



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: 15.03.2023.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 15.03.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

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):**

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

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

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

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

**5) форма випуску:**

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

**6) 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 дорослих**

**Верхні кінцівки**

Дозування

Дозування впродовж початкового та подальших сеансів лікування має бути адаптовано для конкретного пацієнта 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 Диспорту® в анамнезі. Під час клінічних досліджень дози 500 ОД і 1000 ОД були розподілені поміж обраними м'язами в ході окремого сеансу лікування, як показано у таблиці 1. Загалом у кожне окреме місце ін'єкції слід вводити не більш ніж 1 мл лікарського засобу (далі – ЛЗ). Загальна доза не повинна перевищувати 1000 ОД в ході окремого сеансу лікування.

Таблиця 1. Розподіл доз між м'язами в ході окремого сеансу лікування

М'язи, в які здійснюється ін'єкція	Рекомендована доза Диспорту®
<i>Flexor carpi radialis (FCR)</i> <i>Flexor carpi ulnaris (FCU)</i>	100–200 ОД 100–200 ОД
<i>Flexor digitorum profundus (FDP)</i> <i>Flexor digitorum superficialis (FDS)</i> <i>Flexor Pollicis Longus</i> <i>Adductor Pollicis</i>	100–200 ОД 100–200 ОД 100–200 ОД 25–50 ОД
<i>Brachialis</i> <i>Brachioradialis</i> <i>Biceps brachii (BB)</i> <i>Pronator Teres</i>	200–400 ОД 100–200 ОД 200–400 ОД 100–200 ОД
<i>Triceps Brachii (довга голівка)</i> <i>Pectoralis Major</i> <i>Subscapularis</i> <i>Latissimus Dorsi</i>	150–300 ОД 150–300 ОД 150–300 ОД 150–300 ОД

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

Клінічне покращення може очікуватися через тиждень після ін'єкції та тривати до 20 тижнів. Ін'єкції можна повторювати приблизно 1 раз на 12–16 тижнів, або за потреби для підтримання ефекту, але не частіше, ніж 1 раз на 12 тижнів. Ступінь і картина м'язової спастичності на момент повторної ін'єкції можуть потребувати зміни дози Диспорту® та м'язів, у які здійснюється ін'єкція.

**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®, 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  $Ca^{2+}$ -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  $Ca^{2+}$ -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 M03A X01.

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

Диспорт® призначений для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих.

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

Диспорт® 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® призначений для симптоматичного лікування у дорослих:

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

Диспорт® призначений для тимчасового покращення помірної або вираженої форми:

- глабеллярних зморшок (вертикальних зморшок між бровами) при максимальному наспушенні 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 ХХ. Міорелаксанти (периферійної дії) та інгібітори холіноестерази. Однак заявлений 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

КМУ № 1300 пункт 4 підпункт 3, в якому зазначено, що до 1 січня 2023 р.: 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".

Фокальна спастичність виникає після перенесеного інсульту чи черепно-мозкових травм (далі – ЧМТ). Серед переліків 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 присутній напрям "Лікарські засоби та медичні вироби для закладів охорони здоров'я для забезпечення лікування хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями". Таким чином, пропонується розглянути можливість включення ботулінічного токсину типу А 500 ОД для лікування фокальної спастичності у дорослих після перенесеного інсульту чи ЧМТ у перелік центральних закупівель за напрямом "Лікарські засоби та медичні вироби для закладів охорони здоров'я для забезпечення лікування хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями" та можливість залишити ботулінічний токсин типу А 500 ОД та 300 ОД у Національному переліку (або Позитивному переліку лікарських засобів).

*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 послуги з реабілітації в сфері охорони здоров'я, а також першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань, зокрема, артеріальної гіпертензії, гострого інфаркту міокарда та церебро-васкулярних захворювань, зокрема гострого мозкового інсульту.*

*Показанням до медичного застосування ЛЗ, що оцінюється, є симптоматичне лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих пацієнтів після перенесеного інсульту чи ЧМТ.*

### **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)**

У більшості хворих, які мають центральні парези кінцівок після перенесеного церебрального інсульту або ЧМТ, виявляється спастичність. У багатьох випадках спастичність погіршує рухові функції, тому що розлад руху викликано не тільки слабкістю м'язів, але й їх підвищеним тонусом. Крім того, спастичність сприяє розвитку контрактури і деформації кінцівки, ускладнює догляд за знерухомленими хворими і іноді супроводжується хворобливими м'язовими спазмами. У випадках, коли є локальна спастичність, що викликає погіршення рухових функцій, рекомендовано введення ботулінічного токсину типу А. Як зазначено у досьє метою введення ботулінічного токсину типу А є досягнення покращення якості життя та можливості самостійного обслуговування, зменшення інвалідизації дорослих пацієнтів зі спастичністю верхніх кінцівок після перенесеного інсульту чи ЧМТ.

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ у досьє представлено розрахунки з урахуванням проведеного регресійного аналізу даних про загальну кількість випадків інсультів та випадків ЧМТ в Україні. Для теоретичного розрахунку кількості хворих та аналізу обсягів продажу в Україні були використані наступні вхідні дані:

- кількості випадків інсульту станом на 2020 рік – **125 000 осіб** (інформація прес-центру Українського кризового медіа-центру, обговорення прес-конференції на тему «Надання допомоги при інсульті за Програмою медичних гарантій: виклики та досягнення»<sup>2</sup>);

- смертність від інсульту за 2020 рік – **19,8%** (інформація прес-центру Українського кризового медіа-центру, обговорення прес-конференції на тему «Надання допомоги при інсульті за Програмою медичних гарантій: виклики та досягнення»<sup>2</sup>);

- відсоток пацієнтів, у яких розвинулась спастичність після перенесеного інсульту – **33%** (за даними Національної настанови Королівського коледжу лікарів<sup>3</sup>);

- відсоток пацієнтів зі спастичність після перенесеного інсульту, які потребують ботулінотерапії – **33%** (припущення, яке ґрунтується на даних Національної настанови Королівського коледжу лікарів);

- кількість випадків ЧМТ, прогноз на 2023 рік за даними регресійного аналізу – **18 960 осіб** (за основу взято статистичні дані звіту Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України за 2016-2020 роки<sup>4</sup>);

- відсоток пацієнтів, що вижили після ЧМТ, прогноз на 2023 рік за даними регресійного аналізу – **94,4%** (за основу взято статистичні дані звіту Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України за 2016-2020 роки);

- відсоток пацієнтів, у яких може розвинути спастичність після ЧМТ – **75%** (за даними Національної настанови Королівського коледжу лікарів);

- відсоток пацієнтів зі спастичністю після ЧМТ, які потребують ботулінотерапії – **33%** (за даними Національної настанови Королівського коледжу лікарів);

- відсоток пацієнтів, які мають спастичність саме верхніх кінцівок – **83,3%** (за даними проспективного когортного дослідження Urban P., et al. 2010<sup>5</sup>).

У таблиці 2 вказана очікувана потреба на 5 наступних років, приріст – 0,96, який враховує захворюваність та смертність.

Таблиця 2. Прогнозована кількість пацієнтів зі спастичністю верхніх кінцівок 2023-2027 рр.

Роки	Прогнозована кількість пацієнтів зі спастичністю верхніх кінцівок
2023 р.	12 783
2024 р.	12 286
2025 р.	11 793
2026 р.	11 303
2027 р.	10 817

Уповноваженим органом з державної ОМТ (далі – уповноважений орган) було проведено верифікаційний пошук статистичних даних щодо кількості випадків інсульту. За результатами пошуку встановлено, що станом на 2017 рік за даними Центру медичної статистики МОЗ України всього було зареєстровано 96 978 випадків захворювання на інсульти (усі форми) серед дорослого населення України (18 років і старше). Статистичні показники за наступні роки відсутні. За даними опублікованими у 2020 році Центром громадського здоров'я щороку реєструється 100 000 - 110 000 інсультів (понад третина з них – у людей працездатного віку)<sup>6</sup>, 30-40% хворих на інсульт помирають упродовж перших

<sup>2</sup> <https://uacrisis.org/uk/za-9-misyatsiv-2020-roku-za-medychnu-dopomogu-pry-insulti-likarni-otrymaly-1-mlrd-360-tys-grn>

<sup>3</sup> <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>

<sup>4</sup> [https://neuro.kiev.ua/wp-content/uploads/Zvit\\_za\\_2020\\_for\\_web.pdf](https://neuro.kiev.ua/wp-content/uploads/Zvit_za_2020_for_web.pdf)

<sup>5</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705930/>

<sup>6</sup> <https://phc.org.ua/news/29-zhovtnya-vseshitniy-den-borotbi-z-insultom>

30 днів і до 50% – протягом року від початку захворювання; 20-40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності) і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя.

Оскільки інших офіційних статистичних даних щодо кількості випадків інсульту та смертності від інсульту знайдено не було, дані надані учасниками прес-конференції «Надання допомоги при інсульті за Програмою медичних гарантій: виклики та досягнення»<sup>7</sup>, на які посилається заявник при представленні потреби для системи охорони здоров'я, уповноваженим органом можуть бути врахованими.

Уповноваженим органом були надіслані листи із запитами до закладів охорони здоров'я щодо частоти, з якою зустрічається фокальна спастичність верхніх кінцівок після перенесеного інсульту та ЧМТ та кількості дорослих пацієнтів в Україні з фокальною спастичністю верхніх кінцівок після перенесеного інсульту та ЧМТ, які потребують симптоматичного лікування. Клінічні фахівці зазначають, що основною причиною фокальної спастичності верхніх кінцівок є перенесені ЧМТ та інсульт. Епідеміологічні дослідження щодо частоти розвитку фокальної спастичності верхніх кінцівок після перенесеного інсульту або ЧМТ в Україні не проведені. Однак за даними зарубіжної літератури показано, що після інсульту симптоматична спастичність виникає у біля однієї третини хворих (Watkins, Leathley et al., 2002; van Kuijk, Hendricks et al., 2007). За даними Verplancke, Snape et al., 2005 спастичність, що потребує специфічного лікування, розвивається у біля 75% хворих, які стали інвалідами внаслідок важкої ЧМТ. Зазначені дані, відповідають відсотковим відношенням, що були використані заявником при розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ.

Уповноважений орган зауважує, що при представленні потреби для системи охорони здоров'я у ЛЗ враховано лише кількість нововиявлених пацієнтів, які перенесли інсульт або ЧМТ та потребуватимуть застосування заявленого ЛЗ. Однак необхідно зауважити, що потреба у заявленому ЛЗ потенційно може бути більшою, оскільки певна кількість пацієнтів зі спастичністю верхньої кінцівки після перенесеного інсульту або ЧМТ потребуватимуть лікування і в подальші роки.

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:

**Популяція (P, population)** – дорослі пацієнти з фокальною спастичністю верхніх кінцівок внаслідок інсульту або ЧМТ.

**Втручання (I, intervention)** – клостридії ботулінічного типу А токсин-гемаглютинін комплекс (Диспорт®) 500 ОД.

**Компаратор (C, comparator)** – клінічна частина – плацебо; економічна частина – плацебо та Ботокс 100 ОД, Ксеомін 100 ОД.

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – модифікована шкала Ешворта (MAS), глобальна оцінка лікаря (PGA), шкала оцінки непрацездатності (DAS), модифікована шкала Френчай (MFS).

У досьє заявник компаратором обрав плацебо та торговельні назви (далі - ТН) Ботокс 100 ОД, Ксеомін 100 ОД міжнародного непатентованого найменування ботулінічний токсин.

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

- перелік гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету – не входить жоден з препаратів для лікування спастичності у дорослих. А у пакет медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення (ПМГ) медична реабілітація входить лише плата за медичні послуги. Тому з позиції заявника включення ботулінічного токсину типу А до переліку для центральних закупівель є

<sup>7</sup> <https://uacrisis.org/uk/za-9-misyatsiv-2020-roku-za-medychnu-dopomogu-pry-insulti-likarni-otrymaly-1-mlrd-360-tys-grn>

на сьогоднішній день єдиною можливістю для пацієнтів отримати ефективно та якісне лікування спастичності;

- стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови – включено препарати – ботулінічний токсин типу А;

- дані електронної системи охорони здоров'я (e-liku) - присутній Диспорт та Ботокс, відсутній Ксеомін;

- маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів (інших медичних технологій) – за даними системи Фармексплорер лідером ринку у 2021 році був Ксеомін (190 флаконів), а у 2020 році – Ботокс (3608 флаконів);

- у базовому клінічному дослідженні Ксеоміну мінімальні і максимальні сумарні дози становили 170 одиниць і 400 одиниць на один цикл лікування відповідно, тому для подальших розрахунків заявником було обрано Ксеомін 100 ОД;

- оптові пропозиції – присутні Диспорт, Ботокс, Ксеомін.

Таким чином, заявником було обрано компаратором плацебо для аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності та ботулінічний токсин за ТН БОТОКС та КСЕОМІН для додаткового аналізу економічної доцільності.

*Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз того, чи можна вважати плацебо прийнятним компаратором у даному випадку. Ботулінічний токсин типу А є основним фармакологічним засобом для терапії спастичності верхніх кінцівок та є першою лінією фармакотерапії при фокальній та мультифокальній спастичності після інсульту, що, на додачу до мультидисциплінарного підходу, має бути частиною реабілітаційної програми для сприяння оптимальному клінічному ефекту. Забезпечення доступності ефективного та безпечного засобу терапії спастичності за програмою медичних гарантій є оптимальною стратегією та має бути реалізовано в межах усієї країни<sup>8</sup>.*

*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 Національної служби здоров'я України у 2022 році забезпечення за державний коштом медикаментозного лікування не було передбачено. Однак у 2023 році за Програмою медичних гарантій 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>9</sup>.*

*За даними аналітичної системи дослідження ринку “PharmXplorer” у 2022 році у госпітальному сегменті ринку було спожито всього 118 флаконів ботулінічного токсину типу А (78 флаконів ботулінічного токсину типу А за ТН БОТОКС 100 ОД, 28 флаконів ТН ДИСПОРТ 500 ОД, 6 флаконів ТН КСЕОМІН 50 ОД та 6 флаконів ТН КСЕОМІН 100 ОД), а за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro у 2022 році ботулінічний токсин типу А було закуплено у рамках трьох тендерів, один з яких не може розглядатися у рамках даної державної ОМТ, оскільки замовником є державне підприємство “Медичні закупівлі України” (закупівля за напрямом “Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч” відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 № 216), а в рамках двох інших тендерів було закуплено всього 113 флаконів (14 флаконів ТН КСЕОМІН 100 ОД, 46 флаконів КСЕОМІН 50 ОД та 53 флакони ДИСПОРТ 500 ОД). Враховуючи те, що відповідно до інструкцій для медичного застосування ТН БОТОКС та КСЕОМІН показані не лише для лікування спастичності верхніх кінцівок, результати не можуть бути репрезентативними для визначеної у досьє популяції.*

<sup>8</sup> <https://health-ua.com/article/67508-spastichnst-pslya-nsultu-tabotulnoterapyia-chidopomozhe-programa-medichnih-g>

<sup>9</sup> <https://nszu.gov.ua/>

Відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України<sup>10</sup> ЛЗ з ТН БОТОКС, КСЕОМІН та ДИСПОРТ зареєстровані під однією міжнародною непатентованою назвою (*botulinum toxin*) та мають один код АТХ (М03АХ01).

