також з огляду на відсутність довгострокових результатів при повторних введеннях ботулінічних токсинів типу А у дітей віком від двох років зі спастичністю нижніх кінцівок та еквінусною деформацією стопи при церебральному паралічі та використання в аналізі річного часового горизонту необхідно враховувати, що існує невизначеність щодо результатів фармакоекономічного аналізу.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи описані в підпункті 3 та 4 пункту 3 Висновку фактори, уповноваженим органом було встановлено, що застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) пов'язане з вищими витратами, порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування), що є коректним – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 300 ОД та від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 500 ОД; порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – можливе заощадження коштів, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 300 ОД та від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 500 ОД. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) вплив на бюджет щодо витрат на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем буде середнім протягом перших двох років (38 – 100 млн грн) та великим протягом третього-п'ятого років (понад 100 млн грн); вплив на бюджет щодо витрат на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 500 ОД) – середнім протягом першого року (38 – 100 млн грн) та великим протягом другого-п'ятого років (понад 100 млн грн), а також перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у четвертому та п'ятому році. Проте варто зазначити, що оскільки розрахована заявником потреба у лікарському засобі може бути завищеною, що впливає на завищення витрат, результати аналізу впливу на показники бюджету слід інтерпретувати з обережністю.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу ботулінічний токсин типу А 500 ОД та 300 ОД для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем щодо можливості залишити ботулінічний токсин типу А 300 ОД та 500 ОД у Національному переліку основних лікарських засобів (або Позитивному переліку лікарських засобів) та ботулінічний токсин типу А 300 ОД у переліках, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, а також включити ботулінічний токсин типу А 500 ОД до переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я для дітей з масою тіла 30 кг і більше.

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

За результатами проведеної експертизи встановлено, що за даними рандомізованого багатоцентрового подвійно сліпого, проспективного, плацебо-контрольованого дослідження фази III NCT01249417 (*Delgado et al., 2016*) при одноразовому внутрішньом'язовому введенні аботулотоксину типу А в обох дозуваннях (15 ОД/кг та 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку) пацієнтам віком від 2 до 17 років зі спастичністю та еквінусною деформацією стопи через 4 тижні після ін'єкції порівняно з плацебо було встановлено покращення клінічних результатів для обох дозувань зі статистично значущою різницею щодо: зниження м'язового тону у комплексі литкових та камбалоподібних м'язів (*gastrosoleus muscle complex, GSC*) в гомілковостопному суглобі (найбільш) ураженої нижньої кінцівки за балами за модифікованою шкалою Ешворта порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,001$  та  $p = 0,003$  відповідно), покращення загального стану пацієнта за глобальною оцінкою лікаря ( $p < 0,0001$ ) та підвищення ступеня досягнення індивідуальних цілей пацієнтом за шкалою досягнення мети ( $p = 0,003$  та  $p < 0,001$  відповідно).

Результати оцінки через 12 тижнів після ін'єкції також демонструють клінічні переваги аботулотоксину типу А в обох дозуваннях (15 ОД/кг та 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку) зі статистично значущою різницею порівняно з плацебо, а саме зниження м'язового тону порівняно з початковим рівнем за MAS ( $p < 0,001$  та  $p = 0,04$  відповідно) та покращення загального стану пацієнта за балами PGA ( $p = 0,001$  та  $p = 0,02$  відповідно).

Варто зазначити, що більшість пацієнтів (85%) включених до даного дослідження діти віком до 10 років. Дана публікація містить короткострокові результати клінічної ефективності при одноразовій ін'єкції аботулотоксину типу А порівняно з плацебо. Довгострокові результати щодо клінічної ефективності при введенні більшої кількості ін'єкцій аботулотоксину типу А порівняно з плацебо наразі відсутні.

За результатами оцінки профілю безпеки заявленого ЛЗ порівняно з плацебо встановлено наступне. Загалом під час дослідження щонайменше 144 пацієнти повідомили про одну побічну реакцію, що виникла під час лікування, більшість з яких були легкого ступеня тяжкості. Два пацієнта, які отримували аботулотоксин типу А 10 ОД/кг та 3 пацієнти, які отримували аботулотоксин типу А 15 ОД/кг мали епілептичний напад (усі вважаються непов'язаними з

лікуванням), у групі плацебо такі випадки відсутні. З 5 повідомлених лише 1 був новим випадком епілепсії (у групі 10 ОД/кг), всі інші 4 випадки були пов'язані з епілептичними нападами в анамнезі. Було виявлено 5 серйозних побічних реакцій, які не були пов'язані з досліджуваним лікуванням: 4 з них були в групі плацебо (перелом верхньої кінцівки, пневмонія та ротавірусна інфекція, черепно-мозкова травма та гастроентерит), 1 у групі аботулотоксину типу А 10 ОД/кг (гіпертрофія аденоїдів). Частота побічних реакцій, що виникли під час лікування, була низькою в усіх трьох групах; лише про 2 побічні реакції пов'язані з лікуванням (лихоманка та локальна м'язова слабкість) повідомили >2% пацієнтів у будь-якій групі лікування.

