



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
глекапревір/пібрентасвір**

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. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу. 11.07.2022

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 11.07.2022 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

МАВІРЕТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 100 мг/40 мг; № 84: по 3 таблетки у блистері, по 7 блистерів у картонній коробці; 4 картонні коробки у груповій упаковці.

РП UA/18645/01/01 термін дії з 23.03.2021 по 23.03.2026.

Виробник: Еббві Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; Фурньє Лабораторіз Айрленд Лімітед, Ірландія.

Заявник: ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія

2) торговельна назва лікарського засобу:

МАВІРЕТ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Глекапревір/пібрентасвір (Glecaprevir and pibrentasvir)

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

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру;

допоміжні речовини: коповідон (тип К 28), вітамін Е (токоферол), поліетиленгліколю сукцинат, кремній колоїдний безводний, пропіленгліколю монокаприлат (тип ІІ), натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат, гіпромелоза 2910 (Е 464), лактози моногідрат, титану діоксид, макрогол 3350, оксид заліза червоний (Е 172).

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою 100 мг/40 мг; № 84: по 3 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; 4 картонні коробки у груповій упаковці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

рекомендована доза лікарського засобу Мавірет становить 300 мг/120 мг, тобто три таблетки по 100 мг/40 мг, які приймають перорально один раз на день під час їди.

Таблиця 1. Рекомендована тривалість лікування лікарським засобом Мавірет для пацієнтів, які раніше отримували лікування

Генотип	Пацієнти, які раніше отримували лікування:	Рекомендована тривалість лікування	
		Без цирозу	З компенсованим цирозом (клас А за Чайлдом – П'ю)
1	інгібіторами NS5A ¹ , але не інгібіторами протеази NS3/4A	16 тижнів	16 тижнів
	інгібіторами протеази NS3/4A ² , але не інгібіторами NS5A	12 тижнів	12 тижнів
1, 2, 3, 4, 5, або 6	ПРС ³	8 тижнів	12 тижнів
3	ПРС ³	16 тижнів	16 тижнів

¹Пацієнти в клінічних дослідженнях мали досвід лікування схемами, що містять ледіпасвір і софосбувір або даклатасвір з пегільованим інтерфероном та рибавірином.

²Пацієнти в клінічних дослідженнях мали досвід лікування схемами, що містять симепревір і софосбувір або симепревір, боцепревір або телапревір з пегільованим інтерфероном та рибавірином.

³ПРС – пегільований інтерферон (ІІ), рибавірин (Р) та/або софосбувір (С), але без досвіду лікування інгібіторами NS3/4A або NS5A.

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

МАВІРЕТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 100 мг/40 мг; № 84: по 3 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; 4 картонні коробки у груповій упаковці. РП UA/18645/01/01 термін дії з 23.03.2021 по 23.03.2026².

МАВІРЕТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 100 мг/40 мг; № 84: по 3 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; 4 картонні коробки у груповій упаковці. РП UA/18231/01/01 термін дії з 19.08.2020 по 19.08.2025³.

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

Мавірет являє собою комбінований препарат, що містить фіксовану дозу двох пангенотипних противірусних препаратів прямої дії – глекапревіру (інгібітор протеази NS3/4A) та пібрентасвіру (інгібітор NS5A), мішенню яких є декілька етапів у життєвому циклі вірусу гепатиту С.

Глекапревір – це пангенотипний інгібітор протеази NS3/4A ВГС, яка необхідна для протеолітичного розщеплення поліпротеїну, що кодується вірусом гепатиту С, у зрілі форми білків NS3, NS4A, NS4B, NS5A та NS5B та є життєво важливою для реплікації вірусу.

² <http://www.drlz.com.ua/>

³ <http://www.drlz.com.ua/>

Пібрентасвір – це пангенотипний інгібітор NS5А ВГС, що є необхідним для реплікації вірусної РНК та збирання віріонів. Механізм дії пібрентасвіру було охарактеризовано на основі досліджень антивірусної активності у культурі клітин та досліджень з картуванням резистентності до цієї лікарської речовини.

Фармакотерапевтична група: Протівірусні засоби для системного застосування. Протівірусні препарати для лікування інфекції вірусу гепатиту С. Глекапревір і пібрентасвір. Код АТХ J05A P57.

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

Лікарський засіб Мавірет показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С (далі - ХВГС) генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів.

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

Лікарський засіб Мавірет показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6 без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлдом – П'ю) у дорослих і підлітків віком від 12 років або з масою тіла не менше 45 кг.

Лікарський засіб Мавірет показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С генотипу 1 у дорослих і підлітків віком від 12 років або з масою тіла не менше 45 кг, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів.

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 згідно «Переліка пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати» (Версія 1.1, 2018), розробленого Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України ХВГС включений до пріоритетних напрямів охорони здоров'я «Цироз та інші хронічні захворювання печінки в результаті гепатиту С (В 18.2).

До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться профілактика, контроль та лікування інфекційних захворювань, зокрема вірусного гепатиту С. Показанням до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється, є лікування пацієнтів лікування ХВГС генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів.

Також одним із пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки, відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» є підвищення доступності основних (життєво необхідних) лікарських засобів. Глекапревір/пібрентасвір включено до розділу 6.4.4.2 “Лікарські засоби від гепатиту С”, підрозділ 6.4.4.2.1 “Пангенотипні комбінації препаратів прямої протівірусної дії” Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 22 версії 2021 року⁴ у формі таблеток 100 мг + 40 мг глекапревіру і пібрентасвіру відповідно, у формі гранул 50 мг + 20 мг у саше глекапревіру і пібрентасвіру відповідно.

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)

⁴ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

Вірусні гепатити (ВГ) є значним тягарем для системи охорони здоров'я через широку розповсюдженість, особливості шляхів передачі, труднощі діагностування, розвиток серйозних ускладнень хвороби, обмежений доступ до лікування, а також низький рівень усвідомленої поінформованості загального населення та медичних працівників. Хвороби, зумовлені хронічними ВГ, зокрема цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома — первинний рак печінки — є значним тягарем для системи охорони здоров'я, оскільки призводять до інвалідності, скорочення тривалості та якості життя працездатного населення і передчасної смертності.

Глобальну поширеність інфекції вірусного гепатиту С (ВГС) оцінюють у 2–3 %, що у світовому масштабі становить 130–170 млн хворих. Розподіл інфекції ВГС дуже мінливий, поширеність в окремих країнах коливається від <1 % до >10 %. Найбільш поширеною хвороба є в Африці та на Близькому Сході, значно менше випадків реєструють в Америці, Австралії та Північній і Західній Європі⁵.

За даними буклету, який був підготовлений Державною установою «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» (далі - ЦГЗ) у партнерстві з «Лікарями без кордонів», за оцінками національних експертів, станом на 01.01.2019, в Україні 5 % населення (2 107 660) інфіковані ВГС, 3,6 % (1 517 515) – мають ХВГС.

Незалежно від стадії ураження печінки, всі хворі на ВГС мають отримати лікування, оскільки можуть повністю одужати. Чим раніше розпочати лікування, тим вищі шанси на одужання. Для лікування ВГС використовують високоєфективні препарати прямої противірусної дії (ПППД), які майже не спричиняють побічних реакцій (ПР) і призводять до повного одужання більш як 95 % пацієнтів⁶.

У досьє зазначено, що при розрахунку потреби у лікарському засобі системи охорони здоров'я використовувались дані буклету, який був підготовлений ЦГЗ у партнерстві з «Лікарями без кордонів»/Médecins Sans Frontières «Вірусні гепатити В та С як загроза громадському здоров'ю» 2020 р., дані дисертацій^{7,8} та бази даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України «PharmXplorer».

Згідно з буклетом ЦГЗ, в Україні станом на початок 2019 р. під медичним наглядом перебуває тільки 5,4 % (**82 654**) осіб відносно оціночної кількості хворих на ВГС.

Для розрахунку середньозваженого показника інфікованості на ВГС генотипу 1 в Україні було взято дані з буклету щодо пацієнтів у Миколаївській області (**59,1 %** мали ВГС генотипу 1), дані дисертації «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С. 2018 р.»⁶ щодо пацієнтів з ВГС 1 типу у Донецькій області (**51,3 %**), а також дані дисертації «Особливості перебігу HCV-асоційованого цирозу печінки в залежності від його стадії, 2015 р.»⁷ (серед обстежених пацієнтів ВГС генотипу 1 виявлений у **68,3 %**). Середньозважений показник інфікованості на ВГС генотипу 1 в Україні склав **59,6 %**, що становить **49 261** пацієнт.

Для підрахунку кількості дорослих пацієнтів з ХВГС, у яких була неефективна попередня терапія ПППД, були проаналізовані бюджетні закупівлі ПППД впродовж попередніх років. Зокрема була підрахована кількість упаковок лікарських засобів, які зареєстровані в Україні і належать до ПППД та їх комбінацій, — софосбувір, ледіпасвір, дасабувір, даклатасвір, велпатасвір.

Згідно даних офіційного сайту МОЗ (накази про розподіл лікарських засобів для лікування хворих на ВГС), держава почала закуповувати ПППД із середини 2016 р. Загалом, із середини 2016 року за кошти державного бюджету, відповідно до даних «PharmXplorer», було придбано **155 405 упаковок** ПППД, які мають у складі пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5А вірусу гепатиту С. Тобто, за принципом пропорційного

⁵ Epidemiology and natural history of HCV infection. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. Hajarizadeh, B. et al. advance online publication 2 July 2013

⁶ https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/FINAL_MSIF_2020_22_Januar_small.pdf

⁷ <https://dspace.vnu.edu.ua/handle/123456789/4110?locale-attribute=ru>

⁸ <https://duieih.kiev.ua/Дисертація%20Безродна.pdf>

розподілу пацієнти з ВГС генотипу 1 (59,6 %) загалом використали **92 621 упаковку** ПППД, які були закуплені за рахунок державного бюджету.

За даними дисертацій встановлено, що кількість пацієнтів без цирозу печінки, які мають стадії фіброзу F0–F3, у загальній популяції становить **79 %** (24 390 пацієнтів), відповідно пацієнтів із цирозом печінки — **21 %** (3 242 пацієнтів)^{6,9}.

Було враховано, що пацієнтам без цирозу ПППД призначають впродовж 12 тижнів (3 упаковки), а пацієнтам із цирозом печінки — впродовж 24 тижнів (6 упаковок). Зважаючи на ці дані, розраховано, що із середини 2016 р. по 2020 р. 24 390 пацієнти без цирозу печінки використали 73 171 упаковку ПППД, а 3 242 хворих із цирозом печінки використали 19 450 упаковок ПППД.

Загалом за **4,5 роки** число пролікованих хворих на ХВГС генотипу 1 становило **27 632 особи**, що у середньому складає **6 140 пацієнтів щорічно**.

За даними ретроспективного одноцентрового когортного дослідження Xia H., et al.¹⁰ середня ефективність лікування ХВГС ПППД становить **98%**. Розраховано кількість пацієнтів з неефективністю попереднього лікування ПППД – 123 особи щорічно.