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

Представлення додаткового фармакоекономічного аналізу методом мінімізація витрат заявленого ЛЗ порівняно з ТН КСЕОМІН та ТН БОТОКС уповноважений орган вважає прийнятним, оскільки у зв'язку із відсутністю порівняльних випробувань недостатньо доказів того, що будь-який із ботулінічних токсинів є кращим за інші (Американська академія неврології, 2016<sup>11</sup>).

**Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ботулінічного токсину типу А (абоботулотоксин А, аβοВоNTA, ТН ДИСПОРТ) та плацебо** представлена у досьє за результатами рандомізованого багатоцентрового подвійно сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази III NCT01313299 (*Gracies J.M., et al., 2015*<sup>12</sup>). Дане дослідження включало 243 пацієнта зі спастичністю верхніх кінцівок, які не менш ніж 6 місяців тому перенесли інсульт (90%) або травматичне ушкодження головного мозку (10%). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 по 81 учаснику у кожній з трьох груп лікування: аβοВоNTA 500 ОД, аβοВоNTA 1000 ОД та плацебо. 79 пацієнтів у групі плацебо, 79 – у групі аβοВоNTA 1000 ОД та 80 – у групі аβοВоNTA 500 ОД отримали **одну ін'єкцію** досліджуваного препарату або відповідно плацебо та мали результат оцінки спастичності за модифікованою шкалою Ешворта (Modified Ashworth Scale, MAS) у первинній цільовій групі м'язів (далі – ПЦГМ) на початковому етапі дослідження та через 4 тижні після лікування, і склали ІТТ-популяцію. До ПЦГМ належали зовнішні згиначі пальців (56%), а також згиначі ліктя (28%) і зап'ястку (16%).

Дослідження включало єдиний цикл лікування з наступними візитами на 1, 4 та 12 тижнях. **Первинною кінцевою точкою** ефективності була зміна м'язового тону за MAS у ПЦГМ між початковим значенням та на 4-му тижні. **Вторинні кінцеві точки** включали глобальну оцінку лікаря (Physician Global Assessment, PGA) на 4-му тижні та зміну за шкалою оцінки непрацездатності (Disability Assessment Scale, DAS) між початковим значенням та на 4-му тижні.

У досьє представлено результати за вторинною кінцевою точкою **PGA**. На 4 тижні лікування аβοВоNTA 500 ОД було значно ефективнішим ніж плацебо (0,6, 95% СІ, від 0,3 до 1,0;  $p = 0,0003$ ) та аβοВоNTA 1000 ОД було значно ефективнішим порівняно з плацебо (1,1, 95% СІ, від 0,8 до 1,4;  $p < 0,001$ ) за показником PGA. Різниця між середнім показником PGA для пацієнтів, що отримували лікування препаратом Диспорт у дозі 1000 ОД та плацебо на тижні 12 також була значущою ( $p = 0,001$ ).

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 *Gracies J.M., et al., 2015*, що присвячена подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженню, яке мало на меті оцінити безпеку та ефективність **одноразової** внутрішньом'язової ін'єкції аβοВоNTA в спастичні м'язи верхніх кінцівок у дорослих із геміпарезом після перенесеного інсульту або ЧМТ. Дослідження було проведено в 34 центрах у дев'яти країнах: Бельгії, Чехії, Франції, Угорщині, Італії, Польщі, Росії, Словаччині та США; розпочато 4 серпня 2011 року та завершено 4 вересня 2013 року.

**Критеріями включення** до даного дослідження були вік пацієнтів від 18 до 80 років; наявність геміпарезу протягом принаймні 6 місяців після інсульту чи ЧМТ; оцінка спастичності за MAS у ПЦГМ щонайменше 2 бали для пацієнтів, які попередньо не отримували ін'єкцій ботулотоксину А в кінцівку з парезом або принаймні 3 бали для пацієнтів,

<sup>10</sup> <http://www.drlez.com.ua/>

<sup>11</sup> <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/735>

<sup>12</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318836/>



які мали досвід застосування ботулотоксину А в кінцівку з парезом; оцінка за DAS принаймні 2 за основною метою лікування (одне з чотирьох пунктів – одягання, гігієна, положення кінцівок та біль); кут спастичності 10° у ПЦГМ і середній бал за модифікованою шкалою Френчай (Modified Frenchay Scale, MFS) від 1 до 8.

**Критеріями виключення** були великі обмеження пасивного діапазону рухів у паретичній кінцівці; фізіотерапія, розпочата менш ніж за 4 тижні до очікуваного зарахування; лікування ботулотоксином А будь-якого типу протягом попередніх 4 місяців; очікуване лікування нижньої кінцівки ботулотоксином А під час дослідження; попереднє оперативне втручання або введення спирту чи фенолу в досліджувану кінцівку; будь-який медичний розлад, що підвищує ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних з ботулотоксином А; значне неврологічне порушення (крім геміпарезу), яке може негативно вплинути на функціональні показники.

Протягом дослідження реєстрували наявність або відсутність супутньої фізіотерапії; якщо пацієнти отримували фізіотерапію до включення, режим залишався незмінним протягом випробування. Прийом супутніх лікарських засобів повинні були підтримуватися/прийматися в стабільній дозі протягом дослідження.

Для кожного пацієнта було обрано найбільш гіпертонусну групу м'язів (групу з найвищим показником MAS) серед згиначів ліктя, зап'ястя та пальців як ПЦГМ для отримання фіксованого, заздалегідь визначеного об'єму або ботулотоксину типу А або плацебо. Дослідник обирав для ін'єкції принаймні два додаткові м'язи верхньої кінцівки серед згиначів ліктя, зап'ястя або пальців або розгиначів плеча.

Пацієнти були випадковим чином розподілені у співвідношенні **1:1:1** для отримання **aboBoNTA** (Dysport, Ipsen Biopharm, Wrexham, Великобританія) **500 ОД**, **aboBoNTA 1000 ОД** або **плацебо** в обрані спастичні м'язи верхніх кінцівок.

Після введення ін'єкції візити для оцінки були обов'язковими на 1, 4 та 12 тижнях та необов'язковими на 16, 20 та 24 тижнях для пацієнтів, яким не потрібна повторна ін'єкція на 12 тижні. Необхідність повторної ін'єкції була визначена на основі підвищення балу MAS до початкового рівня. Якщо під час будь-якого візиту, починаючи з 12-го тижня, було виявлено потребу в повторній ін'єкції, пацієнтам пропонували вийти з випробування та перейти до іншого відкритого випробування (ClinicalTrials.gov, номер NCT01313312, Gracias J.M., et al., 2018). Якщо потреби в повторній ін'єкції не було виявлено, за пацієнтами продовжували спостереження з контрольним оглядом через 4 тижні.

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

Таблиця 3. Вхідні характеристики ІТТ-популяції

Характеристика	Плацебо, n=79	AboBoNTA 500 ОД, n=80	AboBoNTA 1000 ОД, n=79
Вік, р. (SD*)	52,7 (13,9)	52,8 (12,9)	52,8 (13,7)
Причина спастичності:			
- інсульт	70 (89%)	72 (90%)	73 (92%)
- ЧМТ	9 (11%)	8 (10%)	6 (8%)
Час з моменту події (роки):			
- інсульт	4,9 (0,6-20,9)	5,4 (0,7-16,8)	5,0 (0,7-21,1)
- ЧМТ	8,4 (1-26)	12,1 (5-22)	10,8 (2-34)
Наївні пацієнти**	37 (47%)	35 (44%)	36 (46%)
Супутня фізіотерапія	35 (44%)	38 (48%)	38 (48%)

ПЦГМ			
- згиначі ліктя	23 (29%)	25 (31%)	19 (24%)
- згиначі зап'ястя	15 (19%)	11 (14%)	12 (15%)
- згиначі пальців	41 (52%)	44 (55%)	48 (61%)

\*SD – стандартне відхилення (standard deviation);

\*\*попереднє лікування, визначене як використання ботулотоксину А в ураженій кінцівці більше ніж за 4 місяці до початку дослідження.

**Первинною кінцевою точкою ефективності** була зміна м'язового тону у ПЦГМ через 4 тижні після ін'єкції порівняно з початковим рівнем, виміряним за допомогою MAS. **Вторинні кінцеві точки** ефективності включали PGA через 4 тижні після ін'єкції (від -4 "помітно гірше" до 4 "помітно краще") та зміну за DAS за основною метою лікування (одягання, гігієна, положення кінцівок та біль) через 4 тижні після ін'єкції порівняно з початковим рівнем (від 0 "немає інвалідності" до 3 "тяжка інвалідність"). **Третинні кінцеві точки** аналізували на 1-му тижні (за винятком PGA), 4-му тижні (кінцеві точки ще не оцінювали як вторинні) і 12-му тижні, а їх результати також реєстрували під час додаткових візитів після 12-го тижня. Вони включали зниження балу за MAS на 1 або більше; середній бал PGA; зміну загальної оцінки за модифікованою шкалою Френчай (MFS) порівняно з вихідним рівнем; середню зміну від вихідного рівня в основній цілі лікування за DAS; зниження оцінки за DAS на 1 бал або більше за основною метою лікування та окремо за кожним параметром; спастичність розгиначів плеча, ліктя, зап'ястка та зовнішніх згиначів пальців оцінювали за шкалою Тардье; легкість накладення шини; підпоказники короткого опитування щодо здоров'я з 36 пунктів (SF-36) та EuroQoL (EQ-5D).

За результатами оцінки первинної кінцевої точки середні значення **зміни м'язового тону у ПЦГМ за балами MAS через 4 тижні** після ін'єкції порівняно з початковим рівнем були значущими як у групі абоВоNTA 500 ОД порівняно з плацебо -1,2 (SD 1,0);  $p < 0,0001$  (розрахункові дані за методом найменших квадратів: -0,9, 95% CI від -1,2 до -0,6) так і в групі абоВоNTA 1000 ОД порівняно з плацебо -1,4 (SD 1,1);  $p < 0,0001$  (розрахункові дані за методом найменших квадратів: -1,1, 95% CI від -1,4 до -0,8).

- **середня різниця в балах за PGA через 4 тижні** після ін'єкції була значущою як між групою абоВоNTA 500 ОД та плацебо,  $p = 0,0003$  (розрахункові дані за методом найменших квадратів: 0,6, 95% CI від 0,3 до 1,0), так і між групою абоВоNTA 1000 ОД та плацебо,  $p < 0,0001$  (розрахункові дані за методом найменших квадратів: 1,1, 95% CI від 0,8 до 1,4).

- **середні зміни в балах за DAS за основною метою лікування** (одягання, гігієна, положення кінцівок та біль) **через 4 тижні** після ін'єкції порівняно з початковим рівнем не були значущими порівняно з плацебо як у групі абоВоNTA 500 ОД -0,7 (SD 0,8);  $p = 0,2560$  (розрахункові дані за методом найменших квадратів: -0,1, 95% CI від -0,4 до 0,1) так і в групі абоВоNTA 1000 ОД -0,7 (SD 0,7);  $p = 0,0772$  (розрахункові дані за методом найменших квадратів: -0,2, 95% CI від -0,4 до 0).

Враховуючи, що заявником також було визначено у PICO як основну кінцеву точку оцінку за модифікованою шкалою Френчай (MFS), однак у клінічному розділі досьє не представлено результат за цією клінічною точкою, уповноважений орган проаналізував та наводить у висновку дані з публікації Gracies J.M., et al., 2015. У дослідженні NCT01313299 **різниця за шкалою MFS через 4 тижні порівняно з вихідним рівнем є третинною кінцевою точкою**. Шкала Френчай оцінює функцію верхньої кінцівки при геміпарезі на основі замаскованого відеоогляду десяти повсякденних завдань, оцінених за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою. Не було встановлено суттєвих відмінностей між трьома групами щодо різниці балів за шкалою MFS через 4 тижні порівняно з вихідним рівнем (абоботулотоксину А 500 ОД порівняно з плацебо,  $p = 0,3133$ ; абоботулотоксину А 500 ОД порівняно з плацебо,  $p = 0,5406$ ).

У публікації наведений аналіз первинної кінцевої точки, зміни м'язового тону у ПЦГМ за балами MAS через 4 тижні після ін'єкції порівняно з початковим рівнем, у підгрупах пацієнтів за статтю, віком, причиною виникнення спастичності (ЧМТ або інсульт) та попереднім досвідом лікування ботулінічним токсином типу А. За оцінкою уповноваженого органу результати у зазначених підгрупах були статистично значущими на користь як у групі аβοВоNTA 500 ОД, так і в групі аβοВоNTA 1000 ОД порівняно з плацебо. Крім того, як зазначено у публікації, додатковий аналіз також показав, що супутня фізіотерапія не мала впливу на результати за оцінкою зміни м'язового тону у ПЦГМ за балами MAS та за балами за PGA (дані у публікації не рапортовані).

Результати через 12 тижнів (третинні кінцеві точки) після ін'єкції представлено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати через 12 тижнів після ін'єкції

Кінцева точка	Плацебо, n = 79	абоВоNTA 500 ОД, n = 80	абоВоNTA 1000 ОД, n = 79
Бали за MAS (ПЦГМ) середня різниця від початкового рівня (SD*)	-0,1 (0,7)	-0,6 (0,8) p** = 0,0001	-0,7 (0,9) p*** < 0,0001
PGA середнє значення (SD)	0,5 (0,8)	0,5 (1,2) p** = 0,5370	0,9 (1,0) p** = 0,0011
Бали за DAS середня різниця від початкового рівня (SD)	-0,4 (0,7)	-0,5 (0,7) p** = 0,1041	0,6 (0,6) p** = 0,0030

\*SD (standard deviation) - стандартне відхилення;

\*\*p-значення зміни від початкового рівня для груп аβοВоNTA 500 ОД та 1000 ОД порівняно зі зміною від початкового рівня для групи плацебо.