За даними систематичного літературного огляду з мета-аналізом низької методологічної якості *Guyot et al., 2019*, у зв'язку з обмеженою доказовою базою для проведення мережевого мета-аналізу, невеликою вибіркою пацієнтів у більшості включених досліджень, слабкими мережами за кінцевими результатами у зв'язку з нестачею даних для об'єднання, обмеженою звітністю у більшості включених досліджень щодо основних характеристик пацієнтів, в тому числі наявності чи відсутності попереднього та супутнього лікування, обмеженістю даних щодо компонентів оцінки ризику упередженості включених досліджень, а також відсутністю довгострокових результатів при повторних введеннях ботулінічних токсинів типу А у дітей віком від двох років зі спастичністю нижніх кінцівок та еквінусною деформацією стопи при ДЦП, недостатньо високоякісних доказових даних щодо підтвердження наявності або відсутності клінічних переваг аботулотоксину А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з онаботулотоксином А (ТН БОТОКС).

Відповідно до міжнародних рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії 2016 року, Європейських консенсусних рекомендацій 2010 року, консенсусних міжнародних рекомендацій 2000 року застосування ботулінічного токсину типу А є рекомендованим при фокальній спастичності нижніх кінцівок при лікуванні дітей з дитячим церебральним паралічем у поєднанні з іншими методами терапії фізіотерапевтичного лікування.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) забезпечує додаткові 0,006 QALY порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) та 0,004 QALY порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем. Додаткові витрати при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) протягом річного часового горизонту порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від кількості уражених кінцівок та кількості ОД лікарського засобу у флаконі; порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – економія коштів коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від кількості уражених кінцівок та кількості ОД лікарського засобу у флаконі, додаткові витрати становлять [REDACTED] грн у випадку диплегії та застосування флакону 500 ОД. За розрахунками заявника значення показника ефективності витрат ICER при застосуванні ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) становить від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY залежно від кількості уражених кінцівок та кількості ОД лікарського засобу у флаконі; порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – у трьох сценаріях ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є домінуючою технологією (більш ефективна і менш витратна технологія) і тільки у сценарії лікування диплегії і застосування флакону, що містить 500 ОД ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), ICER становить [REDACTED] грн на один додатково набутий QALY. Отже, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн); порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є домінуючою технологією (більш ефективна і менш витратна технологія), окрім сценарію лікування диплегії і застосування

флакону, що містить 500 ОД ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), за якого витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є неефективними.

Варто зауважити, що зробити висновок щодо підтвердження наявності або відсутності клінічних переваг застосування заявленого лікарського засобу порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) не є можливо у зв'язку з відсутністю прямих порівняльних досліджень та даних непрямого порівняння високої якості. Відповідно, варто враховувати, що в основу аналізу ефективності витрат заявленого лікарського засобу порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) та ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) лягли клінічні дані з систематичного літературного огляду з мета-аналізом *Guyot et al., 2019*, що мають низький рівень якості. Також звертаємо увагу, що значний вплив на результати фармакоекономічного аналізу має відсутність довгострокових результатів при повторних введеннях ботулінічних токсинів типу А у дітей віком від двох років зі спастичністю нижніх кінцівок та еквінусною деформацією стопи при церебральному паралічі та використання в аналізі річного часового горизонту. Враховуючи це, а також інші описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори необхідно враховувати, що існує невизначеність щодо результатів фармакоекономічного аналізу.

За результатами аналізу впливу на бюджет було встановлено, що додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 300 ОД та від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 500 ОД; порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – можливе заощадження коштів, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 300 ОД та від ██████████ грн до ██████████ грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 500 ОД. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) вплив на бюджет щодо витрат на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД) для симптоматичного лікування фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем буде середнім протягом перших двох років (38 – 100 млн грн) та великим протягом третього, четвертого та п'ятого років (понад 100 млн грн); вплив на бюджет щодо витрат на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 500 ОД) – середнім протягом першого року (38 – 100 млн грн) та великим протягом другого, третього та п'ятого років (понад 100 млн грн), а також у четвертому та п'ятому році перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ та ██████████ рази. Проте варто зазначити, що оскільки розрахована заявником потреба у лікарському засобі може бути завищеною, що впливає на завищення витрат, результати аналізу впливу на показники бюджету слід інтерпретувати з обережністю.