Отже, потенційна кількість пацієнтів, які отримують лікування ХВГС ПППД за рахунок коштів державного та місцевих бюджетів і які потребують переліковування через неефективність таких лікарських засобів, у **2021 р. буде становити 123 особи** за даними заявника.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ) було проведено пошук даних щодо ефективності ПППД при лікуванні ХВГС з метою верифікації розрахунків заявника щодо неефективності попереднього лікування ПППД, оскільки цільовою популяцією оцінки є раніше ліковані пацієнти. За даними ВООЗ, 2022¹¹ та за рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки та Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб, 2020¹² схеми ПППД успішно виліковують інфекцію ВГС у > 95% пацієнтів (висновок зроблено за результатами систематичного огляду Ohuwaseun F. et al. 2017¹³).

Уповноважений орган з державної ОМТ погоджується з таким підходом заявника до розрахунку та представлення потреби. Дані вилучено коректно, вони є послідовними з аналізом впливу на бюджет.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ знайдена додатково інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті за 2019 рік (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME). Дані щодо загального тягара, пов'язаного з гепатитом С, цирозу і інших хронічних захворювань печінки, внаслідок гепатиту С, а також щодо раку печінки, який спричинений гепатитом С представлено в таблиці нижче за показниками років життя, скоригованих за непрацездатністю (DALY), поширеності, захворюваності та смертності в Україні у всіх вікових категоріях.

Таблиця 2. Епідеміологічні дані IHME щодо ВГС та захворювань/станів, пов'язаних з ВГС

Захворювання/стан	DALY	Поширеність, к-сть осіб	Захворюваність, к-сть осіб	Смертність, к-сть осіб
Загальний тягар, пов'язаний з гепатитом С	156 655	1 194 143	37 181	4 297
Цироз та інші хронічні захворювання	144 961	1 189 648	2 270	3 713

⁹ [https://www.vnmue.edu.ua/downloads/other/aref_Potii\(1\).pdf](https://www.vnmue.edu.ua/downloads/other/aref_Potii(1).pdf)

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7248196/>

¹¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816111/>

¹³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319996/>

печінки, внаслідок гепатиту С				
Рак печінки, спричинений гепатитом С	11 146	528	533	572

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті за 2019 рік поширеність ВГС в Україні становила 1 194 143 особи, за оцінками національних експертів станом на початок 2019 року кількість осіб в Україні з ВГС склала 1 517 515¹⁴. Варто зауважити, що під медичним наглядом за даними буклету ЦГЗ станом на початок 2019 перебувало всього 82 654 особи. Такі дані свідчать про недостатнє охоплення діагностикою та лікуванням пацієнтів з ВГС.

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

Заявлений лікарський засіб глекапревір/пібрентасвір включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ 22 версії 2021 року¹⁵ для лікування вірусного гепатиту С.

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population): дорослі пацієнти з ХВГС генотипу 1 без/з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлдом – П'ю), які раніше отримували лікування ПППД, а саме за схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів.

Втручання (I, intervention): глекапревір/пібрентасвір.

Компаратор (C, comparator): симптоматична терапія та спостереження за пацієнтом.

Кінцеві точки (O, outcomes): стійка вірусологічна відповідь (СВВ), збережені роки життя, роки життя з поправкою на якість.

В досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора симптоматичної терапії та спостереження за пацієнтом.

Враховано рекомендації Європейської асоціації з дослідження печінки, 2020 р. (The European Association for the Study of the Liver, EASL 2020 р.¹⁶), за якими нелікованих пацієнтів із ХВГС і тих, хто не відповів на кілька курсів відповідного лікування (невиліковні пацієнти), слід регулярно контролювати. Причини не лікування та невдачі лікування мають бути чітко задокументовані. Нелікованих пацієнтів слід обстежувати кожні 1–2 роки за допомогою неінвазивних методів дослідження. Пацієнти з прогресуючим фіброзом (METAVIR F3) і цирозом печінки (METAVIR F4) мають проходити спеціальне УЗД кожні 6 міс.

Також заявником було проведено аналіз доступних схем терапії та переліковування осіб, які мали попередній неуспішний досвід лікування ПППД (софосбувір/ледіпасвір, софосбувір/велпатасвір, омбітасвір/парітапревір, ритонавір і дасабувір, софосбувір + даклатасвір) в Україні. У рамках досьє комбінація глекапревіру і пібрентасвіру враховує потребу у переліковуванні пацієнтів із ХВГС, які мали попередній неуспішний досвід терапії ПППД, а саме, інгібіторами NS5А-білка або інгібіторами протеази NS3/4А, але не препаратами обох класів. Оскільки переважна більшість пацієнтів отримує в Україні лікування схемами, що містять інгібітори NS5А (даклатасвір, велпатасвір, ледіпасвір, омбітасвір), а доступ до схем лікування, що містять інгібітори протеази NS3/4А (воксілапревір, гразопревір, парітапревір, сімепревір), обмежений, поточною практикою лікування пацієнтів в Україні, які не досягли СВВ12, тобто СВВ через 12 тижнів після лікування ПППД, залишається симптоматична терапія та спостереження за пацієнтом.

Уповноваженим органом з державної ОМТ були надіслані листи із запитом до фахівців щодо тактики ведення в умовах реальної клінічної практики в Україні дорослих пацієнтів з вірусним гепатитом С після невдалого попереднього лікування схемами, що містять ПППД,

¹⁴ https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/FINAL_MSIF_2020_22_Januar_small.pdf

¹⁵ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956768/>

а саме інгібітори NS5А-білка або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів, та можливих схем терапії переліковування таких пацієнтів.

У листі відповіді на запит уповноваженого органу з державної ОМТ зазначено, що при невдачі лікування ХВГС ПППД доцільним є:

- проведення аналізу на RASs мутації (при можливості);
- проведення генотипування вірусу гепатиту С;
- визначення схеми попереднього лікування, її тривалість;
- врахувати, що деякі пацієнти самотійно розпочинають лікування ПППД, проте офіційної статистики щодо кількості таких пацієнтів в Україні немає;
- оцінити відсутність/наявність цирозу печінки, ступінь його компенсації за шкалою Чайлд-Пью (від цього чинника залежить підбір курсу лікування та його тривалість);
- визначити швидкість клубочкової фільтрації (від цього чинника залежить можливість призначення схем, що містять софосбувір).

При визначенні схеми лікування фахівці керуються рекомендаціями EASL, 2020, згідно з якими:

• Для пацієнтів без цирозу/з компенсованим цирозом з предикторами поганої реакції (розвинений фіброз печінки, кілька курсів лікування ПППД, наявність NS5А RASs-мутації) - софосбувір (доступний для лікування згідно номенклатури держпрограми) + глекапревір/пібрентасвір (доступно в аптечній мережі) протягом 12 тижнів;

• Для пацієнтів без цирозу/з компенсованим цирозом, яких дуже важко вилікувати (пацієнти з NS5А RASs, яким двічі або більше не вдалося досягти стійкої вірусологічної відповіді після комбінованого режиму, що включає інгібітор протеази та/або інгібітор NS5А) - софосбувір/велпатасвір/воксілапревір (комбінація не доступна в Україні) + рибавірин або софосбувір + глекапревір/пібрентасвір + рибавірин для всіх генотипів вірусу протягом 12 тижнів або протягом 16 або 24 тижнів на основі індивідуального мультидисциплінарного рішення.

Як зазначено в листі, в умовах обмеженого доступу до лікування, відповідно до Стандарту медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» (наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 51) (далі - Стандарт)¹⁷, рекомендовані наступні схеми для переліковування осіб з генотипом 1, які мали попередній неуспішний досвід лікування ПППД:

- 1а генотип - 24 тижні, софосбувір+омбітасвір/паритапревір/ритонавір+дасабувір (доступні для лікування згідно номенклатури держпрограми) + рибавірин;

- 1в генотип - 12 тижнів, софосбувір+омбітасвір/паритапревір/ритонавір + дасабувір + рибавірин, якщо ступінь фіброзу F0-F2; та 24 тижні, софосбувір+омбітасвір/паритапревір/ритонавір+дасабувір+рибавірин, якщо ступінь фіброзу F3-F4.

Уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено верифікаційний аналіз доступних схем терапії для переліковування осіб, які мали попередній неуспішний досвід терапії ПППД.

За даними Державного реєстру лікарських засобів¹⁸ в Україні зареєстровані наступні ПППД та їх комбінації для лікування ВГС: даклатасвір, софосбувір, дасабувір, ледіпасвір/софосбувір, омбітасвір/паритапревір/ритонавір, софосбувір/велпатасвір та глекапревір/пібрентасвір; а також рибавірин, який використовується у комбінації з ПППД. З переліку зареєстрованих ПППД дві комбінації містять інгібітори протеази NS3/4А: омбітасвір/паритапревір/ритонавір та глекапревір/пібрентасвір.

Відповідно до Стандарту переліковування осіб з ВГС генотипу 1, які мали попередній неуспішний досвід лікування ПППД проводиться схемами софосбувір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір + дасабувір + рибавірин та глекапревір/пібрентасвір + софосбувір.

¹⁷ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2021_51_standart_vgc_dor.pdf

¹⁸ <http://www.drlez.com.ua/>

Проте за даними інструкції до медичного застосування лікарського засобу омбітасвір/паритапревір/ритонавір ефективність застосування пацієнтам, які раніше приймали омбітасвір/паритапревір/ритонавір або інші лікарські засоби таких самих класів (інгібітори NS3/4А або інгібітори NS5А), не встановлено. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу дасабувір не містить показання, що передбачало б переліковування осіб після попередньої невдалої терапії ПППД; зазначено, що ефективність лікування дасабувіром для пацієнтів, що раніше отримували дасабувір або інші лікарські засоби, що можуть викликати перехресну резистентність, не встановлено. Також за міжнародними рекомендаціями схема омбітасвір/паритапревір/ритонавір + дасабувір + рибавірин не рекомендована для переліковування пацієнтів з ВГС генотипу 1, які мали попередній неуспішний досвід лікування ПППД, тому дана схема не може розглядатися як компаратор.

Відповідно до Стандарту глекапревір/пібрентасвір застосовується у комбінації із софосбувіром протягом 12 тижнів для переліковування осіб з ВГС генотипу 1, які мали попередній неуспішний досвід лікування ПППД, проте заявником було зазначено, що інструкція до медичного застосування не містить показання до застосування лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір у комбінації з софосбувіром.

Уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено аналіз міжнародних рекомендацій щодо застосування глекапревіру/пібрентасвіру у комбінації з софосбувіром для повторного лікування пацієнтів з ХВГС після попередньої невдалої терапії ПППД. Згідно з рекомендаціями EASL 2020 р. глекапревір/пібрентасвір застосовується у комбінації із софосбувіром. За даними ВООЗ 2018 р., Американської асоціації з вивчення захворювань печінки та Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб (AASL-IDSA) 2021 р., Міністерства у справах ветеранів США (US Department of Veterans Affairs) 2021 р. відсутня рекомендація щодо застосування глекапревіру/пібрентасвіру у комбінації з софосбувіром.