Середня різниця балу порівняно з початковим рівнем за MAS за оцінкою м'язового тону у ПЦГМ було більшим при застосуванні аβοВоNTA в обох дозуваннях порівняно з плацебо через 12 тижнів після ін'єкції. Середній бал за PGA та середні зміни в балах за DAS за основною метою лікування через 12 тижнів після ін'єкції були значущими порівняно з плацебо в групі аβοВоNTA 1000 ОД, але не в групі аβοВоNTA 500 ОД.

Оцінка методологічної якості публікації Gracies J.M., et al., 2015 була проведена у відповідності до вимог Настанови з ОМТ та визначена заявником як висока. Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Gracies J.M., et al., 2015 за листом оцінки дос'є щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи<sup>13</sup>. У даному дослідженні, що представлено у публікації Gracies J.M., et al., 2015, 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. 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 оцінкою ризику похибки та стандартним відхиленням для фактичних даних та довірчими інтервалами для розрахункових даних за методом найменших квадратів. Статистична оцінка профілю безпеки відсутня, результати

<sup>13</sup><https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-oczinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-oczinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=uaa>

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 одноразовій внутрішньом'язовому введенні аботулотоксину типу А через 4 тижні після ін'єкції статистично значуща різниця порівняно з плацебо була встановлена для обох дозувань (500 ОД та 1000 ОД) за оцінкою зміни м'язового тону у первинній цільовій групі м'язів за балами за модифікованою шкалою Ешворта порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,0001$ ), середньої різниці в балах за глобальною оцінкою лікаря ( $p = 0,0003$  та  $p < 0,0001$  відповідно); не було виявлено статистично значущої різниці через 4 тижні після ін'єкції порівняно з плацебо для обох дозувань (500 ОД та 1000 ОД) за оцінкою середніх змін в балах за шкалою оцінки непрацездатності за основною метою лікування ( $p = 0,2560$  та  $p = 0,0772$  відповідно) та за оцінкою різниці балів за модифікованою шкалою Френчай порівняно з вихідним рівнем ( $p = 0,3133$  та  $p = 0,5406$  відповідно). Результати оцінки через 12 тижнів після ін'єкції демонструють статистично значущу різницю на користь аботулотоксину А в обох дозуваннях (500 ОД та 1000 ОД) порівняно з плацебо за зміною м'язового тону у первинній цільовій групі м'язів за балами за модифікованою шкалою Ешворта порівняно з початковим рівнем ( $p = 0,0001$  та  $p < 0,0001$  відповідно), середній бал за глобальною оцінкою лікаря та середні зміни в балах за шкалою оцінки непрацездатності за основною метою лікування були значущими порівняно з плацебо в групі аботулотоксину А 1000 ОД ( $p = 0,0011$  та  $p = 0,0030$  відповідно), але не в групі аботулотоксину А 500 ОД ( $p = 0,5370$  та  $p = 0,1041$  відповідно).

У досьє також представлено багатоцентрове, проспективне, відкрите дослідження NCT01313312 (Gracies J.M., et al., 2018<sup>14</sup>), що є розширенням дослідження NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015). Дане дослідження полягає в оцінці довгострокової безпеки та ефективності застосування аботулотоксину А протягом року при повторних циклах лікування у пацієнтів з геміпарезом зі спастичністю верхніх кінцівок внаслідок інсульту або ЧМТ.

Дослідження NCT01313312 (Gracies J.M., et al., 2018) включало як 227 пацієнтів із рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015), так і 31 нових пацієнтів.

Пацієнти, які потребували лікування в кінці дослідження NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015), отримували до чотирьох циклів лікування препаратом аботулотоксину А (включаючи перший цикл у подвійному сліпому дослідженні NCT01313299). Нові пацієнти, які підлягали лікуванню, отримували до п'яти циклів лікування аботулотоксину А у дозі 500 ОД, 1000 ОД або 1500 ОД (якщо 500 ОД було введено у плече пацієнтам) за цикл. Нові пацієнти, які потребують повторного лікування на 24 тижні циклів лікування 1, 2 або 3, вступають у фазу спостереження, з відвідуванням кожні 4 тижні, доки не буде завершено  $\geq 12$  місяців спостереження, або не буде потрібно повторне лікування аботулотоксину А.

У досьє представлено результати за вторинною кінцевою точкою PGA. **Середній бал PGA**, досягнутий за допомогою аботулотоксину А на 4-му тижні даного дослідження, зберігався до 4-го циклу дослідження Gracies J.M., et al., 2018: для всіх доз середні показники PGA були 1,7 на циклі 1, 1,9 на циклах 2 та 3 та 2,0 на циклі 4.

Результати за іншими, визначеними заявником у PICO, клінічними точками не були представлені у досьє. Не зважаючи на те, що дане дослідження не містить порівняння аботулотоксину А з визначеним у досьє компаратором плацебо, проте при проведенні фармакоеконічного аналізу було враховано результати щодо покращення функціональних можливостей верхніх кінцівок за DAS, уповноважений орган з державної ОМТ додатково проаналізував результати за DAS.

Як зазначено у публікації, через дизайн відкритого дослідження жодних формальних статистичних порівнянь не проводилося, наведено описовий аналіз результатів. Тривалість

<sup>14</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590525/>

повторного лікування абоBoNTA становила  $54,0 \pm 9,9$  тижня для пацієнтів, які перейшли з дослідження NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015), і  $55,8 \pm 11,9$  тижня для нових пацієнтів. Загалом 240 пацієнтів завершили цикл 1, 219 завершили цикл 2, 169 завершили цикл 3, 80 завершили цикл 4 і 11 завершили цикл 5.

За оцінкою DAS відсоток тих пацієнтів, хто відповів на 4-му тижні (зниження на  $\geq 1$  бал порівняно з початковим рівнем) поступово збільшувався за всіма категоріями (одягання, гігієна, положення кінцівок та біль) до 4-го циклу лікування. Збільшення відсотку пацієнтів для всіх доз абоBoNTA спостерігалось з 45,4% до 53,1% для положення кінцівок, від 32,9% до 53,1% для одягання, від 34,9% до 46,9% для гігієни та від 28,3% до 48,1% для болю.

Значна частина пацієнтів не потребувала повторної ін'єкції на 12-му тижні (усі дози). Для пацієнтів, які отримали другий цикл лікування, 35% отримали повторну ін'єкцію на 16-му тижні або пізніше (20% на 16-му тижні, 7,0% на 20-му тижні, 8% на 24-му тижні або пізніше). Для тих, хто отримав третій цикл лікування, 24% отримали повторну ін'єкцію на 16-му тижні або пізніше (19% отримали повторне лікування на 16-му тижні, 3% на 20-му тижні, 2% на 24-му тижні або пізніше).

У досє вибірково представлено дані публікацій Marciniak C. et al., 2017<sup>15</sup> “Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA (Dysport) for the Treatment of Hemiparesis in Adults With Upper Limb Spasticity Previously Treated With Botulinum Toxin: Subanalysis From a Phase 3 Randomized Controlled Trial”; O'Dell M.W. et al., 2017<sup>16</sup> “Dose-Dependent Effects of AbobotulinumtoxinA (Dysport) on Spasticity and Active Movements in Adults With Upper Limb Spasticity: Secondary Analysis of a Phase 3 Study” та Gracies J.M., et al., 2021<sup>17</sup> “When can maximal efficacy occur with repeat botulinum toxin injection in upper limb spastic paresis?”.

У публікації Marciniak C. et al., 2017 представлено post hoc аналіз даних подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження дослідження NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015). Метою цього аналізу було оцінити ефективність і безпеку аботулінічного токсину типу А у дорослих зі спастичністю верхніх кінцівок, які раніше отримували лікування ботулінічним токсином типу А, а також описати дози, що вводили у кожен м'яз цим пацієнтам. Встановлено, що результати ефективності та безпеки застосування аботулінічного токсину типу А у пацієнтів, які раніше отримували лікування ботулінічним токсином типу А відповідають результатам загальної популяції пацієнтів дослідження NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015).

Публікація O'Dell M.W. et al., 2017 присвячена вторинному аналізу дослідження NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015), що мав на меті детально описати покращення активного діапазону руху та зниження спастичності для окремих груп м'язів в залежності від введеної дози та надати інформацію щодо дозування для окремих груп м'язів. Уповноважений орган зазначає, що оцінка дозозалежних ефектів не є досліджуваним питанням в рамках проведення даної державної ОМТ.

У публікації Gracies J.M., et al., 2021 представлено ретроспективний post hoc аналіз підмножини даних двох клінічних досліджень аботулінічного токсину типу А NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015) та NCT01313312 (Gracies J.M., et al., 2018), метою якого було оцінити очікуваний максимальний терапевтичний ефект від повторних ін'єкцій аботулінічного токсину типу А та кількість циклів необхідних для досягнення 90% максимального ефекту лікування за параметрами ефективності у двох точках часу після ін'єкції (через 4 та 12 тижнів). Для визначення максимального ефекту було використано статистичне моделювання. Встановлено, що відповідь на лікування за оцінкою пасивних параметрів та параметрів сприйняття (зниження м'язового тону за MAS, зміна за DAS за основною метою лікування, положення кінцівки та кут захоплення на високій швидкості) досягає майже максимального ефекту через два-три цикли. При оцінці активних параметрів (активний діапазон рухів проти

<sup>15</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625615/>

<sup>16</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634000/>

<sup>17</sup> <https://academic.oup.com/braincomms/article/3/1/fcaa201/5988507>

опору зовнішніх згиначів пальців і активна функція, оцінена за MFS) майже максимальний ефект лікування було досягнуто на один-два цикли пізніше. На відміну від більшості оцінених параметрів ефективності, оцінка активної функції показала більші покращення на 12-му тижні. У даній публікації не представлено результатів порівняльної клінічної ефективності аботулінічного токсину типу А та плацебо.

Додатково в досьє також надано дані **реальної клінічної практики** застосування ботулінотерапії при фокальній спастичності верхніх кінцівок у дорослих.

Проміжний аналіз дослідження ULIS-III<sup>18</sup> з використанням даних 410 пацієнтів, які отримували Диспорт, 158 пацієнтів, які отримували Ботокс, та 72 пацієнтів, які отримували Ксеомін, станом на 5 червня 2018 р., показав, що пацієнти, які отримували Диспорт, мали в середньому значно більший інтервал між ін'єкціями ніж пацієнти, які отримували інші ботулінічні токсини. Середній інтервал між ін'єкціями Диспорту був більше ніж на 30 днів (1 місяць) довшим порівняно з іншими ботулінічними токсинами, що свідчить про більш тривале полегшення симптомів.

За вказаним у досьє посиланням представлено короткий звіт проміжного аналізу дослідження реальної клінічної практики ULIS-III. Даний аналіз оцінює інтервали повторних ін'єкцій ботулінічного токсину в рамках реабілітаційного лікування під час першого циклу дослідження ULIS-III.

**Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ** порівняно з плацебо у досьє представлено за даними публікації Gracies J.M., et al., 2015.

Два (2%) пацієнти у групі плацебо, шість (7%) у групі аβοВоNTA 500 ОД та сім (9 %) у групі аβοВоNTA 1000 ОД мали легкі або помірні побічні ефекти, що пов'язані з лікуванням. Найчастішими побічними ефектами, що виникали під час лікування були назофарингіт (один випадок у групі плацебо, сім – у групі аβοВоNTA 500 ОД, один – у групі аβοВоNTA 1000 ОД) та м'язова слабкість (два випадки у групі плацебо, два – у групі аβοВоNTA 500 ОД та чотири – у групі аβοВоNTA 1000 ОД). Інші пов'язані з лікуванням побічні ефекти включали астенію (один випадок у групі аβοВоNTA 500 ОД) та почервоніння в місці введення (один випадок у групі аβοВоNTA 1000 ОД).

Уповноважений орган додатково зазначає наступні результати аналізу профілю безпеки заявленого ЛЗ порівняно з плацебо за даними публікації Gracies J.M., et al., 2015.

Будь-які серйозні побічні ефекти виникли у трьох (4%) пацієнтів у групі плацебо; у трьох (4%) пацієнтів у групі аβοВоNTA 500 ОД та у трьох (4%) у групі аβοВоNTA 1000 ОД. Двоє пацієнтів померли під час дослідження: один пацієнт у групі плацебо (набряк легень) та один пацієнт у групі аβοВоNTA 500 ОД (серцево-судинний розлад, який попередньо не був визначений). Смерть чи будь-які серйозні побічні ефекти на думку дослідників не були пов'язані із лікуванням.

У досьє також представлено аналіз інструкцій для медичного застосування ЛЗ ботулінічний токсин типу А ТН Диспорт 500 ОД, Ботокс 100 ОД та Ксеомін 100 ОД. 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). Визначено, що ботулінічний токсин типу А (ТН Диспорт 500 ОД, Ботокс 100 ОД та Ксеомін 100 ОД), як правило, добре переносяться пацієнтами. Звичайно небажані ефекти спостерігалися протягом першого тижня після лікування і мали тимчасовий характер.

<sup>18</sup> Turner-Stokes L, Ashford S, Theodoroff K, Brashear A, Maisonobe P, Lysandropoulos A, et al., editors. Time to Retreatment with Botulinum Toxin A in Upper Limb Spasticity Management: Upper Limb International Spasticity (ULIS)-III Study Interim Analysis. Toxins; 2019; Copenhagen, Denmark  
<https://pmrjabstracts.org/abstract/time-to-retreatment-with-botulinum-toxin-a-in-upper-limb-spasticity-management-an-interim-analysis-from-the-upper-limb-international-spasticity-ulis-iii-study/>

Ботулінічний токсин типу А не включений до 22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року<sup>19</sup>.

Ботулінічний токсин типу А не включений до **чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011<sup>20</sup>).

**У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>21</sup>** наявний Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги “Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)”, затверджений наказом МОЗ від 03.08.2012 № 602. У даному протоколі зазначено, що лікування післяінсультної спастичності призначає лікар. Для медикаментозного лікування використовують ботулінічний токсин типу А. Максимальний антиспастичний ефект спостерігався через 4-6 тижнів після ін’єкції. Введення ботулінічного токсину типу А виконується лікарем із спеціальною підготовкою. Ефективність інших ЛЗ не доведена, пероральні препарати використовуються обмежено через побічні ефекти.

У досє представлений перелік **міжнародних клінічних рекомендацій, настанов**, згідно з якими використання ботулінічного токсину типу А є рекомендованим за показанням спастичність у дорослих.

**1. Оновлена практична настанова Американської академії неврології: ботулінічний нейротоксин для лікування блефароспазму, цервікальної дистонії, спастичності у дорослих і головного болю, 2016** (Practice Guideline Update Summary: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Blepharospasm, Cervical Dystonia, Adult Spasticity, and Headache, American Academy of Neurology, 2016)<sup>22</sup>.

При фокальній спастичності верхніх кінцівок у дорослих як варіанти лікування можуть бути запропоновані аботулотоксин А, інкоботулотоксин А та онаботулотоксин А, для зменшення тонуусу та покращення пасивної функції, а не активної функції (рівень доказів А).