Таким чином, за результатами державної ОМТ щодо можливості залишити ботулінічний токсин типу А 300 ОД та 500 ОД у Національному переліку основних лікарських засобів (або Позитивному переліку лікарських засобів) та ботулінічний токсин типу А 300 ОД у переліках, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та можливості включення ботулінічного токсину типу А 500 ОД до переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я для дітей з масою тіла 30 кг і більше встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування ботулінічного токсину типу А при симптоматичному лікуванні фокальної спастичності нижніх кінцівок при дитячому церебральному паралічі (Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії 2016 року, Європейських консенсусних рекомендацій 2010 року, консенсусних міжнародних рекомендацій 2000 року);

- за результатами порівняльної клінічної ефективності ботулінічного токсину типу А та плацебо за даними рандомізованого багаточентрового подвійно сліпого, проспективного, плацебо-контрольованого дослідження фази III NCT01249417 (Delgado et al., 2016) встановлено, що при одноразовому внутрішньом'язовому введенні аботулотоксину типу А в обох дозуваннях (15 ОД/кг та 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку) пацієнтам віком від 2 до 17 років зі спастичністю та еквінусною деформацією стопи через 4 тижні після ін'єкції порівняно з плацебо було встановлено покращення клінічних результатів для обох дозувань зі статистично значущою різницею щодо: зниження м'язового тону у комплексі литкових та камбалоподібних м'язів (gastrosoleus muscle complex, GSC) в гомілковостопному суглобі (найбільш ураженої нижньої кінцівки за балами за модифікованою шкалою Ешворта порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,001$  та  $p = 0,003$  відповідно), покращення загального стану пацієнта за глобальною оцінкою лікаря ( $p < 0,0001$ ) та підвищення ступеню досягнення індивідуальних цілей пацієнтом за шкалою досягнення мети ( $p = 0,003$  та  $p < 0,001$  відповідно); результати оцінки через 12 тижнів після ін'єкції також демонструють клінічні переваги аботулотоксину типу А в обох дозуваннях (15 ОД/кг та 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку) зі статистично значущою різницею порівняно з плацебо, а саме зниження м'язового тону порівняно з початковим рівнем за MAS ( $p < 0,001$  та  $p = 0,04$  відповідно) та покращення загального стану пацієнта за балами PGA ( $p = 0,001$  та  $p = 0,02$  відповідно).

- за результатами оцінки профілю безпеки (за даними дослідження NCT01249417 (Delgado et al., 2016) встановлено, що ботулінічний токсин типу А має порівнюваний профіль безпеки з плацебо; загалом частота побічних реакцій, що виникли під час лікування була низькою в усіх трьох групах; лише про 2 побічні реакції пов'язані з лікуванням (лихоманка та локальна м'язова слабкість) повідомили  $>2\%$  пацієнтів у будь-якій групі лікування;

- за результатами порівняльної клінічної ефективності та безпеки ботулінічного токсину типу А з ТН ДИСПОРТ та ботулінічного токсину типу А з ТН БОТОКС за даними систематичного літературного огляду з мета-аналізом Guyot et al., 2019, недостатньо високоякісних доказових даних щодо підтвердження наявності або відсутності клінічних переваг аботулотоксину А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з онаботулотоксином А (ТН БОТОКС);

- якість доказових даних (Delgado et al., 2016 – висока методологічна якість, Guyot et al., 2019 – низька методологічна якість);

- результати аналізу ефективності витрат заявника свідчать про те, що витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) є неефективними (понад 5 ВВП на душу населення). Порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є домінуючою технологією (більш ефективна і менш витратна технологія), окрім витрат у сценарії лікування диплегії і застосування флакону, що містить 500 ОД ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ), за якого витрати на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) є неефективними. Проте оскільки в основу аналізу ефективності витрат лягли клінічні дані з низьким рівнем якості, довгострокові результати при повторних введеннях ботулінічних токсинів типу А відсутні та в аналізі використовується річний часовий горизонт необхідно враховувати, що існує невизначеність щодо результатів фармакоеконімічного аналізу;