Враховуючи вище перераховані аспекти, вибір компаратора є обґрунтованим та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

За визначенням у досьє РІСО заявником не було знайдено клінічних досліджень, які б порівнювали ефективність глекапревіру/пібрентасвіру з симптоматичною терапією та спостереженням. Тому, заявником було проведено аналіз знайдених контрольованих досліджень і відібрано дослідження MAGELLAN-1, Part 2 (Poordad F. et al. 2018) для аналізу клінічної ефективності глекапревіру/пібрентасвіру. Для клінічного аналізу ефективності застосування спостереження за пацієнтом і симптоматичного лікування заявник використав рекомендації EASL 2020 р. щодо нелікованих та невилікованих пацієнтів з ХВГС.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу глекапревіру і пібрентасвіру надана в досьє за результатами рандомізованого контрольованого багаточентрового дослідження фази 3 MAGELLAN-1 (NCT02446717) Part 2 (Poordad F. et al. 2018)¹⁹, метою якого було оцінити ефективність і безпеку комбінації глекапревіру/пібрентасвіру без рибавірину (глекапревір/пібрентасвір; 300 мг/120 мг) протягом 12 або 16 тижнів у пацієнтів з ХВГС генотип 1, 4, 5 або 6 з компенсованим цирозом печінки або без, та невдалими лікуваннями в минулому схемами, що містили інгібітор протеази NS3/4А та/або інгібітор NS5А. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 – група 12 тижнів глекапревіру/пібрентасвіру та група 16 тижнів глекапревіру/пібрентасвіру.

Пацієнти пройшли відбір у 31 центрі Австралії, Франції, Іспанії, Великої Британії та США (включаючи Пуерто-Ріко). У дослідження **були включені пацієнти** віком принаймні 18 років (без верхньої межі), якщо вони мали хронічну інфекцію ВГС генотипів 1, 4, 5 або 6 з рівнем РНК ВГС >1000 МО/мл під час скринінгу, якщо пацієнти мали попередню вірусологічну невдачу схваленого ПППД, що включав інгібітор NS5А (обмежений даклтасвіром, ледіпасвіром або омбітасвіром) та/або інгібітор протеази NS3/4А (обмежувався паритапревіром, симепревіром, асунапревіром, телепревіром або боцепревіром). Інгібітори NS5В (софосбувір або дасабувір) могли бути присутніми в будь-якій попередній схемі

¹⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901397/>

лікування, а пацієнти могли мати відміну застосування декількох попередніх схем терапії. Вважалось, що пацієнти з послідовним впливом декількох схем (тобто режиму, що містить інгібітор протеази, а потім режиму, що містить інгібітор NS5A), мали досвід обох лікарських засобів у минулому. Пацієнти могли мати компенсований цироз печінки (≤ 6 балів за шкалою Чайлда – П'ю) або не мати цироз печінки.

Первинною кінцевою точкою був відсоток учасників з СВВ12 після лікування. СВВ12 визначали як рівень РНК ВГС у плазмі крові нижчий за нижню межу кількісної оцінки через 12 тижнів після останньої дози досліджуваного препарату.

Відповідно до протоколу дослідження, **вторинними кінцевими точками** були наступні:

1. Відсоток учасників зі СВВ на 4-му тижні після лікування (СВВ4) (часові рамки: через 4 тижні після останньої фактичної дози досліджуваного препарату). СВВ4 визначали як рівень РНК ВГС у плазмі крові нижчий за нижню межу кількісної оцінки через 4 тижні після останньої дози досліджуваного препарату.

2. Відсоток учасників з вірусологічною невдачею під час лікування; часові рамки: день 3, тижні лікування 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 (кінець лікування для 12-тижневих груп лікування) та 16 (кінець лікування для 16-тижневої групи лікування) або передчасне припинення лікування.

3. Відсоток учасників із загостренням після лікування (часові рамки: від кінця лікування до 12 тижнів після останньої дози досліджуваного препарату).

Загалом з 12.01.2016 р. по 14.03.2016 р. обстеження пройшли 122 пацієнти, з них 31 особа не пройшла скринінг, а 91 з ВГС генотип 1 ($n = 87$) або генотип 4 ($n = 4$) були зараховані у дослідження та проліковані. Пацієнти із ВГС генотипу 5 або 6 не були зараховані. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 — 44 пацієнти отримували глекапревір/пібрентасвір упродовж 12 тижнів, а 47 — 16 тижнів. Пацієнти отримували 3 таблетки (100 мг/40 мг кожна) глекапревіру/пібрентасвіру у загальній дозі 300 мг/120 мг 1 р/добу.

Демографічні показники в обох групах лікування загалом були добре збалансованими. Більшість пацієнтів були чоловіками (70 %), білої раси (76 %) і мали ВГС підтипу 1a (74 %); 30 % (27 з 91) пацієнтів мали компенсований цироз (34 і 26 % пацієнтів відповідно на 12-му та 16-тижневому циклах). В обох групах лікування приблизно у 1/3 пацієнтів був минулий досвід застосування тільки інгібітора протеази NS3/4A або інгібітора NS5A чи обох. Дев'ятнадцять (21 %) пацієнтів раніше у якості єдиного попереднього лікування приймали софосбувір + ледіпасвір. Двадцять (22 %) пацієнтів проходили попереднє лікування із застосуванням більш як одного курсу режиму, що містив ПППД.

Результати аналізу клінічної ефективності

Пацієнти, які отримували 12-тижневий курс глекапревіру/пібрентасвіру, мали рівень СВВ12 89% (39/44; 95% СІ, 76-95), з одним випадком вірусологічної невдачі під час лікування і чотирма рецидивами. У пацієнтів, які отримували лікування протягом 16 тижнів, був рівень СВВ12 91% (43/47; 95% СІ, 80-97), з чотирма вірусологічними невдачами під час лікування. Усі 4 пацієнти з ХВГС генотипу 4 досягли СВВ12. Із 5 пацієнтів з невдалою терапією усі 5 закінчили своє попереднє лікування впродовж 1 року після початку застосування глекапревіру/пібрентасвіру із середнім часом від останньої терапії 4,6 (діапазон 2,6–8,7) місяців. Середній час від невдачі минулого лікування до повторної терапії глекапревіром/пібрентасвіром для всієї зарахованої популяції становив 17 (діапазон 2,2–94) місяців, тоді як для рецидивів середній час від останнього лікування становив 26 (діапазон 5,7–60) місяців.

Пацієнти з минулим досвідом лікування лише інгібіторами протеази NS3/4A мали 100% СВВ12 незалежно від тривалості лікування. Для пацієнтів із минулим досвідом застосування лише інгібіторів NS5A показники СВВ12 становили 88% (14/16; 95% СІ, 64-97) і 94% (17/18; 95% СІ, 74-99) протягом 12 і 16 тижнів лікування, відповідно. Для пацієнтів із минулим досвідом застосування обох класів інгібіторів (NS3/4A та NS5A) показники СВВ12 становили 79% (11/14; 95% СІ, 52-92) і 81% (13/16; 95% СІ, 57-93) у тих, хто лікувався протягом 12 та 16 тижнів відповідно. У трьох із шести пацієнтів із попереднім досвідом застосування обох класів інгібіторів, які не досягли СВВ12, під час лікування були випадки вірусологічної невдачі.

Пацієнти, в яких не було виявлено на початку дослідження амінокислотних замін в структурі білків NS3 і NS5А, або виявлено амінокислотні заміни лише в NS3, мали 100 %-й коефіцієнт СВВ12. У пацієнтів, які мали амінокислотні заміни на початку дослідження тільки в структурі NS5А, рівень СВВ12 становив 83 % (20 з 24; 95 % СІ: 64–93) і 96 % (22 з 23; 95 % СІ: 79–99) відповідно з 12 та 16 тижнів лікування глекапревіром/пібрентасвіром. Серед цих пацієнтів у 3 із 4 вірусологічних невдач у 12-тижневій групі були рецидиви; у пацієнтів, яких лікували упродовж 16 тижнів, рецидивів не було. Серед пацієнтів із амінокислотними змінами на початку дослідження в структурі NS3 і NS5А 3 із 9 осіб (33 %) мали вірусологічну невдачу під час лікування у 16-тижневій групі лікування глекапревіром/пібрентасвіром. Усі ці 3 пацієнти зазнали невдачі у своїх останніх попередніх схемах лікування упродовж 9 місяців після початку терапії. Крім того, усі 3 пацієнти мали минулий досвід застосування інгібіторів NS5А, NS5В та інгібіторів протеази NS3/4А, включаючи омбітасвір/паритапревір/ритонавір + дасабувір з/без додатковими схемами лікування.

Отже, за даними досьє лікування комбінованим препаратом глекапревір/пібрентасвір без рибавірину впродовж 16 тижнів було ефективним і продемонструвало 100% і 94 %-й показник СВВ12 без вірусологічних рецидивів у пацієнтів з попередньою невдачею відповідно окремо для інгібіторів протеази NS3/4А і окремо для інгібіторів NS5А. Ті, хто мав досвід застосування обох цих класів інгібіторів, мали нижчу частоту СВВ12.

При проведенні фармакоекономічного аналізу було використано показник – СВВ12 94% (17/18; 95% СІ, 74-99) – для пацієнтів з групи тривалості лікування 16 тижнів, які в минулому отримували лікування інгібіторами NS5А, у зв'язку з обмеженим доступом до інгібіторів протеази NS3/4А в умовах України.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження **MAGELLAN-1, Part 2** (Poordad F. et al., 2018), з використанням шкали Jadad. За оцінкою заявника якість дослідження була визначена як низька (2 бали з 5), виявлено високий рівень системних та випадкових похибок у його результатах.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних була проведена оцінка методологічної якості заявленої публікації Poordad F. et al., 2018 (дослідження MAGELLAN-1, Part 2) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів.