Хоча ботулінічний токсин може зменшити підвищений тонус при спастичності, вплив ін’єкцій ботулінічного токсину на функціональні результати неоднозначний, що свідчить про те, що потенційні функціональні переваги дуже залежать від пацієнта. Через відсутність порівняльних випробувань недостатньо доказів того, що будь-який із ботулінічних токсинів є кращим за інші.

**2. Національна настанова Королівського коледжу лікарів. Спастичність у дорослих: лікування з використанням ботулотоксину, Великобританія, 2018** (National guidelines. Spasticity in adults: management using botulinum toxin, Royal College of Physicians, 2018)<sup>23</sup>.

1. Загальне твердження.

● Ботулінічний токсин типу А є безпечним і ефективним засобом для лікування спастичності верхніх і нижніх кінцівок, що забезпечує як пасивне, так і активне функціональне покращення. Запровадження програм лікування спастичності повинно передбачати використання ін’єкції ботулінічного токсину типу А (сила рекомендації – сильна).

2. Принципи координованого лікування спастичності.

● Лікування спастичності має здійснюватися скоординованою мультидисциплінарною групою, а не окремими клініцистами (сила рекомендації – помірна).

● Перед використанням ботулінічного токсину типу А команда повинна переконатися, що всі обтяжуючі фактори, які можна було усунути, були враховані, існує відповідна програма фізичного лікування, планується відповідна програма постійного скоординованого лікування (сила рекомендації – сильна).

● Ботулінічний токсин типу А повинні вводити лише клініцисти, які мають відповідне розуміння функціональної анатомії, досвід оцінки та лікування спастичності, а також досвід

<sup>19</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

<sup>20</sup> <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

<sup>21</sup> [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

<sup>22</sup> <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/735>

<sup>23</sup> <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>

використання ботулінічного токсину типу А у цьому контексті, знання відповідних режимів дозування та здатність керувати будь-якими потенційними ускладненнями (сила рекомендації - сильна).

● Ін'єкція ботулінічного токсину типу А має бути частиною реабілітаційної програми, яка включає фізичне лікування та/або реабілітацію для досягнення оптимального клінічного ефекту (сила рекомендації – помірна).

3. Ін'єкція ботулінічного токсину типу А.

● Пацієнти повинні бути відібрані для ін'єкційного введення ботулінічного токсину типу А у випадку: фокальної або мультифокальної спастичності; якщо відмічається саме спастичний компонент, а не контрактура; якщо чітко визначені цілі лікування та очікувані функціональні переваги з урахуванням ризиків будь-якого негативного впливу (сила рекомендації - сильна).

● Клініцисти повинні знати, що різні продукти ботулінічного токсину типу А мають різні схеми дозування (сила рекомендації – дуже сильна).

Поточні рекомендовані максимальні дози за сеанс лікування в рамках зареєстрованого показання для медичного застосування при спастичності:

• 200–240 одиниць (верхні кінцівки); 300 одиниць (нижні кінцівки) BOTOX®

• 1500 одиниць Dysport® (загальна доза для верхніх та нижніх кінцівок)

• 500 одиниць Xeomin® (верхні кінцівки).

● Електроміографія, електростимуляція та/або ультразвук повинні бути використані для локалізації ін'єкції ботулінічного токсину типу А (сила рекомендації - помірна).

**3. Канадські рекомендації найкращої практики: рекомендації з реабілітації після інсульту, оновлення 2015 (Canadian stroke best practice recommendations: stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015)<sup>24</sup>. Під час альтернативного пошуку було знайдено оновлені рекомендації 2019 року, які представлені нижче (Canadian stroke best practice recommendations: Rehabilitation, Recovery and Community Participation following Stroke Part One: Rehabilitation and Recovery following Stroke, Update 2019)<sup>25</sup>.**

**Лікування верхньої кінцівки після інсульту: спастичність у плечі, руці та кисті. Рекомендації.**

Визначення: «ранній» рівень означає силу доказів для терапії, застосовної для пацієнтів, в яких минуло менше ніж 6 місяців після інсульту, а «пізній» рівень стосується сили доказів для терапії, застосовної для пацієнтів, в яких минуло більше 6 місяців після інсульту.

1) Ведення пацієнтів зі спастичністю та контрактурами може включати антиспастичне позиціонування (antispastic pattern positioning), вправи на діапазон рухів та/або розтяжку (ранній рівень доказів – С; пізній рівень доказів – С).

1а. Регулярне використання шин не рекомендується (ранній рівень доказів – А; пізній рівень доказів - В).

1б. У деяких пацієнтів використання шин може бути корисним, і його слід розглядати на індивідуальній основі (рівень доказів – С).

2) Хіміоденервація з використанням ботулінічного токсину може бути використана для збільшення діапазону рухів і зменшення болю у пацієнтів із фокальною симптоматичною спастичністю (ранній рівень доказів – В; пізній рівень доказів – А).

3) Ліки для перорального застосування можна розглянути для лікування спастичності, що викликає інвалідність, але побічні ефекти у вигляді втоми та сонливості є поширеними, а користь від лікування спастичності є незначною:

а. Тизанідин можна використовувати для лікування більш генералізованої, інвалідизуючої спастичності (ранній рівень доказів - С; пізній рівень доказів – В).

<sup>24</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079654/>

<sup>25</sup> <https://www.strokebestpractices.ca/recommendations/stroke-rehabilitation>



б. Баклофен можна використовувати як дешевшу альтернативу для лікування більш генералізованої інвалідизуючої спастичності (ранній рівень доказів – С; пізній рівень доказів – С).

в. Слід уникати застосування бензодіазепінів через седативні побічні ефекти, які можуть погіршити одужання (ранній рівень доказів – С; пізній рівень доказів – С).

**4. Рекомендації щодо реабілітації та відновлення дорослих після інсульту: рекомендації для медичних працівників від Американської кардіологічної асоціації та Американської асоціації інсульту, 2016 (Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, 2016)<sup>26</sup>.**

Ін'єкція ботулінічного токсину в локалізовані м'язи верхніх кінцівок рекомендована для зменшення спастичності, покращення пасивних або активних рухів, положення кінцівок, а також покращення процесів одягання та гігієни (клас I, рівень доказів A).

Рекомендована ін'єкція ботулінічного токсину в м'язи нижніх кінцівок, щоб зменшити спастичність, яка перешкоджає функції ходи (клас I, рівень доказів A).

Пероральні антиспастичні засоби можуть бути корисними при генералізованій спастичній дистонії, але можуть призвести до седації або інших побічних ефектів (клас IIa, рівень доказів A).

Фізичні методи, такі як нервово-м'язова електростимуляція або вібрація, можуть бути доцільними для тимчасового покращення спастичності як доповнення до реабілітаційної терапії (клас IIb, рівень доказів A).

Інtrateкальна терапія баклофеном може бути корисною при вираженій спастичній гіпертонії, яка не реагує на інші втручання (клас IIb, рівень доказів A).

Для реабілітації при атаксії можна розглянути постуральне тренування та терапію, орієнтовану на завдання (клас IIb, рівень доказів C).

Не рекомендовано використовувати шини та тейпи для профілактики спастичності зап'ястя та пальців після інсульту (клас III, рівень доказів B).

*Уповноваженим органом були надіслані листи із запитами до закладів охорони здоров'я щодо тактики ведення пацієнтів та можливих методів лікування, що наразі застосовується при фокальній спастичності верхніх кінцівок після перенесеного інсульту або після перенесеної ЧМТ в умовах реальної клінічної практики в Україні.*

*У листі відповіді на запит уповноваженого органу від "Центру інноваційних медичних технологій" Національної академії наук України вказано, що в умовах реальної клінічної практики в Україні лікування спастичності верхньої кінцівки після перенесеного інсульту чи ЧМТ проводиться згідно діючих настанов №00759<sup>27</sup> (Інфаркт мозку (ішемічний інсульт)), №00802<sup>28</sup> (Спастичність), №00763<sup>29</sup> (Реабілітація пацієнтів після інсульту), із застосуванням медикаментозних та немедикаментозних методів. Основними немедикаментозними методами лікування спастичності є: лікувальна фізкультура, масаж, голкорексфлексотерапія, фармакопунктура, магнітотерапія, гідротерапія, термотерапія, електростимуляція м'язів, Бобат-терапія, Войта-терапія, ортопедична корекція. Медикаментозне лікування спастичності включає використання препаратів: баклофен, тизанідин, ботулоксин, в окремих випадках можливо розглянути прийом діазепаму та клоназепаму.*

*Клінічні фахівці зауважують, що проводити лікування пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу та ЧМТ повинна мультидисциплінарна команда, до якої входять: лікар-невропатолог, лікар-фізіотерапевт, лікар з лікувальної фізкультури, ерготерапевт, лікар-нейрофізіолог, ортопед, психолог, соціальний працівник.*

<sup>26</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27145936/>

<sup>27</sup> <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3546>

<sup>28</sup> <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3583>

<sup>29</sup> <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3550>

У листі відповіді на запит уповноваженого органу від Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України щодо клінічного маршруту пацієнта з фокальною спастичністю верхніх кінцівок після перенесеного інсульту та ЧМТ зазначається, що на початковому етапі пацієнт направляється на консультацію до невролога та нейрореабілітолога, які призначають медикаментозне, фізіотерапевтичне та реабілітаційне лікування. У випадку прогресування захворювання, неефективності медикаментозної терапії хворого направляють до нейрохірурга, який призначає додаткові, поглиблені нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні обстеження для визначення найбільш ефективного виду лікування, в т.ч. нейрохірургічного втручання.

Метою лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок є усунення обтяжуючих факторів, зменшення вираженості симптомів, покращення функції та запобігання погіршенню стану. Основні види лікування фокальної спастичності включають:

- 1) локальне введення ботулотоксину;
- 2) периферійна денервація (селективна нейротомія);
- 3) інтратекальна баклофенова терапія;
- 4) хірургічні втручання на головному мозку.

Показами до хірургічного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок є прогресуючий перебіг захворювання, зростання соціально-побутової адаптації, неефективність медикаментозної терапії та поява побічних ефектів від медикаментозної терапії.

**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 в досє була оцінена із застосуванням методу витрати-корисність (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування ботулінічного токсину типу А. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу витрати-корисність обґрунтовується тим, що за результатами клінічного дослідження NCT01313299 ботулінічний токсин типу А та плацебо є різноефективними. Фармакоеконічні розрахунки методом витрати-корисність базуються на моделі Маркова з 12-тижневими циклами та часовим горизонтом у 5 років. У моделі Маркова показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено прями та непрями витрати.

Структура фармакоеконічної моделі передбачає чотири стани відповідно до ступеню тяжкості спастичності за шкалою оцінки непрацездатності (Disability Assessment Scale, DAS): тяжкий, помірний, легкий, без функціональних порушень/без інвалідності, а також стан смерті. Модель також передбачає те, що 10% пацієнтів у кожному стані здоров'я групи ботулінічного токсину типу А припиняють лікування після кожного року лікування, відповідно, у групі ботулінічного токсину типу А наявні додаткові чотири стани: тяжкий без лікування, помірний без лікування, легкий без лікування, без функціональних порушень та лікування.

Згідно з вхідними даними дослідження NCT01313299, пацієнти розпочинають рух у межах моделі у віці 53 років, при цьому 56,2% пацієнтів починають рух зі тяжкого стану та 43,8% пацієнтів – з помірного стану. Пацієнти рухаються в моделі в межах 12-тижневих циклів протягом 5 років, або до настання смерті від природних причин.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоеконічного аналізу ботулінічного токсину типу А із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
------	--------	------

1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> ботулінічний токсин типу А.  <i>Компаратор:</i> плацебо (відсутність медикаментозного лікування).                  Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з фокальною спастичністю верхніх кінцівок.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено з урахуванням витрат, що відповідають локальним умовам системи охорони здоров'я.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 5 років, враховуючи, що середній початковий вік пацієнтів у моделі становить 53 роки (на основі даних дослідження NCT01313299).</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності:                  Ймовірності переходів пацієнта між станами Маркова для пацієнтів групи оцінюваної технології – дані пацієнтів з досліджень NCT01313299 та NCT01313312, для пацієнтів групи компаратора – дані пацієнтів з дослідження NCT01313299.                  В моделі також були враховані вікові коефіцієнти смертності на основі даних статистичного збірника Державної служби статистики України “Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя за 2019 рік”<sup>30</sup>.                  У досьє представлені результати аналізу з використанням двох статистичних підходів до показників ймовірностей переходів між станами – частотний аналіз (точкові оцінки, отримані безпосередньо з досліджень NCT01313299 та NCT01313312) і байєсовий аналіз (дозволяє враховувати ймовірності переходу на основі попередньої історії переходів в інші стани/параметрів розподілу).</p> <p>Дані щодо корисності:                  Показники корисності станів здоров'я були виміряні за допомогою інструменту SF-6D на основі даних пацієнтів з дослідження NCT01313299.</p> <p>Значення корисності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● тяжкий стан – 0,61,</li> <li>● помірний стан – 0,63,</li> <li>● легкий стан – 0,66,</li> <li>● без функціональних порушень – 0,68.</li> </ul> <p>За результатами економічної оцінки у межах 5-річного горизонту моделювання було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● частотний аналіз – 2,87 QALY для компаратора, 2,92 QALY для оцінюваної технології,</li> <li>● байєсовий аналіз – 2,88 QALY для компаратора, 2,96 QALY для оцінюваної технології.</li> </ul>

<sup>30</sup> [http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2020/publ2020.asp](http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2020/publ2020.asp)

		<p>Ботулінічний токсин типу А забезпечує для дорослих пацієнтів з фокальною спастичністю верхніх кінцівок з дисконтуванням додаткові 0,05 QALY з використанням частотного аналізу та 0,08 QALY з використанням байєсового аналізу порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування).</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● прямі витрати:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- витрати на ботулінічний токсин типу А в групі оцінюваної технології,</li> <li>- витрати на пакет медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення у групі компаратора,</li> </ul> </li> <li>● непрямі витрати:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- оплата листків непрацездатності для пацієнтів у тяжкому стані захворювання в обох групах лікування з урахуванням прогнозу експертів, що середня заробітна плата у 2023 році становитиме 18 261,00 грн на місяць<sup>31</sup>.</li> </ul> </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 500 ОД (ТН ДИСПОРТ). Заявлена цінова пропозиція є на █████ нижчою за ціну ботулінічного токсину типу А 500 ОД з 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 8 604,79 грн<sup>32</sup>.</p> <p>Відповідно, витрати на одне введення ботулінічного токсину типу А становлять █████ грн, витрати на рік лікування (4 цикли) – █████ грн.</p> <p>У групу компаратора включено витрати на пакет медичних послуг № 33 “Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах” програми державних гарантій медичного обслуговування населення<sup>33</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.</p>