- аналіз впливу на показники бюджету заявника показав, що при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) додатковий вплив на бюджет коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 300 ОД та від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 500 ОД; порівняно з ботулінічним токсином типу А (ТН БОТОКС) – можливе заощадження коштів, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 300 ОД та від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при застосуванні флакону ТН ДИСПОРТ 500 ОД. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в

Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А (ТН ДИСПОРТ) вплив на бюджет щодо витрат на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 300 ОД) буде середнім протягом перших двох років (38 – 100 млн грн) та великим протягом третього-п'ятого років (понад 100 млн грн); вплив на бюджет щодо витрат на ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ 500 ОД) – середнім протягом першого року (38 – 100 млн грн) та великим протягом другого-п'ятого років (понад 100 млн грн), а також у четвертому та п'ятому році перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [ ] та [ ] рази. Проте варто зазначити, що оскільки розрахована заявником потреба у лікарському засобі може бути завищеною, що впливає на завищення витрат, результати аналізу впливу на показники бюджету слід інтерпретувати з обережністю;

- епідеміологічні показники щодо захворювання (клінічними фахівцями ГО “Асоціація дитячих неврологів України” було зазначено, що епідеміологічні дослідження стосовно поширеності ДЦП в Україні на сьогодні не проводились, але враховуючи міжнародні дані поширеність становить 2-3 на 1000 новонароджених, а серед глибоко недоношених дітей сягає 40-1000 на 1000);

- орієнтовна кількість пацієнтів (прогнозована кількість дітей від двох років з фокальною спастичністю динамічної еквінусної деформації стопи внаслідок церебрального паралічу) за даними досє становить 8 035 пацієнтів у 2023 році. Однак, враховуючи індивідуальний підхід до кожного пацієнта з ДЦП, розрахована заявником потреба може бути завищена. В той же час, ботулінічний токсин типу А включений до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022, відповідно заклади охорони здоров'я та департаменти охорони здоров'я щорічно подають потребу у даному лікарському засобі з огляду на кількість пацієнтів, які проходять лікування;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що до пріоритетних напрямів відносяться якісні та доступні медичні послуги вагітним, роділлям, породіллям, новонародженим та дітям до 5 років, здійснення розширеного неонатального скринінгу, заходів раннього втручання, а також послуги з реабілітації в сфері охорони здоров'я), крім того постановою Кабінету Міністрів України від 7.03.2022 р. № 216 затверджено перелік 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, зокрема за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч”;

- відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України за міжнародною непатентованою назвою botulinum toxin окрім заявленого ЛЗ також зареєстровано лікарський засіб, що має відповідне показанням для медичного застосування, та реалізуються на ринку України – торговельна назва БОТОКС. Інструкції для медичного застосування кожного з ботулінічних токсинів типу А (ТН ДИСПОРТ та ТН БОТОКС) в Україні містять інформацію щодо рекомендованих доз та груп м'язів для проведення ботулінотерапії, що є специфічними для кожної торговельної назви.

Застосування ботулінічного токсину типу А при симптоматичному лікуванні фокальної спастичності динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від двох років з церебральним паралічем є індивідуальним та має бути адаптовано для конкретної особи з урахуванням розміру, кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності, наявності місцевої м'язової слабкості, реакції пацієнта на попереднє лікування та/або побічних реакцій при застосуванні ботулінічних токсинів в анамнезі. Даний метод лікування має застосовуватись в

комплексі з іншими методами фізіотерапії. Ін'єкційне введення ботулінічного токсину типу А потребує залучення кваліфікованих та спеціально навчених фахівців. Метою введення ботулінічного токсину типу А є досягнення покращення якості життя та можливості самостійного обслуговування, зменшення інвалідизації пацієнтів дитячого віку з дитячим церебральним паралічем зі спастичністю нижніх кінцівок.

Враховуючи вищевикладене, рекомендовано продовжити забезпечення пацієнтів віком від 2 років із фокальною спастичністю динамічної еквінусної деформації стопи при церебральному паралічі ботулінічним токсином типу А 500 ОД та 300 ОД через закупівлі закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, згідно з Національним переліком та ботулінічним токсином типу А 300 ОД згідно з переліком лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закуповуватимуться для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022. Питання щодо доцільності включення ботулінічного токсину типу А 500 ОД до переліку лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закуповуватимуться для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч” рекомендовано розглянути на основі аналізу зібраної потреби у лікарському засобі, а саме на основі даних щодо кількості пацієнтів, яким є доцільним застосування флакону, що містить 500 ОД ботулінічного токсину типу А.

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

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