Дане дослідження вивчало чітко визначене клінічне питання. Планувалося оцінити ефективність і безпеку глекапревіру/пібрентасвіру без рибавірину (300 мг/120 мг) протягом 12 або 16 тижнів у пацієнтів з ХВГС генотипу 1, 4, 5 або 6, включаючи пацієнтів із компенсованим цирозом печінки та невдалими лікуваннями в минулому схемами, що містили інгібітор протеази NS3/4А та/або інгібітор NS5А. В дослідження не було включено пацієнтів з генотипом 5 та 6 та було включено 4 пацієнти з генотипом 4 (1 пацієнт у групі глекапревіру/пібрентасвіру 12 тижнів, 3 – у групі глекапревіру/пібрентасвіру 16 тижнів), результати по підгрупах за генотипами не представлені. Розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим, проте метод рандомізації не описано. Дослідження було відкритим, “сліпий метод” не застосовувався. Пацієнти, які отримували глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів та ті, які отримували даний лікарський засіб протягом 16 тижнів на початку дослідження, були схожими за демографічними та клінічними характеристиками. Дозування, спосіб введення та тривалість лікування чітко визначені для кожної групи пацієнтів. Недостатньо даних щодо застосування супутньої терапії під час дослідження. Жоден пацієнт не вийшов з дослідження до його завершення. Результати представлені за всіма визначеними кінцевими точками. Відсоток пацієнтів, які досягли СВВ12 у кожній групі, підсумовували з двостороннім 95% довірчим інтервалом (СІ) за допомогою методу оцінки Вілсона для біноміальних пропорцій. Різницю в показниках СВВ12 між групами лікування аналізували з використанням пропорції Мантеля-Гензеля. За результатами оцінки методологічної якості заявленої публікації встановлено, що публікація Poordad F. et al., 2018 має прийнятну методологічну якість.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведений додатковий пошук інформації щодо взаємозв'язку між розвитком резистентності та амінокислотними замінами у пацієнтів з ВГС. Як зазначено в консенсусних рекомендаціях Канадської асоціації з вивчення печінки 2015 р.²⁰, при застосуванні ПППД необхідно враховувати можливість виникнення резистентно-асоційованих варіантів (*resistance-associated variants, RAVs*). Імовірність того, що резистентність з'явиться при застосуванні певних ПППД, залежить від їхнього генетичного бар'єра до резистентності. Цей бар'єр, як правило, відображає кількість нуклеотидних замін, які повинні виникнути для того, щоб з'явився високий рівень резистентності. Стратегії подолання резистентності включають уникнення застосування ПППД у вигляді монотерапії або у низьких дозах, збільшення комплаєнтності, комбінування ПППД з профілями резистентності, які не перекриваються, вибір ПППД із високими бар'єрами до резистентності та комбінування ПППД з пегінтерфероном–альфа та рибавірином. Додатково необхідно зауважити, що результати дослідження *MAGELLAN-1 Part 2* свідчать про те, що пацієнти, які в минулому мали досвід застосування інгібіторів NS5А та інгібіторів протеази NS3/4А та мали амінокислотні заміни в структурах білків як NS5А, так і NS3, мають підвищену частоту виникнення вірусологічної невдачі.

У досьє зазначено, що основою для клінічного аналізу ефективності застосування **спостереження за пацієнтом і симптоматичного лікування** стали рекомендації *EASL 2020* р.²¹ щодо нелікованих пацієнтів з ХВГС та невиліковних пацієнтів. Тих, хто не відповів на кілька курсів відповідного лікування (невиліковні пацієнти), слід регулярно контролювати. Причини невиліковування та невдачі лікування мають бути чітко задокументовані. Нелікованих пацієнтів слід обстежувати кожні 1–2 роки за допомогою неінвазивних методів дослідження. Пацієнти з прогресуючим фіброзом (*METAVIR F3*) і цирозом печінки (*METAVIR F4*) мають проходити спеціальне ультразвукове спостереження кожні 6 місяців.

За даними публікації *Lingala S. et. al., 2015*²² у досьє представлена інформація про природний перебіг гепатиту С, який передбачає розвиток фіброзу та цирозу, прогресування даних станів та ризик декомпенсації, включаючи розвиток асцити, спонтанний бактеріальний перитоніт, печінкову енцефалопатію та гепатоцелюлярну карцином. Виникнення будь-якої з цих подій сигналізує про підвищений ризик смерті або потребу в трансплантації печінки. Інформація про природний перебіг гепатиту С після розвитку ЦП була переважно отримана із досліджень, проведених у третинних центрах лікування, які можуть бути не репрезентативними для всіх хворих на ХВГС. П'ятирічна виживаність пацієнтів коливається у межах 85–91 %, а 10-річна — 60–79 %. Швидкість клінічної декомпенсації становить приблизно 2–5 % на рік, а розвитку ГЦК — 1–4 % на рік.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведено аналіз підходу представлення даних заявником щодо клінічної ефективності спостереження за пацієнтом і симптоматичного лікування. Показником клінічної ефективності глекапревіру/пібрентасвіру є показник стійкої вірусологічної відповіді, який передбачає визначення РНК вірусу гепатиту С у плазмі крові. Враховуючи те, що терапія ПППД є етіологічною і безпосередньо впливає на даний показник, а спостереження за пацієнтом та симптоматична терапія не має впливу на РНК вірусу гепатиту С, а отже і на показник стійкої вірусологічної відповіді, У рамках даного досьє уповноважений орган з державної ОМТ приймає такий підхід представлення даних щодо невиліковних пацієнтів.

Додатково в досьє надані також дані **реальної клінічної практики** застосування глекапревіру/пібрентасвіру при лікуванні ХВГС у пацієнтів з попередньою невдалою терапією ПППД за даними двох ретроспективних досліджень, проведених в Японії у 2017–2018 роках.

За результатом ретроспективного аналізу реальної клінічної ефективності глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів з ХВГС, 28 із 30 включених в аналіз пацієнтів з генотипами 1b, 2a, 2b або 3a (93,3 %), досягли СВВ12 за допомогою лікування

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585348/>

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956768/>

²² *Lingala S., Ghany M. G. Natural history of hepatitis c Gastroenterol Clin North Am. 2015 December ; 44 (4): 717–734*

глекапревіру/пібрентасвіру після попередньої неефективної терапії ПППД (Osawa M. et al., 2018²³). Показники СВВ12 були подібними між пацієнтами з прогресуючим фіброзом печінки і без нього (відповідно 94,7 і 91 %).

Інше ретроспективне дослідження (Akuta N. et al., 2018²⁴) мало на меті оцінити ефективність лікування глекапревіром/пібрентасвіром у пацієнтів, які не реагували на попереднє лікування за схемами ПППД та проаналізувати варіанти, асоційовані з резистентністю до інгібіторів NS5А та ефективність лікування у пацієнтів, які отримували глекапревір/пібрентасвір у зв'язку з невдачею попередніх схем ПППД більше одного разу. У дослідження було включено 20 пацієнтів, 16 з яких мали генотип 1b. У всіх пацієнтів виявлено СВВ12, незалежно від кількості попереднього лікування (більше 1 разу), попередньої відповіді на лікування (без відповіді) та стадії фіброзу (індекс FIB-4 $\geq 3,25$).

Отже, дані реальної клінічної практики в Японії є послідовними з даними, отриманими у дослідженні MAGELLAN-1, Part 2 щодо ефективності застосування глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів з ХВГС генотипу 1 та попередньою невдалою терапією ПППД. Інформація щодо ефективності глекапревіра/пібрентасвіра в реальній клінічній практиці в Україні серед пацієнтів з ХВГС та попередньою неефективністю лікування ПППД відсутня та не була знайдена уповноваженим органом з державної ОМТ.

Щодо результатів аналізу безпеки заявленого лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір у досьє за основу було взято результати дослідження MAGELLAN-1, Part 2 (Poordad F. et al., 2018), а також представлено дані, які опубліковані в інструкції для медичного застосування Канади.

У досьє зазначається, що оскільки дослідження MAGELLAN-1, Part 2 не було порівняльним, то узагальнення результатів аналізу безпеки застосування глекапревіру/пібрентасвіру провести неможливо. За даними дослідження більшість ПР були класифіковані як легкі (65 %) і жоден пацієнт не припинив лікування досліджуваним лікарським засобом достроково через ПР. Головний біль був єдиною ПР, яку відзначали у ≥ 10 % пацієнтів. У дослідженні не було клінічно значущого підвищення рівня АЛТ, АсАТ або загального білірубіну. Безпека застосування глекапревіру/пібрентасвіру серед пацієнтів з цирозом і без нього була порівняною.

Заявником також було проаналізовано інструкцію до медичного застосування Канади (Drug Product monograph), в якій описано ПР при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів з неефективністю попередньої терапії ПППД, враховуючи дані 113 пацієнтів з клінічного дослідження MAGELLAN-1. Дані представлено в таблиці нижче.

Таблиця 3. Побічні реакції при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів при неефективності попереднього лікування ПППД

№	Побічні реакції	Кількість n (%)
1.	Слабкість	9 (8)
2.	Нудота	10 (8,8)
3.	Діарея	4 (3,5)
4.	Головний біль	21 (18,6)
5.	Свербіж	2 (1,8)

Уповноважений орган з державної ОМТ зазначає, що при проведенні фармакоеконічного аналізу були взяті дані з інструкції для медичного застосування Канади, оскільки дослідження MAGELLAN-1, Part 2 (Poordad F. et al., 2018) не містить детальної інформації щодо конкретних побічних реакцій.

Уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено аналіз інструкцій до медичного застосування глекапревіру/пібрентасвіру України²⁵, США²⁶ та Європи²⁷. Дані

²³ <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1520-9>

²⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30091810/>

²⁵ <http://www.drz.com.ua/>

²⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209394s000lbl.pdf

²⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret>

інструкції до медичного застосування не містять інформації щодо профілю безпеки глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів, які в минулому мали досвід лікування схемами, що містять інгібітори NS5А або інгібітори протеази NS3/4А.

Отже, використання даних з інструкції для медичного застосування Канади є прийнятним в рамках проведення державної ОМТ лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір для лікування ХВГС генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України глекапревір/пібрентасвір включений до **14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011²⁸).

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁹ застосування глекапревіру і пібрентасвіру передбачено Стандартом медичної допомоги “**Вірусний гепатит С у дорослих**” (наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 51)³⁰. Відповідно до стандарту глекапревір/пібрентасвір в комбінації з софосбувіром протягом 12 тижнів рекомендовані для переліковування осіб, які мали попередній неуспішний досвід лікування ПППД (софосбувір/ледіпасвір, софосбувір/велпатасвір, омбітасвір/парітапревір, ритонавір і дасабувір, софосбувір + даклатасвір).

У дос'є представлений перелік чинних міжнародних клінічних рекомендацій, настанов щодо ведення пацієнтів з вірусним гепатитом С:

1. Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо лікування пацієнтів з ХВГС (Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, 2018)³¹.

При застосуванні ПППД показники СВВ загалом перевищують 90 % при ВГС всіх генотипів. Особи, які не досягли СВВ після терапії ПППД, мають обмежені варіанти повторного лікування. Застосування належної високоефективної схеми початкового лікування допомагає уникнути дилеми з обмеженими варіантами терапії.

На цей час існує пангенотипний режим, схвалений для повторного лікування осіб, які раніше отримували будь-яку комбінацію ПППД — це комбінований препарат із фіксованим дозуванням **софосбувіру, велпатасвіру** та інгібітора протеази **воксилапревіру**. У двох клінічних дослідженнях було проведено лікування більш як 300 осіб, 46 % з яких мали цироз печінки, із застосуванням схеми софосбувір/велпатасвір/воксилапревір впродовж 12 тижнів. Відзначали ефективність трикомпонентної схеми з ПППД в осіб, які раніше не досягли СВВ при лікуванні за схемами, що містили ПППД. Показники СВВ коливались від 93 до 99 %, при цьому найнижчий показник відзначали у хворих на ВГС генотипу 3 і з цирозом печінки.

Комбінація **глекапревір/пібрентасвір** була схвалена для повторної терапії у пацієнтів, у яких застосування схем, що містять софосбувір, виявилось неефективним, і в осіб, у яких лікування інгібітором протеази чи інгібітором NS5А (але не обома) було неефективним.