<sup>31</sup> <https://www.unian.ua/economics/finance/yaka-bude-minimalna-zarplata-v-2023-v-ukrajini-chi-chekati-pidvishchennya-12089520.html>

<sup>32</sup> <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28022023--408-pro-zatverdzhennja-reestru-vidomostej-schodo-granichnih-optovo-vidpusknih-cin-na-dejaki-likarski-zasobi-scho-zakupovujutsja-za-bjudzhetni-koshti-ta-pidljagajut-referentnomu-cinoutvorennju-stanom-na-01-ljutogo-2023-roku>

<sup>33</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>

		<p>Відповідно, витрати на рік лікування (дві послуги) становлять 21 640,00 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сумарні витрати на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3% та різниця витрат:</p> <table border="1" data-bbox="568 427 1497 1155"> <thead> <tr> <th data-bbox="568 427 778 568"></th> <th data-bbox="778 427 1018 568">Заявлена інтервенція</th> <th data-bbox="1018 427 1259 568">Медична технологія порівняння</th> <th data-bbox="1259 427 1497 568">Різниця витрат</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="568 568 1497 658" style="text-align: center;">Частотний аналіз</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 658 778 757">Сумарні витрати</td> <td data-bbox="778 658 1018 757" style="text-align: center;">██████████</td> <td data-bbox="1018 658 1259 757" style="text-align: center;">██████████</td> <td data-bbox="1259 658 1497 757" style="text-align: center;">██████████</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 757 778 860">з них прями витрати*</td> <td data-bbox="778 757 1018 860" style="text-align: center;">██████████</td> <td data-bbox="1018 757 1259 860" style="text-align: center;">██████████</td> <td data-bbox="1259 757 1497 860" style="text-align: center;">██████████</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="568 860 1497 949" style="text-align: center;">Байєсовий аналіз</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 949 778 1048">Сумарні витрати</td> <td data-bbox="778 949 1018 1048" style="text-align: center;">██████████</td> <td data-bbox="1018 949 1259 1048" style="text-align: center;">██████████</td> <td data-bbox="1259 949 1497 1048" style="text-align: center;">██████████</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 1048 778 1155">з них прями витрати*</td> <td data-bbox="778 1048 1018 1155" style="text-align: center;">██████████</td> <td data-bbox="1018 1048 1259 1155" style="text-align: center;">██████████</td> <td data-bbox="1259 1048 1497 1155" style="text-align: center;">██████████</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="568 1155 1497 1205">*прямі витрати є однаковими, незалежно від типу аналізу.</p>		Заявлена інтервенція	Медична технологія порівняння	Різниця витрат	Частотний аналіз				Сумарні витрати	██████████	██████████	██████████	з них прями витрати*	██████████	██████████	██████████	Байєсовий аналіз				Сумарні витрати	██████████	██████████	██████████	з них прями витрати*	██████████	██████████	██████████
	Заявлена інтервенція	Медична технологія порівняння	Різниця витрат																											
Частотний аналіз																														
Сумарні витрати	██████████	██████████	██████████																											
з них прями витрати*	██████████	██████████	██████████																											
Байєсовий аналіз																														
Сумарні витрати	██████████	██████████	██████████																											
з них прями витрати*	██████████	██████████	██████████																											
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● частотний аналіз – ██████████ грн/QALY,</li> <li>● байєсовий аналіз – ██████████ грн/QALY.</li> </ul> <p>Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний та пробабілістичний (ймовірнісний) аналіз чутливості. В однофакторний аналіз чутливості було включено такі параметри: інтервал між циклами лікування заявленим ЛЗ, початковий вік пацієнтів, частка пацієнтів без функціональних порушень, що припиняє лікування, частка пацієнтів у легкому стані, що припиняє лікування, частка пацієнтів у помірному стані, що припиняє лікування, частка пацієнтів у тяжкому стані, що припиняє лікування, корисність тяжкого стану, корисність помірному стану, корисність легкого стану, корисність стану без функціональних порушень, ставка дисконтування. Для частотного аналізу результат був найбільш чутливим до інтервалу між циклами лікування заявленим ЛЗ, корисності легкого стану та частки пацієнтів у легкому стані, що припиняє лікування, для байєсового аналізу – корисності легкого стану, інтервалу між циклами лікування заявленим ЛЗ, корисності тяжкого стану. Заявником зроблено висновок, що значення ICER є найбільш чутливим до зміни інтервалу між циклами лікування</p>																												

		<p>ботулінічним токсином типу А, підтверджуючи те, що застосування ботулінічного токсину типу А призведе до економії коштів та підвищення клінічної ефективності.</p> <p>За результатами пробабілістичного (ймовірнісного) аналізу чутливості заявником зроблено висновок, що заявлена медична технологія буде домінуючою (оскільки призводитиме до економії коштів) при обох видах аналізу у 80-100% симуляцій.</p> <p><i>Заявником не було включено цінові параметри (вартість заявленого ЛЗ, вартість пакету медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення, витрати на оплату листків непрацездатності у однофакторний аналіз чутливості, що ставить під сумнів висновки заявника.</i></p> <p><i>Результати пробабілістичного аналізу чутливості свідчать про те, що за всіх ітерацій при застосуванні байєсового аналізу заявлена медична технологія є домінуючою, проте при застосуванні частотного аналізу з найвищою ймовірністю значення ICER становитиме ██████████ грн на QALY.</i></p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Відповідно до інструкції для медичного застосування дозування впродовж початкового та подальших сеансів лікування ботулінічним токсином типу А має бути адаптовано для конкретного пацієнта 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 в анамнезі. В ході окремого сеансу лікування загальна доза не повинна перевищувати 1 000 ОД. Для проведення розрахунків заявником було зроблено припущення, що пацієнти отримують максимальну допустиму дозу ЛЗ під час кожного сеансу лікування.</li> <li>2. Відповідно до інструкції для медичного застосування ін'єкції ботулінічного токсину типу А можна повторювати приблизно 1 раз на 12-16 тижнів або за потреби для підтримання ефекту, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів. Клінічне покращення може очікуватися через тиждень після ін'єкції та тривати до 20 тижнів. Для проведення розрахунків заявником було зроблено припущення, що інтервал між циклами лікування становить 12 тижнів.</li> <li>3. Для проведення розрахунків заявником було зроблено припущення, що протягом року пацієнти отримують дві послуги (реабілітаційні цикли) за пакетом медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення.</li> <li>4. Витрати на лікування побічних реакцій не було включено у модель фармакоекономічного аналізу у зв'язку з їх транзиторністю.</li> <li>5. Для розрахунку витрат на оплату листків непрацездатності (непрямі витрати) заявником було зроблено припущення, що коефіцієнт страхового стажу становить 1, що відповідає значенню коефіцієнта страхового стажу для осіб, які мають понад 8 років страхового стажу.</li> <li>6. У моделі фармакоекономічного аналізу застосовано припущення, що 10% пацієнтів у кожному стані здоров'я групи ботулінічного</li> </ol>

		<p>токсину типу А припиняють лікування після кожного року терапії, при цьому пацієнти залишаються у стані здоров'я, досягнутому на момент припинення лікування, до смерті.</p> <p>7. Ймовірності переходу між станами здоров'я у групі лікування ботулінічним токсином типу А було отримано на основі даних на рівні пацієнта, зібраних у дослідженні NCT01313299 (станом на 12 тиждень) та дослідженні NCT01313312 (станом на 24 тиждень, 36 тиждень, та 48 тиждень), у групі лікування плацебо – з дослідження NCT01313299 (станом на 12 тиждень). У зв'язку із відсутністю даних щодо ймовірностей переходу між станами здоров'я після 48 тижня у групі лікування ботулінічним токсином типу А заявником зроблене припущення, що ймовірності залишаються сталими протягом решти часового горизонту. У зв'язку із відсутністю даних щодо ймовірностей переходу між станами здоров'я після 12 тижня у групі лікування плацебо, заявником зроблено припущення, що станом на 24 тиждень та протягом решти часового горизонту пацієнти залишаються у тих станах здоров'я, у яких були станом на 12 тиждень.</p> <p>8. Ймовірності переходів між станами побудовано на основі розподілу Діріхле.</p> <p>9. У моделі фармакоеконічного аналізу передбачене застосування показників корисності, що були виміряні за допомогою як інструменту SF-6D, так і EQ-5D. Проте в досьє представлені тільки результати з використанням інструменту SF-6D, оскільки проведений аналіз застосування вищезазначених підходів свідчить про значні переваги використання інструменту SF-6D.</p>
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування ботулінічного токсину типу А забезпечує додаткові 0,05 QALY з використанням частотного аналізу та 0,08 QALY з використанням байєсового аналізу порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування). Додаткові витрати при застосуванні ботулінічного токсину типу А становлять ██████████ грн на один додатково набутий QALY за результатами частотного аналізу та ██████████ грн на один додатково набутий QALY за результатами байєсового аналізу. За результатами частотного аналізу витрати на один додатково набутий QALY є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, за результатами байєсового аналізу – ботулінічний токсин типу А є технологією, що домінує (домінуюча технологія), оскільки призводить до менших витрат і забезпечує вищу користь. 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 модель фармакоеконічного аналізу заявником було включено непрямі витрати, а саме – оплата листків непрацездатності для пацієнтів у тяжкому стані захворювання в обох групах лікування. Звертаємо увагу, що у настанові Європейської мережі з оцінки медичних*

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

технологій EUnetHTA “Methods for health economic evaluations” витрати, понесені іншими секторами суспільства, наприклад, непрямі витрати, де це необхідно, рекомендується представляти як **додатковий** аналіз<sup>35</sup>.

Варто зауважити, що при застосуванні частотного аналізу у загальній структурі витрат обох груп лікування найбільшу частку становлять непрямі витрати – █████ у групі ботулінічного токсину типу А та █████ у групі плацебо (відсутність медикаментозного лікування). При застосуванні байєсового аналізу у загальній структурі витрат непрямі витрати становлять █████ у групі ботулінічного токсину типу А та █████ у групі плацебо (відсутність медикаментозного лікування).

Відповідно, при застосуванні підходу врахування лише прямих витрат у моделі заявника з використанням частотного аналізу ICER збільшиться у █████ рази, з використанням байєсового аналізу – ICER буде додатнім (тобто заявлена медична технологія не буде домінуючою – заявлена медична технологія буде більш ефективна, проте і більш витратна, ніж компаратор). Незалежно від типу аналізу, значення ICER буде більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні є неефективними витратами.

Якщо розглядати модель фармакоекономічного аналізу як таку, що містить непрямі витрати (витрати на оплату листків непрацездатності для пацієнтів у тяжкому стані захворювання в обох групах лікування) у структурі загальних витрат, проте як **додатковий** аналіз відповідно до методології EUnetHTA, то варто зауважити, що згідно з вхідними даними дослідження NCT01313299, пацієнти розпочинають рух у моделі у віці 53 років, що в Україні вважається працездатним віком. Проте за даними Центру громадського здоров'я в Україні близько 67% випадків інсульту стається у людей непрацездатного віку<sup>36</sup>. Лише 20-25% осіб, які перенесли ішемічний інсульт, мають можливість продовжувати працювати<sup>37</sup>. Також варто враховувати, що спастичність верхніх кінцівок може бути не єдиним наслідком перенесеного інсульту або ЧМТ, усунення якого дозволяє пацієнту відновити свою трудову діяльність. Варто зауважити, що певна кількість пацієнтів може перебувати у тяжкому стані настільки тривалий час, що не дозволятиме пацієнту відновити свою трудову діяльність і відповідно, не передбачатиме оплату листка непрацездатності, а призначення пенсії по інвалідності. Оскільки заявником не було враховано в фармакоекономічному аналізі вищезазначені фактори впливу на непрямі витрати, результати заявника слід інтерпретувати з обережністю.

2. У досьє заявник зазначав, що спастичність верхніх кінцівок є тяжкою інвалідизуючою патологією, що потребує використання ботулінічного токсину типу А у комплексному лікуванні із залученням мультидисциплінарної команди фахівців. У Національній настанові Королівського коледжу лікарів Великобританії 2018 року<sup>38</sup> зазначається, що застосування ботулінічного токсину типу А має бути частиною реабілітаційної програми, яка включає фізичне лікування та/або реабілітацію для досягнення оптимального клінічного ефекту (сила рекомендації – помірна). Відповідно до даних дослідження NCT01313299 (публікація Gracies et al., 2015<sup>39</sup>) у групі ботулінічного токсину типу А 48% пацієнтів отримували супутню фізіотерапію, у групі плацебо – 44%. Заявник зазначав у досьє, що пацієнти обох груп лікування вимагають подальшої реабілітації. Проте у фармакоекономічній моделі заявника у

<sup>35</sup> [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods\\_for\\_health\\_economic\\_evaluations.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf)

<sup>36</sup> <https://phc.org.ua/news/29-zhovtnya-vsesvitniy-den-borotbi-z-insultom>

<sup>37</sup> Матяш М. М. Медико-експертні критерії обмеження життєдіяльності при наслідках перенесеного інсульту / М. М. Матяш, О. П. Онопрієнко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2018. - № 1. - С. 37-45. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG\\_2018\\_1\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG_2018_1_8)

<sup>38</sup> <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>

<sup>39</sup> Gracies JM, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, Walker H, Marciniak C, Deltombe T, Skoromets A, Khatkova S, Edgley S, Gul F, Catus F, De Fer BB, Vilain C, Picaut P; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26318836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318836/>



групі ботулінічного токсину типу А не було враховано можливість того, що пацієнт може потребувати супутню терапію.

Відповідно, при застосуванні консервативного підходу з припущенням, що різниця витрат у моделі фармакоекономічного аналізу складається тільки з витрат на ботулінічний токсин типу А, який застосовувався, зокрема, у публікації Forsmark et al., 2018<sup>40</sup>, у моделі заявника з використанням частотного аналізу ICER збільшиться у [REDACTED] рази, з використанням байєсового аналізу – ICER буде додатним (тобто заявлена медична технологія не буде домінуючою – заявлена медична технологія буде більш ефективна, проте і більш витратна, ніж компаратор). Незалежно від типу аналізу, значення ICER буде більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні є неефективними витратами.

3. Введення ботулінічного токсину типу А передбачає наявність кваліфікованого персоналу, проте у витрати групи ботулінічного токсину типу А витрати на введення ЛЗ не були враховані.

4. Важливими факторами впливу на вартість лікування ботулінічним токсином типу А є необхідна доза на одне введення та інтервал між введенням ін'єкцій. Для проведення розрахунків заявником було зроблено припущення, що інтервал між циклами лікування становить 12 тижнів, що відповідно до інструкції для медичного застосування є найкоротшим інтервалом з яким можна здійснювати повторні ін'єкції ботулінічного токсину типу А. Проте варто враховувати, що відповідно до даних дослідження NCT01313312 (публікація Gracies et al., 2018<sup>41</sup>) значна частина пацієнтів не потребувала повторної ін'єкції на 12-му тижні. Для пацієнтів, які отримали другий цикл лікування, 35% отримали повторну ін'єкцію на 16-му тижні або пізніше (20% на 16-му тижні, 7% на 20-му тижні, 8% на 24-му тижні або пізніше). Для тих, хто отримав третій цикл лікування, 24% отримали повторну ін'єкцію на 16-му тижні або пізніше (19% отримали повторне лікування на 16-му тижні, 3% на 20-му тижні, 2% на 24-му тижні або пізніше). Отже, враховуючи те, що інтервал між введеннями повторних ін'єкцій ботулінічного токсину типу А є індивідуальним параметром, що залежить від клінічного стану кожного пацієнта, а також враховуючи те, що за даними дослідження NCT01313312 значна частина пацієнтів потребувала повторні введення ботулінічного токсину типу А із значно довшим інтервалом, ніж 12 тижнів, можна припустити, що потенційні витрати на ботулінічний токсин типу А можуть бути нижчими, проте значення ICER залишатиметься на рівні, що відповідає неефективним витратам при застосуванні консервативного підходу з припущенням, що різниця витрат у моделі фармакоекономічного аналізу складається тільки з витрат на ботулінічний токсин типу А.

5. У зв'язку із відсутністю відповідних даних для умов України, показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними дослідження NCT01313299, у яке були включені пацієнти з країн Європи та США.

У досьє у рамках додаткового аналізу заявником було також оцінено ефективність витрат ботулінічного токсину типу А із застосуванням методу мінімізація витрат (cost-minimization) (порівняння витрат на застосування заявленого ЛЗ (абоботулотоксин А (aboBoNTA, ТН ДИСПОРТ)) з онаботулотоксином А (onaBoNTA, ТН БОТОКС) та інкоботулотоксином А (incoBoNTA, ТН КСЕОМІН)). Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу мінімізація витрат в рамках додаткового аналізу обґрунтовується тим, що наявні доказові дані свідчать про відмінності в дозуваннях

<sup>40</sup> [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)35326-9/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)35326-9/fulltext)

<sup>41</sup> Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, Hedera P, Kocer S, Rudzinska-Bar M, Rubin B, Timerbaeva SL, Lusakowska A, Boyer FC, Grandoulier AS, Vilain C, Picaut P; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity. Muscle Nerve. 2018 Feb;57(2):245-254. doi: 10.1002/mus.25721. Epub 2017 Aug 13. PMID: 28590525; PMCID: PMC5811783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590525/>

ботулінічного токсину типу А (ТН ДИСПОРТ, ТН БОТОКС, ТН КСЕОМІН), а не в клінічній ефективності та безпеці. Модель передбачає порівняння витрат на рік застосування ТН ДИСПОРТ, ТН БОТОКС та ТН КСЕОМІН.

Уповноважений орган зазначає, що станом на момент проведення державної ОМТ ботулінічний токсин типу А включено до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431)<sup>42</sup> (порошок для приготування розчину для ін'єкцій: 100 ОД; 200 ОД; 300 ОД; 500 ОД та ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій: 50 ОД; 200 ОД). Проте за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer" обсяги продажів ботулінічного токсину типу А у госпітальному сегменті ринку є недостатніми, щоб вважати ЛЗ ботулінічний токсин типу А поточною практикою лікування.

Також уповноважений орган звертає увагу, що за результатами верифікаційного аналізу було встановлено відсутність порівняльних клінічних даних, отриманих методом прямого та непрямого порівняння аботулотоксину А, онаботулотоксину А та інкоботулотоксину А. У оновленій практичній настанові Американської академії неврології 2016 року<sup>43</sup> зазначається, що у зв'язку із відсутністю порівняльних випробувань недостатньо доказів того, що будь-який із ботулінічних токсинів є кращим за інші. У Національній настанові Королівського коледжу лікарів Великобританії 2018 року<sup>44</sup> зазначається, що клініцисти повинні враховувати, що різні продукти ботулінічного токсину типу А мають різні схеми дозування (сила рекомендації – дуже сильна).

Відповідно до інструкції для медичного застосування ТН ДИСПОРТ, ТН БОТОКС та ТН КСЕОМІН заявником проведено розрахунки методом мінімізація витрат з використанням максимально допустимих доз ботулінічного токсину типу А на одне введення та найкоротших інтервалів між циклами лікування, що передбачені інструкціями для медичного застосування.

Для проведення розрахунків методом мінімізація витрат заявником було використано конфіденційну цінову пропозицію на ТН ДИСПОРТ, яка становить ██████████ грн за 1 флакон з порошком для розчину для ін'єкцій 500 ОД, та ціни з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби ТН БОТОКС та ТН КСЕОМІН станом на момент підготовки досьє (2022 рік).

Результати фармакоеконімічного аналізу із застосуванням методу мінімізація витрат за даними заявника наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоеконімічного аналізу ботулінічного токсину типу А методом мінімізація витрат за даними заявника (додатковий аналіз)

	Заявлений ЛЗ	ЛЗ порівняння	
	ТН ДИСПОРТ	ТН БОТОКС	ТН КСЕОМІН
Форма випуску, що досліджується	порошок для розчину для ін'єкцій по 500 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці	порошок для розчину для ін'єкцій по 100 одиниць-Аллерган; 1 флакон з порошком в картонній коробці	порошок для розчину для ін'єкцій, по 100 LD50 одиниць; 1 флакон з порошком у картонній коробці

<sup>42</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

<sup>43</sup> <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/735>

<sup>44</sup> <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>

Ціна за 1 флакон, грн	██████	4 284,00 <sup>45</sup>	4 186,00 <sup>46</sup>
Доза на одне введення	1 000 ОД	240 одиниць-Аллерган	400 LD50 одиниць
Кількість флаконів на 1 введення	2	3	4
Вартість 1 циклу лікування, грн	██████	12 852,00	16 744,00
Різниця витрат на 1 цикл лікування, порівняно з ТН "ДИСПОРТ"	не визначається	██████	██████
Інтервал між циклами лікування, тижнів	12	12	12
Кількість циклів лікування протягом року	4,33	4,33	4,33
Витрати на 1 рік лікування, грн	██████	55 692,00	72 557,33
Різниця витрат на 1 рік лікування, порівняно з ТН "ДИСПОРТ", грн	не визначається	██████	██████

Отже, за результатами проведеного заявником аналізу методом мінімізація витрат було встановлено, що витрати на рік лікування заявленим ЛЗ (ТН ДИСПОРТ) є нижчими як за рік лікування ТН БОТОКС, так і за рік лікування ТН КСЕОМІН. Порівняно з ТН БОТОКС, витрати на рік лікування одного пацієнта ТН ДИСПОРТ є на ██████ грн нижчими, що дозволить пролікувати ТН ДИСПОРТ ██████ додаткових пацієнтів на кожну тисячу пацієнтів в рік. Порівняно з ТН КСЕОМІН, витрати на рік лікування одного пацієнта ТН ДИСПОРТ є на ██████ грн нижчими, що дозволить пролікувати ТН ДИСПОРТ ██████ додаткових пацієнтів на кожну тисячу пацієнтів в рік.

Також заявником було проведено однофакторний та пробабілістичний (ймовірнісний) аналіз чутливості щодо різниці витрат на один рік лікування та кількості додатково пролікованих пацієнтів на тисячу пацієнтів в рік. У рамках однофакторного аналізу чутливості заявником було протестовано зміну результатів при збільшенні дози на одне введення ТН БОТОКС до 360 одиниць-Аллерган (що відповідає максимально допустимій дозі на одне введення відповідно до інструкції для медичного застосування Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA)<sup>47</sup>), зниженні дози на одне введення ТН КСЕОМІН до 300 LD50 одиниць та збільшенні інтервалу між циклами лікування ТН ДИСПОРТ до 16

<sup>45</sup> Відповідно до наказу МОЗ України від 23.07.2020 № 1671. Варто зауважити, що станом на момент підготовки висновку ботулінічний токсин типу А було виключено з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби та включено 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 (ціна ботулінічного токсину типу А 100 ОД становить 5 960,82 грн за 1 флакон).

<sup>46</sup> Відповідно до наказу МОЗ України від 14.09.2021 № 1941. Варто зауважити, що станом на момент підготовки висновку ботулінічний токсин типу А було виключено з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби та включено 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 (ціна ботулінічного токсину типу А 100 ОД становить 5 960,82 грн за 1 флакон).

<sup>47</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/103000s5232lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103000s5232lbl.pdf)

тижнів. За результатами зміни вищезазначених вхідних параметрів було встановлено, що ТН ДИСПОРТ залишається технологією, що дозволяє зменшити витрати на лікування пацієнтів з фокальною спастичністю верхніх кінцівок. За результатами пробабілістичного аналізу чутливості заявником було встановлено, що за всіх ітерацій ТН ДИСПОРТ залишається менш витратною технологією, порівняно з ТН БОТОКС та ТН КСЕОМІН.

**Уповноваженим органом проведена оцінка додаткового аналізу, представленого в економічному розділі досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат додаткового аналізу ефективності витрат:**

*Одиниці ЛЗ кожної ТН ботулінічного токсину типу А є специфічними для кожної з ТН. В Україні зареєстровано ТН ДИСПОРТ 300 ОД та 500 ОД, ТН БОТОКС 100 одиниць-Аллерган та 200 одиниць-Аллерган, ТН КСЕОМІН 50 LD50 одиниць та 100 LD50 одиниць.*

*Кількість одиниць ботулінічного токсину типу А, що необхідні на одне введення, є індивідуальним параметром, що залежить від клінічного стану пацієнта, зокрема кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності. Підбір ТН ботулінічного токсину типу А для пацієнта також має враховувати уражені м'язи, в які необхідно здійснити ін'єкцію, оскільки інструкції для медичного застосування зареєстрованих в Україні ТН можуть містити рекомендації для здійснення ін'єкцій у ті м'язи, які не передбачені інструкціями для медичного застосування інших ТН ботулінічного токсину типу А.*

*Враховуючи можливий високий ступінь впливу індивідуальних параметрів пацієнта на кінцевий результат аналізу, важливим є проведення аналізу чутливості, який дозволяє оцінити рівень неточності і похибки у результатах фармакоекономічного аналізу. Заявником було проведено аналіз чутливості, проте проведений заявником однофакторний аналіз чутливості включає не всі параметри, які мають вплив на результат проведення аналізу ефективності витрат, тому висновки заявника про те, що ТН ДИСПОРТ залишається технологією, що дозволяє зменшити витрати на лікування пацієнтів з фокальною спастичністю верхніх кінцівок, за певних умов можуть бути хибними.*

*Наприклад, згідно з інструкцією для медичного застосування ТН БОТОКС максимальна загальна доза ЛЗ для лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок становить 200-240 одиниць-Аллерган. Базовий сценарій заявника передбачає застосування в розрахунках максимальних доз усіх ТН ботулінічного токсину типу А, що передбачені інструкціями для медичного застосування. Заявником було проведено аналіз чутливості. Проте у проведеному заявником аналізі чутливості не було враховано нижній максимально можливий поріг дози ТН БОТОКС (200 одиниць-Аллерган). Використання дози 200 одиниць-Аллерган ТН БОТОКС на одне введення у моделі заявника призведе до того, що витрати на рік лікування одного пацієнта ТН ДИСПОРТ будуть на [REDACTED] грн вищими за витрати на рік лікування одного пацієнта ТН БОТОКС.*

**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 на основі дисконтованих середніх загальних прямих і непрямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років, з використанням результатів як частотного, так і байєсового аналізу.

“Діючий сценарій” (застосування плацебо (відсутність медикаментозного лікування)) складається з витрат на пакет медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення (прямі витрати) та витрат на оплату листків непрацездатності для пацієнтів у тяжкому стані захворювання (непрямі витрати). У “новому сценарії” передбачено поступовий щорічний 20% перехід протягом 5 років на застосування заявленої інтервенції з

повним (100%) покриттям потреби у лікуванні когорти пацієнтів у 5 році ботулінічним токсином типу А (витрати складаються з витрат на ботулінічний токсин типу А (прямі витрати) та витрат на оплату листків непрацездатності для пацієнтів у тяжкому стані захворювання (непрямі витрати)).

Для розрахунку кількості дорослих пацієнтів з фокальною спастичністю верхніх кінцівок, які потребують симптоматичного лікування ботулінічним токсином типу А, заявником було враховано кількість випадків інсульту<sup>48</sup> та ЧМТ<sup>49</sup> в Україні, відсоток пацієнтів, які вижили після перенесеного інсульту<sup>48</sup> та ЧМТ<sup>49</sup>, відсоток пацієнтів, у яких розвинулась спастичність після перенесеного інсульту та ЧМТ<sup>50</sup>, відсоток пацієнтів зі спастичністю після перенесеного інсульту та ЧМТ, які потребують ботулінотерапії<sup>50</sup> та відсоток пацієнтів, які мають спастичність саме верхніх кінцівок<sup>51</sup>. Відповідно, розмір цільової когорти пацієнтів складатиме 12 783 особи у році 1, 12 286 осіб у році 2, 11 793 особи у році 3, 11 303 особи у році 4, 10 817 осіб у році 5.