За даними експертної наради, в умовах недоступності вищезазначених схем продовження початкової терапії ПППД тривалістю до 16 або 24 тижнів з одночасним посиленням прихильності до лікування може бути альтернативою повторного лікування.

2. Рекомендації Європейської асоціації з дослідження печінки: фінальне оновлення 2020 року (EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology 2020 vol. 73 j 1170–1218)³².

Пацієнтів без/з компенсованим цирозом, які не мали результату після схеми, що містить ПППД (інгібітор протеази NS3/4А та/або інгібітор NS5А), слід повторно лікувати комбінацією **софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру** у фіксованих дозах протягом 12 тижнів (рівень доказовості А1).

²⁸ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

²⁹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

³⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2021_51_standart_vgc_dor.pdf

³¹ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>

³² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956768/>

Пацієнти без/з компенсованим цирозом, які зазнали невдачі після режиму, що містить ПППД (інгібітор протеази NS3/4A та/або інгібітор NS5A), і мають показники нижчої відповіді (прогресуюче захворювання печінки, кілька курсів лікування на основі ПППД, профіль NS5A RASs) можна повторно лікувати **комбінацією софосбувіру з комбінацією фіксованих доз глекапревіру і пібрентасвіру протягом 12 тижнів** на основі індивідуального мультидисциплінарного рішення (рівень доказовості B1).

У пацієнтів, які важко виліковуються (пацієнти з NS5A RASs, у яких двічі або більше не вдалося досягти СВВ після комбінованого режиму, що включає інгібітор протеази NS3/4A та/або інгібітор NS5A), **потрійна комбінація софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру або потрійна комбінація софосбувір, глекапревір/пібрентасвір може застосовуватись протягом 12 тижнів разом із рибавірином** залежно від маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно), **і/або тривалість лікування може бути продовжена до 16–24 тижнів** на основі індивідуального мультидисциплінарного рішення (рівень доказовості B1).

Пацієнти з декомпенсованим цирозом, які не досягли успіху після схеми, що містить ПППД (інгібітор протеази NS3/4A та/або інгібітор NS5A), мають протипоказання для застосування інгібіторів протеази, тому їх слід повторно лікувати комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру з рибавірином з урахуванням ваги (1000 або 1200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) протягом 24 тижнів на основі індивідуального мультидисциплінарного рішення (рівень доказовості B1).

3. Рекомендації щодо діагностики, управління та лікування вірусної інфекції гепатиту С: Американська асоціація з вивчення захворювань печінки–Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб, оновлення 2021 року (Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America, HCV Guidance, 2021³³).

Особи, для яких лікування ПППД не дає результатів, часто можуть бути успішно переліковані. Рекомендації щодо лікування осіб, які мали попереднє неефективне лікування ПППД:

1) Особам, у яких лікування за схемою на основі *софосбувіру* (включаючи софосбувір/рибавірин ± інтерферон, софосбувір/ледіпасвір, софосбувір/велпатасвір) виявилось неефективним, слід повторити лікування **софосбувіром/велпатасвіром/воксипревіром протягом 12 тижнів**. Винятком є особи з генотипом 3 і цирозом, яким рекомендовано додавання рибавірину до софосбувіру/велпатасвіру/воксипревіру протягом 12 тижнів. Альтернативним режимом є **16 тижнів** прийому *глекапревіру і пібрентасвіру*. (Клас I, рівень доказовості A).

2) Пацієнтам з невдачею лікування *елбасвіром/гразопревіром* також слід повторити лікування **софосбувіром/велпатасвіром/воксипревіром протягом 12 тижнів**. Однак глекапревір/пібрентасвір протягом 16 тижнів не рекомендується як альтернатива для цієї групи пацієнтів (Клас I, рівень доказовості A).

Якщо повторне лікування відкладається або неможливе, рекомендується оцінювати прогресування захворювання печінки кожні 6-12 місяців.

4. Хронічний вірусний гепатит С: міркування щодо лікування від Міністерство у справах ветеранів США в питаннях лікування ВІЛ СНІД, гепатиту та супутніх захворювань в Управлінні спеціалізованої допомоги (Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty Care Services March 18, 2021)³⁴.

Глекапревір/пібрентасвір протягом 16 тижнів схвалено FDA для пацієнтів з ХВГС із генотипом 1 без цирозу або з компенсованим цирозом, для яких схема, що містить NS5A

³³ https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_October_05_2021.pdf

³⁴ <https://www.hepatitis.va.gov/pdf/Treatment-Considerations-2021-03-18-508.pdf>

інгібітори, без інгібіторів протеази NS3/4A, виявилась неефективна (наприклад, ледіпасвір/софосбувір).

Глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів схвалено FDA для пацієнтів з ХВГС із генотипом 1 без цирозу або з компенсованим цирозом, для яких схема, що містить інгібітор протеази NS3/4A виявилась неефективна.

Глекапревір/пібрентасвір не слід застосовувати пацієнтам, які раніше отримували лікування як за схемою, що містить як інгібітор протеази NS3/4A, так і NS5A інгібітор.

Базовий перелік основних лікарських засобів ВООЗ³⁵

Комбінацію фіксованих доз глекапревіру/пібрентасвіру було додано до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ у 2019 році для лікування дорослих пацієнтів із хронічною інфекцією вірусу гепатиту С на основі доказів пангенотипової ефективності та прийнятної профілю безпеки. Комітет експертів зазначив, що ця комбінація є однією з трьох пангенотипових комбінацій, рекомендованих у поточних рекомендаціях ВООЗ для лікування гепатиту С, і підходить для використання у пацієнтів з або без компенсованого цирозу.

Комітет експертів рекомендував також додати комбінацію фіксованих доз глекапревіру + пібрентасвіру до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для лікування дітей віком від 3 до 12 років із хронічною інфекцією вірусу гепатиту С.

Експертами комітету було проведено аналіз клінічної ефективності глекапревіру/пібрентасвіру для лікування пацієнтів із хронічною інфекцією вірусу гепатиту С в тому числі і за результатами дослідження MAGELLAN-1, Part 2³⁶.

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

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру для лікування ХВГС генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4A, але не препарати обох класів становить -34 034,20 грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) та -40 214,55 грн на рік збереженого життя (LYS).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія є домінуючою, оскільки витрати на заявлену медичну технологію є меншими, ніж на медичну технологію порівняння, а різниця у доданих роках життя, скоригованих за якістю, демонструє перевагу глекапревіру/пібрентасвіру, оскільки показники його ефективності є вищими ніж показники ефективності симптоматичної терапії та спостереження за пацієнтом.

За результатами верифікаційного аналізу було встановлено, що використання у розрахунках виключно перспективи державного платника (без врахування особистих витрат пацієнтів та непрямих витрат) призведе до того, що заявлена технологія не буде домінуючою, а значення ICER стане додатнім, проте витрати, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, будуть дуже ефективними - менше 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн).

Показник ICER розраховувався, виходячи із задекларованої наказом МОЗ від 06.11.2020 №2543 оптово-відпускної ціни на лікарський засіб глекапревір/пібрентасвір, що становить 138 223,80 грн за 1 упаковку, що містить таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 100 мг/40 мг №84, та з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%).

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

³⁵ <https://list.essentialmeds.org/recommendations/1017>

³⁶ <https://list.essentialmeds.org/files/trs/upzppOSPYB9uERmSypnQpurE1E4KB2E2nUpXTYDh.pdf>

Для оцінки ефективності витрат глекапревіру/пібрентасвіру було використано методи вартість-ефективність (cost-effectiveness) та вартість-користь (cost-utility), в яких оцінювалися збережені роки життя (LYS) та додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування глекапревіру/пібрентасвіру.

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі марковського ланцюга з 1-річними циклами та часовим горизонтом 35 років (35 циклів). У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включено прямі медичні витрати та непрямі витрати.

Модель передбачає, що пацієнти перебували та могли переходити у наступні стани:

- стадії фіброзу F0, F1, F2, F3;
- компенсований цироз F4;
- асцит;
- варикозне розширення вен стравоходу (ВРВС);
- енцефалопатія;
- гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК);
- трансплантація печінки;
- смерть.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу глекапревіру/пібрентасвіру за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> глекапревір/пібрентасвір</p> <p><i>Компаратор:</i> симптоматична терапія та спостереження за пацієнтом</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з ХВГС генотипу 1 без/з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлдом – П'ю), які раніше отримували лікування ПППД, а саме за схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з поєдної перспективи (перспективи державного бюджету і пацієнта, що включає як бюджетні кошти, так і кошти пацієнта на оплату вартості медичних послуг та лікарські засоби, а також непрямі витрати).</p> <p><i>Відповідно до Настанови, фармакоекономічний аналіз має проводитися з урахуванням можливостей та повноважень закупівельника щодо фінансування медичних технологій та послуг із державного та місцевого бюджетів, а також можливостей закладу охорони здоров'я, який зобов'язаний фінансувати медичні послуги за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів, а також пацієнтів, з урахуванням наявності механізмів співоплати за медичні послуги (спільна перспектива державного бюджету та пацієнтів). Якщо співплата пацієнтами відсутня або незначна в порівнянні з витратами державного та місцевого бюджетів, можна скористатися лише перспективою державного та місцевого бюджетів.</i></p> <p><i>Зазначаємо, що у настанові EUnetHTA “Methods for health economic evaluations” рекомендується представляти витрати,</i></p>

		<p><i>понесені іншими секторами суспільства, наприклад, непрямі витрати, де це необхідно, у якості додаткового аналізу³⁷.</i></p> <p>Часовий горизонт моделювання 35 років оскільки середній вік пацієнта з ХВГС в Україні становить 46 років.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки глекапревіру/пібрентасвіру: дослідження MAGELLAN-1, Part 2 (Poordad F. et al., 2018)³⁸. Показник ефективності, використаний у моделі (СВВ12 94%) був отриманий для підгрупи пацієнтів, які в минулому отримували лікування схемами, що містять інгібітори NS5А, впродовж 16 тижнів. Показник ефективності для симптоматичної терапії та спостереження за пацієнтом було прийнято за 0%.</p> <p>Дані щодо корисності: Chahal H.S. et al., 2016³⁹.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 35-річного часового горизонту було отримано результати:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 10,37 QALY для симптоматичної терапії та спостереження; та 14,16 QALY для глекапревіру/пібрентасвіру, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 3,79 QALY; 2) 12,82 LYS (збережені роки життя) для симптоматичної терапії та спостереження та 16,02 LYS (збережені роки життя) для глекапревіру/пібрентасвіру, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 3,21 LYS.
3	Розрахунок витрат	<p><i>Витрати на курс лікування глекапревіром/пібрентасвіром для пацієнтів, які раніше отримували лікування схемами, які містять інгібітори NS5А, тобто на курс лікування 16 тижнів, становлять 608 184,72 грн.</i></p> <p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Витрати на застосування лікарського засобу (глекапревір/пібрентасвір); ● Витрати на ПЛР тестування (глекапревір/пібрентасвір); ● Витрати на лікування ПР; ● Витрати на лікування стадій фіброзу F0–F3 (витрати на лікарські засоби для терапії фіброзу, витрати на лікування ПР, діагностичні тести, лабораторні дослідження, консультації фахівців); ● Витрати на лікування компенсованого цирозу (METAVIR F4) - витрати на лікарські засоби для терапії фіброзу, витрати на лікування ПР, діагностичні тести, моніторинг стану, консультації фахівців; ● Витрати на лікування асцитів (витрати на лікарські засоби для терапії асцитів, діагностичні процедури, консультації фахівців, непрямі витрати);

³⁷ EUnetHTA JA2 WP 7 methodological guideline “Methods for health economic evaluations”, 2015 https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf

³⁸ Poordad F., Pol S., Asatryan A. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure, *Hepatology*. 2018 Apr; 67 (4): 1253–1260.