Результати аналізу впливу на показники бюджету ботулінічного токсину типу А для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування ботулінічним токсином типу А	12 783	12 286	11 793	11 303	10 817
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують плацебо (відсутність медикаментозного лікування)	12 783	12 286	11 793	11 303	10 817
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для	0	0	0	0	0

<sup>48</sup> <https://uacrisis.org/uk/za-9-misyatsiv-2020-roku-za-medychnu-dopomogu-pry-insulti-likarni-otrymaly-1-mlrd-360-tys-gm>

<sup>49</sup> [https://neuro.kiev.ua/wp-content/uploads/Zvit\\_za\\_2020\\_for\\_web.pdf](https://neuro.kiev.ua/wp-content/uploads/Zvit_za_2020_for_web.pdf)

<sup>50</sup> <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>

<sup>51</sup> Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, Bauermann T, Weibrich C, Vucurevic GD, Schneider A, Wissel J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke. 2010 Sep;41(9):2016-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581991. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20705930. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705930/>

яких планується використовувати ботулінічний токсин типу А					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують плацебо (відсутність медикаментозного лікування)	10 226	7 372	4 717	2 261	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ботулінічний токсин типу А	2 557	4 914	7 076	9 042	10 817
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн (частотний аналіз)</b>					
<b>Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без ботулінічного токсину типу А, грн</b>	■	■	■	■	■
• з них витрати на пакет медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення (прямі витрати), грн	■	■	■	■	■
<b>Новий сценарій – витрати у схемі лікування з ботулінічним токсином типу А, грн</b>	■	■	■	■	■
• з них витрати на ботулінічний токсин типу А (прямі витрати), грн	■	■	■	■	■

<ul style="list-style-type: none"> <li>з них витрати на пакет медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення (прямі витрати), грн</li> </ul>					
Додатковий вплив на бюджет, грн					
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн (байєсовий аналіз)</b>					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без ботулінічного токсину типу А, грн					
<ul style="list-style-type: none"> <li>з них витрати на пакет медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування населення (прямі витрати), грн</li> </ul>					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з ботулінічним токсином типу А, грн					
<ul style="list-style-type: none"> <li>з них витрати на ботулінічний токсин типу А (прямі витрати), грн</li> </ul>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>з них витрати на пакет медичних послуг програми державних гарантій медичного обслуговування</li> </ul>					

населення (прямі витрати), грн					
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А, вплив на бюджет протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн) при застосуванні обох підходів до аналізу (витрати на ботулінічний токсин типу А є однаковими, незалежно від обраного типу аналізу – частотний аналіз чи байєсовий аналіз). При застосуванні частотного аналізу сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні ботулінічного токсину типу А (“новий сценарій”) – ██████████ грн. При застосуванні байєсового аналізу сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні ботулінічного токсину типу А (“новий сценарій”) – ██████████ грн. При застосуванні частотного аналізу додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу ботулінічний токсин типу А потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн. При застосуванні байєсового аналізу економія коштів на лікування когорти пацієнтів коливається від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому повний перехід на застосування лікарського засобу ботулінічний токсин типу А призведе до економії коштів у розмірі ██████████ грн протягом 5 років.

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

1. Заявником при розрахунку потреби для системи охорони здоров'я у ЛЗ враховано лише кількість нововиявлених пацієнтів, які перенесли інсульт або ЧМТ та потребуватимуть застосування заявленого ЛЗ. Однак необхідно зауважити, що потреба у заявленому ЛЗ потенційно може бути більшою, оскільки певна кількість пацієнтів зі спастичністю верхніх кінцівок після перенесеного інсульту або ЧМТ потребуватимуть лікування і в подальші роки. Відповідно, витрати в обох групах лікування потенційно можуть бути вищими.

2. В аналіз впливу на показники бюджету заявником було включено усереднений показник витрат з моделі Маркова з часовим горизонтом 5 років. Враховуючи те, що заявником при розрахунку потреби для системи охорони здоров'я у ЛЗ враховано лише кількість нововиявлених пацієнтів, використання середніх витрат, що виникають протягом 5 років, для лікування пацієнтів протягом першого року, призводить до викривлення результатів.

3. В аналіз впливу на показники бюджету заявником було включено дисконтовані витрати, а також і непрямі витрати, що є методологічно некоректним підходом відповідно до міжнародних підходів до проведення аналізу впливу на показники бюджету, зокрема методології Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR<sup>52</sup>. Відповідно, врахування дисконтованих витрат призводить до того, що витрати в обох

<sup>52</sup> Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodriguez Barrios JM, Shau WY. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health. 2014 Jan-Feb;17(1):5-14. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24438712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24438712/>



групах лікування потенційно можуть бути вищими, врахування непрямих витрат – до того, що витрати в обох групах лікування потенційно можуть бути нижчими.

Враховуючи фактори, які мають вплив на результат розрахунку витрат, представлені у пп. 3 п. 3, а також фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету, представлені вище, витрати у “діючому сценарії” та “новому сценарії”, а також додатковий вплив на бюджет слід інтерпретувати з обережністю.

У досє у рамках додаткового аналізу заявником було також проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування ботулінічного токсину типу А з ТН ДИСПОРТ, порівняно з ТН БОТОКС та ТН КСЕОМІН.

“Сценарій 1” складається з витрат на лікування пацієнтів ТН БОТОКС або ТН КСЕОМІН, залежно від обраного компаратора. У “сценарії 2” передбачено поступовий щорічний 20% перехід протягом 5 років на застосування ТН ДИСПОРТ з повним (100%) покриттям потреби у лікуванні когорти пацієнтів ТН ДИСПОРТ у 5 році.

Результати аналізу впливу на показники бюджету ТН ДИСПОРТ для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих (ТН ДИСПОРТ, ТН БОТОКС, ТН КСЕОМІН)

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ (ТН ДИСПОРТ)	12 783	12 286	11 793	11 303	10 817
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують компаратор (ТН БОТОКС або ТН КСЕОМІН)	12 783	12 286	11 793	11 303	10 817
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ТН ДИСПОРТ	0	0	0	0	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор (ТН БОТОКС або ТН КСЕОМІН)	10 226	7 372	4 717	2 261	0
Сценарій 2 – з	2 557	4 914	7 076	9 042	10 817

втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ТН ДИСПОРТ					
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів (порівняно з ТН “БОТОКС”)</b>					
<b>Сценарій 1 – витрати у схемі лікування без ТН ДИСПОРТ (витрати на ТН БОТОКС), грн</b>	■	■	■	■	■
<b>Сценарій 2 – витрати у схемі лікування з ТН ДИСПОРТ, грн</b>	■	■	■	■	■
<b>● з них витрати на ТН ДИСПОРТ, грн</b>	■	■	■	■	■
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	■	■	■	■	■
<b>Кількість додатково пролікованих пацієнтів</b>	■	■	■	■	■
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів (порівняно з ТН “КСЕОМІН”)</b>					
<b>Сценарій 1 – витрати у схемі лікування без ТН ДИСПОРТ (витрати на ТН КСЕОМІН), грн</b>	■	■	■	■	■
<b>Сценарій 2 – витрати у схемі лікування з ТН ДИСПОРТ, грн</b>	■	■	■	■	■
<b>● з них витрати на ТН ДИСПОРТ, грн</b>	■	■	■	■	■
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	■	■	■	■	■
<b>Кількість додатково пролікованих пацієнтів</b>	■	■	■	■	■

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А з ТН ДИСПОРТ, вплив на бюджет протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років на ботулінічний токсин типу А з ТН БОТОКС становитимуть [REDACTED] грн, на ботулінічний токсин типу А з ТН КСЕОМІН – [REDACTED] грн. Економія коштів на лікування когорти пацієнтів схемою з ТН ДИСПОРТ коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на 1 рік порівняно з лікуванням когорти пацієнтів ТН БОТОКС та від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на 1 рік порівняно з лікуванням когорти пацієнтів ТН КСЕОМІН. Перехід на застосування ботулінічного токсину типу А з ТН ДИСПОРТ призведе до економії коштів у розмірі [REDACTED] грн протягом 5 років у сценарії порівняння з ТН БОТОКС та [REDACTED] грн протягом 5 років у сценарії з ТН КСЕОМІН.

**Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат додаткового аналізу впливу на показники бюджету:**

*Заявником при розрахунку потреби для системи охорони здоров'я у ЛЗ враховано лише кількість нововиявлених пацієнтів, які перенесли інсульт або ЧМТ та потребуватимуть застосування заявленого ЛЗ. Однак необхідно зауважити, що потреба у заявленому ЛЗ потенційно може бути більшою, оскільки певна кількість пацієнтів зі спастичністю верхньої кінцівки після перенесеного інсульту або ЧМТ потребуватимуть лікування і в подальші роки. Відповідно, витрати у сценаріях лікування потенційно можуть бути вищими.*

**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 представлено порівняно з плацебо. Однак заявником було надано два фармакоеконімічні аналізи: основний – за методом витрати-корисність порівняно з плацебо та додатковий – за методом мінімізація витрат порівняно з іншими ТН ботулінічного токсину типу А. Плацебо (або відсутність медикаментозного лікування) як компаратор для представлення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого ЛЗ є прийнятним та обґрунтованим.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ ботулінічний токсин типу А (ТН ДИСПОРТ) та плацебо представлена у досьє за результатами рандомізованого багатоцентрового подвійно сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази III NCT01313299 (Gracies J.M., et al., 2015), метою якого було оцінити безпеку та ефективність одноразової внутрішньом'язової ін'єкції аβοВоNTA в спастичні м'язи верхніх кінцівок у дорослих із геміпарезом після перенесеного інсульту або ЧМТ. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 та отримували лікування аботулотоксином А (ТН ДИСПОРТ) у дозуванні 500 ОД або 1000 ОД або плацебо. Результати у досьє представлено лише за однією з чотирьох клінічних точок, визначених у PICO, а саме за глобальною оцінкою лікаря (Physician Global Assessment, PGA): середня різниця в балах за PGA через 4 тижні після ін'єкції була значущою як між групою аботулотоксину А 500 ОД та плацебо ( $p = 0,0003$ ) так і між групою аботулотоксину А 1000 ОД та плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Інформація про наявність клінічних переваг застосування лікарського засобу ботулінічного токсину типу А порівняно з плацебо за глобальною оцінкою лікаря у досьє представлена коректно. В той же час, представлені результати не є послідовними з

фармакоекономічним аналізом, оскільки при проведенні фармакоекономічного аналізу було враховано результати щодо покращення функціональних можливостей верхніх кінцівок за DAS.

За результатами оцінки профілю безпеки заявленого ЛЗ порівняно з плацебо встановлено, що два (2%) пацієнта у групі плацебо, шість (7%) у групі аботулотоксину А 500 ОД та сім (9%) у групі аботулотоксину А 1000 ОД мали легкі або помірні побічні ефекти, що пов'язані з лікуванням. Будь-які серйозні побічні ефекти виникли у трьох (4%) пацієнтів у групі плацебо; у трьох (4%) пацієнтів у групі аботулотоксину 500 ОД та у трьох (4%) у групі аботулотоксину 1000 ОД). Двоє пацієнтів померли під час дослідження. Смерть чи будь-які серйозні побічні ефекти на думку дослідників не були пов'язані із лікуванням.

Необхідно відмітити, що оцінка клінічної ефективності аботулотоксину А порівняно з плацебо у клінічному розділі досє представлена за глобальною оцінкою лікаря (PGA), що представляє собою суб'єктивну оцінку лікарем відповіді пацієнта на лікування. У дослідженні не зазначено, що саме було включено до супутньої фізіотерапії, однак відсоток пацієнтів, що отримували супутню фізіотерапію був порівнюваним між групами (44-48%). До дослідження були включені пацієнти із спастичністю верхніх кінцівок після перенесеного інсульту (89-90%) та після ЧМТ (8-11%).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування ЛЗ ботулінічний токсин типу А для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) за результатами частотного аналізу та є менш витратним, порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) за результатами байєсового аналізу. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) за результатами аналізу витрати-корисність з використанням частотного аналізу знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), такі витрати є малоефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, за результатами байєсового аналізу – ботулінічний токсин типу А є технологією, що домінує (домінуюча технологія), оскільки призводить до менших витрат і забезпечує вищу користь. Висновок заявника про те, що застосування ботулінічного токсину типу А забезпечує вищу користь є коректним, проте описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори мають вплив на значення розрахованих заявником витрат та, відповідно, розрахованого заявником значення ICER. Розрахований заявником ICER має високий ступінь невизначеності, зокрема, значний вплив на результати заявника може мати те, що у розрахунках заявника не було враховано факт того, що застосування заявленої медичної технології має розглядатися як елемент комплексної реабілітаційної терапії (а не самостійний метод лікування), а також те, що у розрахунках заявника було включено непрямі витрати (оплата листків непрацездатності для пацієнтів у тяжкому стані захворювання). Використання у розрахунках припущення, що різниця витрат у моделі фармакоекономічного аналізу складається тільки з витрат на ботулінічний токсин типу А (тобто виключення непрямих витрат та врахування того, що всі пацієнти у групі лікування ботулінічним токсином типу А отримуватимуть лікування заявленим ЛЗ у схемі комплексної реабілітаційної терапії) призведе до того, що значення ICER у моделі заявника з використанням частотного аналізу збільшиться у [REDACTED] рази, з використанням байєсового аналізу – ICER стане додатнім (тобто заявлена медична технологія не буде домінуючою – заявлена медична технологія буде більш ефективна, проте і більш витратна, ніж компаратор). Незалежно від типу аналізу, значення ICER буде більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні є неефективними витратами.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи описані в підпункті 3 та 4 пункту 3 Висновку фактори, уповноваженим органом було встановлено, що щорічний вплив на бюджет закупівлі ботулінічного токсину типу А буде великим (понад 100 млн грн)

відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році для дорослих пацієнтів з фокальною спастичністю верхніх кінцівок і перевищуватиме (кожного року, крім першого року прогнозування) рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] рази, залежно від року прогнозування. Також потрібно враховувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету у зв'язку із неврахуванням заявником того, що певна кількість пацієнтів зі спастичністю верхніх кінцівок після перенесеного інсульту або ЧМТ потребуватимуть лікування і в подальші роки, тому кількість пацієнтів, які потребуватимуть симптоматичного лікування ботулінічним токсином типу А потенційно може бути більшою, проте вплив на бюджет, відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні, залишатиметься великим у разі повного переходу на застосування заявленої медичної технології і перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

Додатково заявником було проведено фармакоекономічний аналіз методом мінімізації витрат ботулінічного токсину типу А (порівняння витрат на застосування заявленого ЛЗ (абоботулотоксин А, ТН ДИСПОРТ) з онаботулотоксином А (ТН БОТОКС) та інкоботулотоксином А (ТН КСЕОМІН)). За умови застосування максимально можливих доз на одне застосування та найкоротших інтервалів між введеннями ботулінічного токсину типу А відповідно до інструкцій для медичного застосування було встановлено, що витрати на рік лікування ТН ДИСПОРТ є нижчими як за рік лікування ТН БОТОКС, так і за рік лікування ТН КСЕОМІН (рік лікування одного пацієнта ТН ДИСПОРТ є на [REDACTED] грн нижчими, порівняно з ТН БОТОКС та на [REDACTED] грн нижчими, порівняно з ТН КСЕОМІН), що є коректним. Однак описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованих заявником різниць витрат.

На підставі додаткових розрахунків, наданих заявником та враховуючи описаний у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактор, уповноваженим органом було встановлено, що щорічний вплив на бюджет закупівлі ботулінічного токсину типу А буде великим (понад 100 млн грн) відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році для дорослих пацієнтів з фокальною спастичністю верхніх кінцівок і щороку перевищуватиме (кожного року, крім першого року прогнозування) рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] рази, залежно від року прогнозування. Також потрібно враховувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету, про що було зазначено вище.

**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 (ТН ДИСПОРТ) для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок

у дорослих після перенесеного інсульту чи черепно-мозкових травм щодо можливості включення заявленого лікарського засобу 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 “Лікарські засоби та медичні вироби для закладів охорони здоров'я для забезпечення лікування хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями” та щодо можливості залишити ботулінічний токсин типу А 500 ОД та 300 ОД у Національному переліку (або Позитивному переліку лікарських засобів).

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

За результатами проведеної експертизи встановлено, що за даними клінічного дослідження NCT01313299 (*Gracies J.M., et al., 2015*) через 4 тижні після ін'єкції зміни м'язового тону у первинній цільовій групі м'язів за балами за модифікованою шкалою Ешворта порівняно з початковим рівнем були значущими як у групі аботулотоксину А 500 ОД ( $p < 0,0001$ ), так і в групі аботулотоксину А 1000 ОД ( $p < 0,0001$ ) порівняно з плацебо; середня різниця в балах за глобальною оцінкою лікаря була значущою як між групою аботулотоксину А 500 ОД та плацебо ( $p = 0,0003$ ) так і між групою аботулотоксину А 1000 ОД та плацебо ( $p < 0,0001$ ); середні зміни в балах за шкалою оцінки непрацездатності за основною метою лікування (одягання, гігієна, положення кінцівок та біль) порівняно з початковим рівнем не були значущими порівняно з плацебо як у групі аботулотоксину А 500 ОД ( $p = 0,2560$ ) так і в групі аботулотоксину А 1000 ОД ( $p = 0,0772$ ); не було встановлено суттєвих відмінностей між трьома групами щодо різниці балів за модифікованою шкалою Френчай порівняно з вихідним рівнем (аботулотоксину А 500 ОД порівняно з плацебо,  $p = 0,3133$ ; аботулотоксину А 500 ОД порівняно з плацебо,  $p = 0,5406$ ).

Результати оцінки через 12 тижнів після ін'єкції демонструють статистично значущу різницю на користь аботулотоксину А в обох дозуваннях порівняно з плацебо за зміною м'язового тону у первинній цільовій групі м'язів за балами за модифікованою шкалою Ешворта порівняно з початковим рівнем (аботулотоксину А 500 ОД  $p = 0,0001$ ; аботулотоксину А 1000 ОД  $p < 0,0001$ ); середній бал за глобальною оцінкою лікаря та середні зміни в балах за шкалою оцінки непрацездатності за основною метою лікування були значущими порівняно з плацебо в групі аботулотоксину А 1000 ОД ( $p = 0,0011$  та  $p = 0,0030$  відповідно), але не в групі аботулотоксину А 500 ОД ( $p = 0,5370$  та  $p = 0,1041$  відповідно).

За результатами оцінки профілю безпеки заявленого ЛЗ порівняно з плацебо встановлено, що два (2%) пацієнта у групі плацебо, шість (7%) у групі аботулотоксину А 500 ОД та сім (9%) у групі аботулотоксину А 1000 ОД мали легкі або помірні побічні ефекти, що пов'язані з лікуванням. Будь-які серйозні побічні ефекти виникли у трьох (4%) пацієнтів у групі плацебо; у трьох (4%) пацієнтів у групі аботулотоксину А 500 ОД та у трьох (4%) у групі аботулотоксину А 1000 ОД). Двоє пацієнтів померли під час дослідження. Смерть чи будь-які серйозні побічні ефекти на думку дослідників не були пов'язані із лікуванням.

Відповідно до міжнародних рекомендацій Американської академії неврології 2016 року, Королівського коледжу лікарів 2018 року, Канадських рекомендацій найкращої практики 2019 року, Американської кардіологічної асоціації та Американської асоціації інсульту 2016 року застосування ботулінічного токсину типу А рекомендовано при симптоматичному лікуванні фокальної спастичності верхніх кінцівок та має бути частиною реабілітаційної програми, яка включає фізичне лікування та/або реабілітацію для досягнення оптимального клінічного ефекту.

Як зазначають клінічні фахівці України метою лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок є усунення обтяжуючих факторів, зменшення вираженості симптомів, покращення функції та запобігання погіршенню стану. Для лікування спастичності використовують

немедикаментозні та медикаментозні методи лікування спастичності (баклофен, тизанідин, введення ботулотоксину, в окремих випадках можливо розглянути прийом діазепаму та клоназепаму).

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування ботулінічного токсину типу А забезпечує додаткові 0,05 QALY з використанням частотного аналізу та 0,08 QALY з використанням байєсового аналізу порівняно з плацебо (відсутність медикаментозного лікування) для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих. За розрахунками заявника при використанні частотного аналізу витрати на один додатково набутий QALY є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, при застосуванні байєсового аналізу – ботулінічний токсин типу А є технологією, що домінує (домінуюча технологія), оскільки призводить до менших витрат і забезпечує вищу користь.

Варто зауважити, що висновок заявника про те, що застосування ботулінічного токсину типу А забезпечує вищу користь є коректним, проте описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованих заявником витрат та, відповідно, розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Розрахований заявником ICER має високий ступінь невизначеності, зокрема, значний вплив на результати заявника може мати те, що у розрахунках заявника не було враховано факт того, що застосування заявленої медичної технології має розглядатися як елемент комплексної реабілітаційної терапії (а не самостійний метод лікування), а також те, що у розрахунках заявника було включено непрямі витрати (оплата листків непрацездатності для пацієнтів у тяжкому стані захворювання в обох групах лікування). Використання у розрахунках припущення, що різниця витрат у моделі фармакоекономічного аналізу складається тільки з витрат на ботулінічний токсин типу А (тобто виключення непрямих витрат та врахування того, що всі пацієнти у групі лікування ботулінічним токсином типу А отримуватимуть лікування заявленим лікарським засобом у схемі комплексної реабілітаційної терапії) призведе до того, що значення ICER у моделі заявника з використанням частотного аналізу збільшиться у [REDACTED] рази, з використанням байєсового аналізу – ICER стане додатнім (тобто заявлена медична технологія не буде домінуючою – заявлена медична технологія буде більш ефективна, проте і більш витратна, ніж компаратор). Незалежно від типу аналізу, значення ICER буде більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні є неефективними витратами.

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на терапію ботулінічним токсином типу А, вплив на бюджет протягом усіх п'яти років буде великим (понад 100 млн грн) при застосуванні обох підходів до аналізу (витрати на ботулінічний токсин типу А є однаковими, незалежно від обраного типу аналізу – частотний аналіз чи байєсовий аналіз) та перевищуватиме (кожного року, крім першого року прогнозування) рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн у [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

Варто зауважити, що фактори впливу на розраховані заявником витрати, описані вище, можуть мати вплив на результати визначеного заявником додаткового впливу на бюджет незалежно від обраного типу аналізу (частотний чи байєсовий). Також потрібно враховувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету у зв'язку із неврахуванням заявником того, що певна кількість пацієнтів зі спастичністю верхніх кінцівок після перенесеного інсульту або черепно-мозкових травм потребуватимуть лікування і в подальші роки, тому кількість пацієнтів, які

потребуватимуть симптоматичного лікування ботулінічним токсином типу А потенційно може бути більшою, проте вплив на бюджет, відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні, залишатиметься великим у разі повного переходу на застосування заявленої медичної технології і перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

Таким чином, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом "Лікарські засоби та медичні вироби для закладів охорони здоров'я для забезпечення лікування хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями" лікарського засобу ботулінічний токсин типу А 500 ОД (ТН ДИСПОРТ) для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих після перенесеного інсульту чи черепно-мозкових травм та щодо можливості залишити ботулінічний токсин типу А 500 ОД та 300 ОД у Національному переліку (або Позитивному переліку лікарських засобів) відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування ботулінічного токсину типу А при симптоматичному лікуванні фокальної спастичності верхніх кінцівок (Американська академія неврології 2016 року, Американська кардіологічна асоціація та Американська асоціація інсульту 2016 року, Королівський коледж лікарів 2018 року, Канадські рекомендації найкращої практики 2019 року);

- за результатами порівняльної клінічної ефективності (за даними рандомізованого багатоцентрового подвійно сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази III NCT01313299 (*Gracies J.M., et al., 2015*)) встановлено, що при одноразовій внутрішньом'язовій ін'єкції аботулотоксину типу А через 4 тижні після ін'єкції статистично значуща різниця порівняно з плацебо була встановлена для обох дозувань (500 ОД та 1000 ОД) за оцінкою зміни м'язового тону у первинній цільовій групі м'язів за балами за модифікованою шкалою Ешворта порівняно з початковим рівнем, середньої різниці в балах за глобальною оцінкою лікаря; не було виявлено статистично значущої різниці через 4 тижні після ін'єкції порівняно з плацебо для обох дозувань (500 ОД та 1000 ОД) за оцінкою середніх змін в балах за шкалою оцінки непрацездатності за основною метою лікування (одягання, гігієна, положення кінцівок та біль) та за оцінкою різниці балів за модифікованою шкалою Френчай порівняно з вихідним рівнем. Результати оцінки через 12 тижнів після ін'єкції демонструють статистично значущу різницю на користь аботулотоксину А в обох дозуваннях порівняно з плацебо за зміною м'язового тону у первинній цільовій групі м'язів за балами за модифікованою шкалою Ешворта порівняно з початковим рівнем, за оцінкою середнього балу за глобальною оцінкою лікаря та середніх змін в балах за шкалою оцінки непрацездатності за основною метою лікування були значущими порівняно з плацебо в групі аботулотоксину А 1000 ОД, але не в групі аботулотоксину А 500 ОД);

- результати профілю безпеки (за даними дослідження NCT01313299 (*Gracies J.M., et al., 2015*)) профіль безпеки аботулотоксину А є прийнятним; побічні ефекти, що пов'язані з лікуванням, були помірними та легкими, частота виникнення серйозних побічних ефектів була порівнювана між групами; двоє пацієнтів померли під час дослідження; смерть чи будь-які серйозні побічні ефекти на думку дослідників не були пов'язані із лікуванням);

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- результати аналізу ефективності витрат мають високий ступінь невизначеності, незалежно від обраного типу аналізу значення ICER може бути більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER



в Україні є неефективними витратами;

- аналіз впливу на показники бюджету на кожен рік прогнозування показав, що вплив на бюджет буде великим (понад 100 млн грн) та перевищуватиме (кожного року, крім першого року прогнозування) рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн у [REDACTED] рази залежно від року прогнозування;

- епідеміологічні показники щодо захворювання (клінічними фахівцями було зазначено, що епідеміологічні дослідження щодо частоти розвитку фокальної спастичності верхніх кінцівок після перенесеного інсульту або черепно-мозкової травми в Україні не проведені, що призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров'я);

- орієнтовна кількість пацієнтів (прогнозована кількість пацієнтів зі спастичністю верхніх кінців після перенесеного інсульту або черепно-мозкової травми за даними досьє склала 12 783 особи на 2023 рік; враховано лише кількість нововиявлених пацієнтів, які перенесли інсульт або черепно-мозкової травми та потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, потреба потенційно може бути більшою, оскільки певна кількість пацієнтів зі спастичністю верхньої кінцівки після перенесеного інсульту або черепно-мозкової травми потребуватимуть лікування і в подальші роки. Крім того, за даними дослідження NCT01313312 (*Gracies J.M., et al., 2018*) значна частина пацієнтів не потребувала повторної ін'єкції на 12-му тижні);

- 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 послуги з реабілітації в сфері охорони здоров'я, а також першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань, зокрема, артеріальної гіпертензії, гострого інфаркту міокарда та церебро-васкулярних захворювань, зокрема гострого мозкового інсульту);

- відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України за міжнародною непатентованою назвою *botulinum toxin* зареєстровані наступні лікарські засоби, які мають відповідне показанням для медичного застосування, та реалізуються на ринку України – торговельні назви БОТОКС та КСЕОМІН. Інструкції для медичного застосування кожного з ботулінічних токсинів типу А в Україні містять інформацію щодо рекомендованих доз та груп м'язів для проведення ботулінотерапії, що є специфічними для кожної торговельної назви. Зазначаємо, що за даними оновленої практичної настанови Американської академії неврології 2016 року недостатньо доказів того, що будь-який із ботулінічних токсинів є кращим за інші у зв'язку із відсутністю порівняльних випробувань та у Національній настанові Королівського коледжу лікарів Великобританії 2018 року вказано, що клініцисти повинні враховувати різні схеми дозування різних представників ботулінічного токсину типу А).

Лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок після інсульту або черепно-мозкової травми ботулінічним токсином типу А є індивідуальним, оскільки залежить від ступеня тяжкості ураження мозку, кількості спастичних м'язів, супутньої фізіотерапії та загального стану пацієнтів. Даний метод не є патогенетичним лікуванням, а передбачає симптоматичне лікування спастичності, та має розглядатися як елемент комплексної реабілітаційної терапії (а не самостійний метод лікування). Ін'єкційне введення ботулінічного токсину типу А потребує залучення кваліфікованих та спеціально навчених фахівців. В той же час, потреба у заявленому лікарському засобі для системи охорони здоров'я є невизначеною та потребує подальших епідеміологічних досліджень.

Наразі за Програмою медичних гарантій Національної служби здоров'я України у межах пакету “Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у стаціонарних умовах” передбачено забезпечення за державний кошт лікарських засобів з Національного переліку основних лікарських засобів, медичних виробів та витратних матеріалів відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. Програма медичних гарантій Національної служби

здоров'я України є невід'ємною складовою універсального медичного охоплення та визначає перелік та обсяг медичних послуг, медичних виробів та лікарських засобів, повну оплату надання яких пацієнтам держава гарантує за рахунок коштів Державного бюджету України згідно з тарифом.

Наразі до Національного переліку включено міжнародне непатентоване найменування ботулінічний токсин у лікарській формі порошок для приготування розчину для ін'єкцій (100 ОД, 200 ОД, 300 ОД, 500 ОД) та ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій (50 ОД, 200 ОД). Державна ОМТ, а саме експертиза результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності, наданих заявником, здійснена уповноваженим органом для застосування ботулінічного токсину типу А 500 ОД у пацієнтів із фокальною спастичністю верхніх кінцівок як після перенесеного інсульту, так і після черепно-мозкової травми.

Враховуючи вищевикладене, рекомендовано продовжити забезпечення пацієнтів із фокальною спастичністю верхніх кінцівок як після перенесеного інсульту, так і після черепно-мозкової травми заявленим у даному дос'є ботулінічним токсином типу А 500 ОД через закупівлі закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, згідно з Національним переліком та не рекомендовано включення 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 "Лікарські засоби та медичні вироби для закладів охорони здоров'я для забезпечення лікування хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями".

## **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.