³⁹ Chahal H.S., Marseille E.A., Tice J. et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population *JAMA Intern Med*. 2016 January; 176 (1): 65–73.

		<ul style="list-style-type: none">● Витрати на лікування ВРВС (витрати на лікарські засоби для терапії, діагностичні процедури, консультації фахівців, непрямі витрати);● Витрати на лікування енцефалопатії (витрати на лікарські засоби для терапії, діагностичні процедури, консультації фахівців, непрямі витрати);● Витрати на лікування ГЦК (витрати на лікарські засоби для терапії, витрати на лікування ПР, діагностичні процедури, консультації фахівців, непрямі витрати);● Витрати на трансплантацію печінки (витрати на госпіталізацію під час трансплантації і в посттрансплантаційний період, діагностичні тести, лабораторні дослідження, консультації фахівців, витрати на лікарські засоби з метою профілактики відторгнення трансплантату, витрати на лікування ПР, непрямі витрати). <p>Витрати на лікування станів були використані з доступних опублікованих тарифів:</p> <ul style="list-style-type: none">● клінічна лікарня «Феофанія»;● клініка «Оберіг» (якщо альтернативні ціни з державних лікарень були недоступними);● медична лабораторія «Діла» (якщо альтернативні ціни з державних лікарень були недоступними);● Харківський обласний центр служби крові;● інтернет ресурс doc.ua;● реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ;● Постанова Кабінету Міністрів України від 18.12.2019 № 1083 «Про затвердження переліку послуг та тарифів на послуги з надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги методом трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів, які надаються учасниками пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів». <p>Непрямі витрати:</p> <ul style="list-style-type: none">● пенсія по інвалідності для пацієнтів з ГЦК, ВРВС, асцитом, печінковою енцефалопатією, перенесеною трансплантацією печінки;● втрата ВВП для передчасно померлих пацієнтів працездатного віку. <p>Непрямі витрати на пенсію по інвалідності були використані з доступних опублікованих джерел:</p> <ul style="list-style-type: none">● Постанова КМУ від 21.01.2015 р. № 10 «Про затвердження переліку анатомічних дефектів, інших необоротних порушень функцій органів і систем організму, станів та захворювань, за яких відповідна група інвалідності встановлюється без зазначення строку повторного огляду»;● Закон України від 09.07.3003 № 1058-IV «Про загальнообов'язкове пенсійне страхування» <p>Витрати на глекапревір/пібрентасвір розраховано заявником на підставі оптово-відпускної ціни з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%) на глекапревір/пібрентасвір (ТН МАВІРЕТ) - таблетки, вкриті плівковою</p>
--	--	---

		<p>оболонкою, 100 мг/40 мг, № 84, що становить 152 046,18 грн за упаковку відповідно до наказу МОЗ України від 06.11.2020 № 2543.</p> <p>Результат моделювання: Сумарні витрати на глекапревір/пібрентасвір на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: 650 000,76 грн. Сумарні витрати на симптоматичну терапію та спостереження за пацієнтом на горизонт моделювання 35 років з дисконтуванням 3%: 778 938,46 грн. Різниця витрат: -128 937,70 грн.</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER для глекапревіру/пібрентасвіру у порівнянні із симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● -34 034,55 грн/QALY; ● -40 214,55 грн/LYS. <p>Аналіз чутливості В досьє зазначено, що заявником був проведений багатофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів, а саме: горизонту моделювання, ціни на лікарський засіб глекапревір/пібрентасвір, показника ефективності застосування комбінації глекапревір/пібрентасвір. Висновком заявника за результатами аналізу чутливості є те, що глекапревір/пібрентасвір залишається домінуючою технологією порівняно із симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом. <i>Проведений аналіз чутливості не відповідає рекомендованим методологічним підходам, тому неможливо підтвердити висновок заявника про фактори, які мають найбільший вплив на значення показника ICER.</i></p>
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ресурсні обмеження щодо задоволення потреби трансплантації. 2. На етапі когортного моделювання було враховано, що для 94% пацієнтів, які застосовують глекапревір/пібрентасвір, ймовірність переходів в моделі Маркова визначається на основі досягнутого показника СВВ12. Для решти пацієнтів, які не досягають СВВ12 (6%) після лікування комбінацією глекапревір/пібрентасвір, в моделі враховуються ймовірності переходів відповідно до руху пацієнта між станами при природному перебігу захворювання. 3. Ймовірність спонтанного одужання пацієнта чи повернення у попередній стан здоров'я не були враховані в моделі. 4. Ймовірності переходів між станами Маркова в моделі є сталими, за винятком ймовірностей переходів в стан смерть (змінні вікові коефіцієнти смертності) та у стан «трансплантація печінки» (врахування прогнозу розвитку системи трансплантації в Україні).

Отже, за розрахунками заявника глекапревір/пібрентасвір забезпечує додаткові 3,79 QALY та 3,21 LYS порівняно з симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом. При лікуванні глекапревіром/пібрентасвіром додаткові витрати на один додатково набутий QALY порівняно з симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом становлять - 34 034,20 грн/QALY та -40 214,55 грн/LYS. Заявником встановлено, що глекапревір/пібрентасвір є домінуючою технологією порівняно із симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом для лікування ХВГС генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів.

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

1. Показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними дослідження Chahal H.S. et al., 2016⁴⁰, де вивчалась ефективність витрат раннього лікування вірусу гепатиту С генотипу 1 в залежності від стадії фіброзу печінки серед популяції пацієнтів США, які **раніше не отримували лікування**. Варто зауважити, що популяція, яка розглядається у досьє, - пацієнти, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4A, але не препарати обох класів, тобто **раніше ліковані пацієнти**.

2. Розрахунок прямих медичних витрат, за даними заявника, був проведений на основі даних інструкції для медичного застосування ЛЗ і клінічних рекомендацій з урахуванням загальнопоширеної клінічної практики, а вибір ЛЗ, медичних виробів, діагностичних процедур і медичних послуг для лікування ПР для розрахунку витрат в станах ґрунтувався на клінічних рекомендаціях з лікування та досвіду спеціалістів при виникненні ПР, проте заявником не були надані першоджерела такої інформації.

Заявником зазначено, що для розрахунку вартості лікарських засобів, джерелом цін слугував реєстр оптово-відпускних цін станом на 13.05.2021. Під час проведення фахової експертизи було встановлено, що станом на 15.02.2022 не всі лікарські засоби наявні в реєстрі оптово - відпускних цін на лікарські засоби, зокрема, відсутні наступні лікарські засоби: натрію пікосульфат (ТН Натрію пікосульфат 5 мг, №10); полістиренсульфат натрію (ТН Кайексалат, порошок для приготування суспензії, 454г №1); молочнокислі бактерії (ТН Лінекс, капсули №32); фенобарбітал (ТН Фенобарбітал 3Н, таблетки 100мг №10); сорафеніб (ТН Нексавар, 200 мг, №112). У зв'язку з цим, неможливо верифікувати ціну для даних лікарських засобів та, відповідно, подальші розрахунки витрат.

Під час проведення фахової експертизи було встановлено, що у аналізі ефективності витрат, наданому заявником, для розрахунку витрат у станах було обрано лікарські засоби, які відсутні у Державному реєстрі лікарських засобів України станом на 08.07.2022, а саме: соєві фосфоліпіди (ТН Енерлів, капсули по 300 мг №30) та полістиренсульфат натрію (ТН Кайексалат, порошок для приготування суспензії, 454г №1). Крім того, заявником у фармакоекономічну модель було включено витрати на біологічно активні добавки, що не є лікарськими засобами, а саме: Віта Супрадин Актив, таблетки №30; Супрадин таблетки №30; Віта Супрадин Актив таблетки №30.

Звертаємо увагу, що в українських та міжнародних клінічних рекомендаціях щодо лікування ХВГС та його ускладнень відсутні рекомендації щодо застосування вищезазначених ЛЗ та біологічно активних добавок. З огляду на це, а також на відсутність першоджерел такої інформації, наданих заявником, включення вищезазначених лікарських засобів у фармакоекономічну модель є некоректним.

Також зазначаємо, що заявником у фармакоекономічну модель включено категорію непрямих витрат, а саме - пенсія по інвалідності для пацієнтів з ГЦК, ВРВС, асцитом, печінковою енцефалопатією, перенесеною трансплантацією печінки та втрата ВВП для передчасно померлих пацієнтів працездатного віку, що, згідно з міжнародними рекомендаціями, необхідно представляти у якості додаткового аналізу.

Використання виключно перспективи державного платника, тобто виключення з моделі фармакоекономічного аналізу усіх непрямих витрат та додаткового виключення із розрахунків вартості діагностичних тестів, які не фінансуються державою, витрат на незареєстровані лікарські засоби, біологічно активні добавки та лікарські засоби не рекомендовані міжнародними рекомендаціями, а також тих, для яких відсутня співплата

⁴⁰ Chahal H.S., Marseille E.A., Tice J. et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population JAMA Intern Med. 2016 January; 176 (1): 65–73.

державного платника та пацієнта, призведе до того, що заявлена технологія не буде домінуючою. Тобто значення ICER стане додатнім, заявлений лікарський засіб є більш ефективним і його застосування є більш витратним. Проте витрати, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, будуть дуже ефективними - менше 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн).

3. Фармакоєкономічну модель побудовано із часовим горизонтом, що становить 35 років, проте не всі пацієнти проходять через усі стани в моделі на кінець часового горизонту. Таким чином, обраний часовий горизонт не відповідає методології проведення фармакоєкономічного моделювання, оскільки, відповідно до Настанови, обрана довжина часового горизонту має відповідати характеру перебігу захворювання (гострий чи хронічний) та фіксувати зміни в стані здоров'я пацієнта протягом часу, достатнього для оцінки таких змін в повному обсязі. Зазначаємо, що тривалість часового горизонту була врахована в проведеному заявником аналізі чутливості, проте, зважаючи на невідповідність представленого у досьє аналізу чутливості рекомендованим методологічним підходам, неможливо підтвердити висновок заявника про вплив зміни даного параметру на показник ICER.

4. У разі розрахунку вартості застосування схеми лікування відповідно до Стандарту, а саме - застосування глекапревіру/пібрентасвіру у комбінації із софосбувіром для переліковування осіб з ХВГС генотипу 1, які мали попередній неуспішний досвід лікування ПППД, значення показника ICER зростає, проте все ще буде від'ємним, тобто глекапревір/пібрентасвір залишиться домінуючою технологією.

За умови виключення з моделі фармакоєкономічного аналізу усіх непрямих витрат та використання виключно перспективи державного платника, а також розрахунку вартості застосування схеми лікування відповідно до Стандарту, заявлена технологія не буде домінуючою, а значення ICER стане додатнім, проте витрати, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, будуть дуже ефективними - менше 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн).

Дані заявника щодо аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету глекапревіру/пібрентасвіру порівняно із симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом на підставі недисконтованих прямих медичних витрат та непрямих витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

Для розрахунку кількості дорослих пацієнтів з ХВГС заявником було проаналізовано бюджетні закупівлі лікарських засобів, які зареєстровані в Україні та належать до ПППД, які мають у складі пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5A-білка вірусу гепатиту С, необхідної для реплікації вірусу, за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України «PharmXplorer». Середньозважений показник інфікованості ВГС генотипом 1 в Україні було розраховано на основі даних буклету, який був підготовлений ЦГЗ у партнерстві з «Лікарями без кордонів»/Médécins Sans Frontières «Вірусні гепатити В та С як загроза громадському здоров'ю, 2020⁴¹», згідно даних дисертацій «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С. 2018⁴²» та «Особливості перебігу HCV-асоційованого цирозу печінки в залежності від його стадії, 2015⁴³». Частка пацієнтів, у яких попередня терапія ПППД була неефективною, отримано із публікації Xia, 2020⁴⁴.

⁴¹https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/FINAL_MSIF_2020_22_Januar_small.pdf

⁴² <https://dspace.vnu.edu.ua/handle/123456789/4110?locale-attribute=ru>

⁴³ <https://duieih.kiev.ua/Дисертація%20Безродна.pdf>

⁴⁴ Xia H, Lu C, Wang Y, et al. Efficacy and Safety of Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Real-World Single-Center Experience in Tianjin, China. *Front Pharmacol.* 2020;11:710. Published 2020 May 19. doi:10.3389/fphar.2020.00710

Історичні дані щодо частки пацієнтів, яким діагноз ХВГС встановлено вперше у 2013-2017 роках, були отримані з публікації ЦГЗ, 2018⁴⁵. Прогнозні значення на 2021-2026 роки були розраховані з використанням моделювання тренду за формулою логарифмічної залежності на основі історичних даних.

За даними заявника, обмеженням аналізу є невизначеність щодо розміру цільової популяції. У зв'язку з відсутністю офіційних даних показників поширеності ВГС та інформації щодо пацієнтів, які зазнали неефективності терапії після застосування ПППД та у яких продовжує розвиватись ускладнення хронічної інфекції, заявником було розраховано вплив на показники бюджету на підставі опублікованих даних дисертацій та буклетів щодо кількості пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом.

У таблиці 5 наведено кількість пацієнтів без урахування показників смертності. Показники смертності були розраховані заявником під час моделювання Маркова та враховані у даних щодо витрат на всю популяцію пацієнтів.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	2022	2023	2024	2025	2026
Кількість пацієнтів					
Цільова популяція пацієнтів із ХВГС генотипу 1 із неефективністю попередньої лінії терапії (захворюваність)	108	97	88	80	73
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують симптоматичну терапію та спостереження	108	205	293	373	446
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб глекапревір/пібрентасвір	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують симптоматичну терапію та спостереження	0	0	0	0	0

⁴⁵ <https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/VGC-2018.pdf>

Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб глекапревір/пібрентасвір	108	97	88	80	73
Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без глекапревіру/пібрентасвіру, грн	1 106 284,76	3 937 372,68	7 454 316,14	12 211 897,98	16 973 843,13
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з глекапревіром/пібрентасвіром, грн	32 418 036,35	30 791 738,49	29 849 443,76	29 532 455,37	29 518 487,18
• з них витрати на глекапревір/пібрентасвір, грн	31 597 938,26	28 269 363,05	25 563 533,35	23 307 556,21	21 392 851,66
Додатковий вплив на бюджет, грн	31 311 751,58	26 854 365,82	22 395 127,61	17 320 557,39	12 544 644,05

Звертаємо увагу, що кількість пацієнтів у діючому та новому сценарії відрізняється з огляду на тривалість застосування заявленого лікарського засобу та симптоматичної терапії і спостереження. Оскільки тривалість лікування глекапревіром/пібрентасвіром для пацієнтів, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С, відповідно до інструкції для медичного застосування, становить 16 тижнів, пацієнти, що розпочали лікування у 2022 році, не продовжуватимуть застосування глекапревіру/пібрентасвіру наступного року. На противагу, застосування симптоматичної терапії та спостереження є позитивним, тобто кількість пацієнтів є кумулятивною, оскільки пацієнти, що отримували симптоматичну терапію та спостереження у 2022 році продовжуватимуть її отримувати у 2023-2026 роках.

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 використанні глекапревіру/пібрентасвіру вплив на бюджет з першого по п'ятий рік буде помірним (від 20 млн грн до 38 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть 41 683 714,69 грн, а при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру ("новий сценарій") – 152 110 161,14 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 12 544 644,05 грн до 31 311 751,58 грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 110 426 446,45 грн.

Зазначаємо, що під час проведення аналізу впливу на показники бюджету у сценарії поступового 5%-го переходу на глекапревір/пібрентасвір заявником було некоректно розраховано витрати, оскільки станом на 2022 рік вказано витрати на новий сценарій

(використання глекапревіру/пібрентасвіру), хоча кількість пацієнтів, що використовуватимуть даний лікарський засіб, за розрахунками заявника, дорівнює нулю. Зважаючи на методологічно некоректні розрахунки, а також те, що даний новий сценарій не передбачає покриття 100% пацієнтів заявленою інтервенцією протягом п'ятирічного часового горизонту, даний сценарій не був представлений у висновку.

Заявником також було представлено сценарії елімінації ВГС в Україні, які були розроблені за підтримки ВООЗ і FDA із залученням національних експертів у сфері епідеміології і лікування ВГС, що були представлені у буклеті ЦГЗ⁴⁶. Згідно зі сценарієм №1, для досягнення глобальних цілей ВООЗ (щодо зниження до 2030 року рівня нових випадків інфікування на 90%, а рівня смертності – на 65% порівняно з показниками 2015 р.), у 2019 р. в Україні з приводу ВГС лікування мають отримати 15 000 хворих, у 2020 р. — 25 000, у 2021 р. — 45 000, а з 2022 по 2025 рр. — 60 000 людей щорічно. Після 2025 р. необхідно лікувати не менш як 100 000 хворих на рік. Згідно зі сценарієм №2 ВООЗ, для досягнення 50% глобальних цілей з елімінації у 2019 р. необхідно пролікувати мінімум 7 000 хворих, у 2020 р. — 10 000, у 2021 р. — 25 000, а з 2022 по 2025 рр. — 32 000 щорічно. Після 2025 р. необхідно забезпечувати лікуванням 49 000 хворих в рік. Відповідно до розрахунків заявника, сукупні витрати протягом часового горизонту, що становить 5 років (2022-2026 роки), при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру для цільової когорти пацієнтів за умови використання сценарію №1 ВООЗ становлять 1 346 987 997,97 грн, а при застосуванні сценарію №2 ВООЗ — 702 456 857,66 грн. Отже, застосування глекапревіру/пібрентасвіру для лікування когорти пацієнтів потребуватиме додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 1 305 304 283,28 грн та 550 346 696,52 грн відповідно.

Таким чином, вплив на показники бюджету глекапревіру/пібрентасвіру з першого по п'ятий рік може бути великим (перевищувати 100 млн грн) за умови застосування сценарію №2 ВООЗ та перевищувати поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, за умови застосування сценарію №1 ВООЗ.

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

1. Для проведення аналізу впливу на показники бюджету заявником було використано змодельовані витрати з моделі Маркова, для якої вхідними даними ефективності та безпеки слугували дані з дослідження MAGELLAN-1, Part 2 (Poordad F. et al., 2018), отримані для пацієнтів, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С. При розрахунку цільової когорти показник неефективності попередньої лінії терапії, що становить 2%, було отримано з публікації Xia H., et al., 2020, у якій не виділялись підгрупи на основі попередньо використовуваної терапії, тобто попередня лінія терапії включала не лише інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С, а усі наступні ПППД: софосбувір + рибавірин, елбасвір/гразопревір, омбітасвір/паритапревір/ритонавір/дасабувір ±рибавірин, даклатасвір +асунапревір та софосбувір+даклатасвір±рибавірин.

Варто зазначити, що показник неефективності попередньої лінії терапії для пацієнтів, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С, може досягати 5%, оскільки за даними ВООЗ, 2022 та за рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки та Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб, 2020 схеми ПППД успішно виліковують інфекцію ВГС у > 95% пацієнтів (висновок зроблено за результатами систематичного огляду Oluwaseun F. et al. 2017). Тобто кількість пацієнтів із неефективністю попередньої лінії терапії та додатковий вплив на бюджет потенційно може змінитися, залежно від ефективності попередньої лінії терапії ПППД.

2. Для прогнозування даних на наступні 5 років заявником було прийняте рішення використовувати логарифмічну залежність, як таку, що більш коректно відображає тенденцію для базового випадку, на основі достовірної статистики. За результатами

⁴⁶ https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/FINAL_MSIF_2020_22_Januar_small.pdf

верифікаційного аналізу було встановлено, що графік поліноміальної залежності має значення коефіцієнта детермінації R-квадрат, що є ближчим до 1, ніж у випадку використання логарифмічної залежності. У випадку використання поліноміальної залежності для екстраполяції, при загальному початковому тренді на зменшення кількості пацієнтів, яким діагноз ХВГС встановлено вперше, на другий рік екстраполяції спостерігається збільшення випадків захворювання, а ще через 7 років екстраполяції - збільшення випадків майже вдвічі. Заявником було використано припущення, що кількість пацієнтів в Україні і надалі зменшуватиметься, зважаючи на відсутність передумов для збільшення кількості пацієнтів.

Звертаємо увагу, що з огляду на стратегії елімінації ВГС в Україні, представлені у буклеті ЦГЗ⁴⁷, передбачається, зокрема, розширення доступу до діагностики та лікування вірусних гепатитів В та С із використанням сучасних та найбільш ефективних методів діагностики та лікарських засобів. Таким чином, існують передумови для збільшення кількості пацієнтів та, відповідно, збільшення впливу на показники бюджету.

За умови використання поліноміальної залежності для прогнозування, що є більш коректним з точки зору математичного моделювання та з огляду на впровадження стратегій елімінації ВГС в Україні, кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування глекапревіром/пібрентасвіром, може бути більшою.

3. У разі розрахунку вартості застосування схеми лікування відповідно до Стандарту, а саме - застосування глекапревіру/пібрентасвіру у комбінації із софосбувіром для переліковування осіб з ВГС генотипу 1, які мали попередній неуспішний досвід лікування ПППД, вплив на показники бюджету при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру ("новий сценарій"), а також додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів можуть бути більшими.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу глекапревіру/пібрентасвіру порівняно із симптоматичною терапією та спостереженням для ХВГС генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4A, але не препарати обох класів, заявником надана коректно. У досьє зазначено, що глекапревір/пібрентасвір включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ⁴⁸ для лікування пацієнтів із ХВГС.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу глекапревіру/пібрентасвіру представлена у досьє за результатами одного відкритого РКД фази 3 – MAGELLAN-1, Part 2 (Poordad F. et al., 2018).

Дане дослідження є єдиним РКД, яке вивчало клінічну ефективність і безпеку комбінації глекапревіру/пібрентасвіру (300 мг/120 мг) протягом 12 або 16 тижнів у пацієнтів з ХВГС генотипу 1 з компенсованим цирозом печінки або без, та невдалими лікуваннями в минулому схемами, що містили інгібітор протеази NS3/4A та/або інгібітор NS5A. Проте, дане дослідження не містить результатів щодо ефективності глекапревіру/пібрентасвіру в порівнянні з обраним компаратором у досьє.

Пацієнти з минулим досвідом лікування лише інгібіторами протеази NS3/4A мали 100% СВВ12 незалежно від тривалості лікування. Для пацієнтів із минулим досвідом застосування лише інгібіторів NS5A показники СВВ12 становили 88% (14/16; 95% CI, 64-97) і 94% (17/18; 95% CI, 74-99) протягом 12 і 16 тижнів лікування, відповідно. Для пацієнтів із минулим досвідом застосування обох класів інгібіторів (NS3/4A та NS5A) показники СВВ12 становили 79% (11/14; 95% CI, 52-92) і 81% (13/16; 95% CI, 57-93) у тих, хто лікувався протягом 12 та 16

⁴⁷ https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/FINAL_MSIF_2020_22_Januar_small.pdf

⁴⁸ <https://list.essentialmeds.org/recommendations/1017>

тижнів відповідно. У трьох із шести пацієнтів із попереднім досвідом застосування обох класів інгібіторів, які не досягли СВВ12, під час лікування були випадки вірусологічної невдачі.

Для клінічного аналізу ефективності щодо застосування спостереження за пацієнтом і симптоматичного лікування заявник використав рекомендації EASL 2020 р. щодо нелікованих та невиліковних пацієнтів з ХВГС та дані публікації Lingala S et. al., 2015 щодо природного перебігу гепатиту С. У рамках даного досьє уповноважений орган з державної ОМТ приймає такий підхід представлення даних щодо невиліковних пацієнтів та вибір в якості компаратора симптоматичної терапії та спостереження за пацієнтом в умовах системи охорони здоров'я в Україні для визначеної в досьє популяції.

У фармакоекономічному аналізі використано показник – СВВ12 94% (17/18; 95% CI, 74-99) – для пацієнтів з групи тривалості лікування 16 тижнів, які в минулому отримували лікування інгібіторами NS5А, що є прийнятним згідно з інструкцією до медичного застосування та в умовах обмеженого доступу до інгібіторів протеази NS3/4А в Україні.

Безпека у досьє представлена за даними дослідження та за даними інструкції до медичного застосування Канади. Дослідження MAGELLAN-1, Part 2 (Poordad F. et al., 2018) не містить детальної інформації щодо конкретних побічних реакцій, тому при проведенні фармакоекономічного аналізу були взяті дані з інструкції для медичного застосування Канади, що є прийнятним в рамках проведення державної ОМТ лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір за визначеним показанням, оскільки дані щодо побічних реакцій в інструкції були представлені з дослідження MAGELLAN-1 Part 1 та Part 2. Більшість побічних реакцій були легкими. В рамках дослідження жоден пацієнт не припинив лікування досліджуваним лікарським засобом достроково через побічні реакції.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що глекапревір/пібрентасвір має додану корисність та є менш витратним, порівняно з симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом, проте, описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Зокрема, використання у розрахунках тільки перспективи державного платника призведе до того, що заявлена технологія не буде домінуючою, а значення ICER стане додатнім, проте витрати, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, будуть дуже ефективними - менше 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн).

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що щорічний вплив на бюджет закупівлі глекапревіру/пібрентасвіру буде помірним відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Також потрібно врахувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету через відсутність даних медичної статистики та з огляду на впровадження стратегій елімінації ВГС в Україні шляхом розширення доступу до діагностики та лікування вірусних гепатитів В та С із використанням сучасних та найбільш ефективних методів діагностики та лікарських засобів, тому кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування глекапревіром/пібрентасвіром, потенційно може бути більшою, а вплив на бюджет, відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні, - великим.

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

(продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я.

Відповідно до 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 глекапревір/пібрентасвір порівняно із симптоматичною терапією та спостереженням для лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4A, але не препарати обох класів, щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закупаються для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти за напрямом «Медикаменти для громадян, які хворіють на вірусні гепатити В і С».

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

У досьє зазначено, що глекапревір/пібрентасвір включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ⁴⁹ для лікування пацієнтів із хронічною інфекцією вірусу гепатиту С.

Відповідно до міжнародних рекомендацій ВООЗ 2018 року, Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL) 2020 року, Американської асоціації з вивчення захворювань печінки та Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб (AASL-IDSA) 2021 року, Міністерства у справах ветеранів США (US Department of Veterans Affairs) 2021 року глекапревір/пібрентасвір рекомендований для повторного лікування пацієнтів, які в минулому мали неуспішний досвід терапії препаратами прямої противірусної дії.

У якості компаратора обрано симптоматичну терапію та спостереження за пацієнтом, що є коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я в Україні для визначеної в досьє популяції.

Клінічна ефективність глекапревіру/пібрентасвіру для лікування пацієнтів з ХВГС генотипу 1, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4A, доведена у відкритому рандомізованому дослідженні фази 3 – MAGELLAN-1, Part 2 (Poordad F. et al., 2018). Дане дослідження є єдиним РКД, яке вивчало клінічну ефективність і безпеку комбінації глекапревіру/пібрентасвіру (300 мг/120 мг) протягом 12 або 16 тижнів у пацієнтів з ХВГС генотипу 1 з компенсованим цирозом печінки або без, та невдалими лікуваннями в минулому схемами, що містили інгібітор протеази NS3/4A та/або інгібітор NS5A. Дане дослідження не містить результатів щодо ефективності глекапревіру/пібрентасвіру в порівнянні з обраним компаратором у досьє.

За результатами дослідження для пацієнтів із минулим досвідом застосування лише інгібіторів NS5A показники СВВ12 становили 88% (14/16; 95% CI, 64-97) і 94% (17/18; 95% CI, 74-99) протягом 12 і 16 тижнів лікування, відповідно. Для пацієнтів із минулим досвідом застосування обох класів інгібіторів (NS3/4A та NS5A) показники СВВ12 становили 79% (11/14; 95% CI, 52-92) і 81% (13/16; 95% CI, 57-93) у тих, хто лікувався протягом 12 та 16 тижнів відповідно. У фармакоеконічному аналізі використано показник – СВВ12 94% (17/18; 95% CI, 74-99) – для пацієнтів з групи тривалості лікування 16 тижнів, які в минулому отримували лікування інгібіторами NS5A, що є прийнятним згідно з інструкцією до медичного застосування та в умовах обмеженого доступу до інгібіторів протеази NS3/4A в Україні. Показник ефективності для симптоматичної терапії та спостереження за пацієнтом було прийнято за 0%, оскільки спостереження за пацієнтом та симптоматична терапія не має впливу на РНК вірусу гепатиту С, а отже і на показник стійкої вірусологічної відповіді.

Безпека у досьє представлена за даними дослідження та за даними інструкції до медичного застосування Канади. Більшість побічних реакцій були легкими. В рамках

⁴⁹ <https://list.essentialmeds.org/recommendations/1017>

дослідження жоден пацієнт не припинив лікування досліджуваним лікарським засобом достроково через побічні реакції.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, глекапревір/пібрентасвір забезпечує додаткові 3,79 QALY та 3,21 LYS порівняно із симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом. При застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять - 34 034,55 грн та -40 214,55 грн на один додатково набутий LYS. Результати свідчать що глекапревір/пібрентасвір є домінуючою технологією порівняно із симптоматичною терапією та спостереженням за пацієнтом для лікування ХВГС генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4A, але не препарати обох класів.

Проте слід відзначити, що використання у розрахунках виключно перспективи державного платника (без врахування особистих витрат пацієнтів та непрямих витрат) призведе до того, що заявлена технологія не буде домінуючою. Тобто значення ICER стане додатнім, що свідчить про те, що заявлений лікарський засіб є більш ефективним та в той же час його застосування є більш витратним. Проте витрати, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, будуть дуже ефективними - менше 1 ВВП на душу населення (131 944,00 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 використанні глекапревіру/пібрентасвіру вплив на бюджет на кожен рік буде помірним (від 20 млн грн до 38 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть 41 683 714 грн, а при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру (“новий сценарій”) становитимуть 152 110 161 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 12 544 644 грн до 31 311 751 грн на 1 рік, при повному переході на застосування лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 110 426 446 грн.

За результатами проведеної державної ОМТ лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір встановлено відсутність офіційних даних показників поширеності ВГС генотипу 1 та інформації щодо пацієнтів, які зазнали неефективності терапії після застосування ПППД в Україні, що ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров'я. З огляду на впровадження стратегій елімінації ВГС в Україні шляхом розширення доступу до діагностики та лікування вірусних гепатитів В та С із використанням сучасних та найбільш ефективних методів діагностики та лікарських засобів, вплив на показники бюджету глекапревіру/пібрентасвіру з першого по п'ятий рік може бути великим (перевищувати 100 млн грн) за умови досягнення 50% глобальних цілей ВООЗ (щодо зниження до 2030 року рівня нових випадків інфікування на 90%, а рівня смертності – на 65% порівняно з показниками 2015 р.), або навіть перевищувати поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, за умови 100% досягнення глобальних цілей ВООЗ.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закуповуватимуться для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти за напрямом «Медикаменти для громадян, які хворіють на вірусні гепатити В і С» за показанням: лікування хронічного вірусного гепатиту С генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5A-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4A, але не препарати обох класів. Проте, зважаючи на додаткові витрати та потенційний вплив на бюджет заявленого лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір, рекомендовано визначення кількості пацієнтів, що потенційно потребуватимуть застосування глекапревіру/пібрентасвіру з урахуванням рівня досягнення

Глеапревір/пібрентасвір для лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) генотипу 1 у дорослих, які раніше отримували лікування схемами, що містили інгібітори NS5А-білка вірусу гепатиту С або інгібітори протеази NS3/4А, але не препарати обох класів, 11.07.2022

цілей елімінації ВГС в Україні, які були розроблені ЦГЗ за підтримки ВООЗ і Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) із залученням національних експертів у сфері епідеміології і лікування ВГС, щодо забезпечення доступу до діагностики та лікування максимальної кількості хворих. Оскільки вплив на показники бюджету потенційно може збільшитися, враховуючи вищезазначені фактори.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу.

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