



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 за скороченою процедурою: еміцизумаб

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Представлені дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 22.08.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 22.08.2024 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ГЕМЛІБРА®, розчин для ін'єкцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці;

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

ГЕМЛІБРА®, розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл; по 0,4 мл (60 мг); по 0,7 мл (105 мг); по 1 мл (150 мг) у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник - Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (випробування контролю якості, вторинне пакування, випуск серії), Швейцарія Рош Діагностикс ГмбХ (випробування контролю якості), Німеччина, Чугай Фарма ануфектуринг Ко, Лтд (виробництво нерозфасованої продукції, первинне пакування, випробування контролю якості), Японія, Рош Фарма АГ (випробування контролю якості), Німеччина, Самсунг БіоЛоджикс Ко, Лтд (виробництво нерозфасованої продукції, первинне пакування, випробування контролю якості), Республіка Корея;

Заявник - ТОВ "Рош Україна", Україна.

Державна оцінка медичних технологій (далі – ОМТ) проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ГЕМЛІБРА®.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Еміцизумаб / Emicizumab.

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

1 флакон містить 30 мг/1 мл або 60 мг/0,4 мл, або 105 мг/0,7 мл, або 150 мг/1 мл еміцизумабу;

допоміжні речовини: L-гістидин, L-кислота аспарагінова, L-аргінін, полоксамер 188, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

розчин для ін'єкцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці;

розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл; по 0,4 мл (60 мг); по 0,7 мл (105 мг); по 1 мл (150 мг) у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Відповідно до інструкції для медичного застосування призначений для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII.

Тільки для підшкірного введення.

Рекомендована навантажувальна доза становить 3 мг/кг маси тіла, що вводиться підшкірно один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, в подальшому – із застосуванням у підтримуючій дозі:

- 1,5 мг/кг маси тіла один раз на тиждень або
- 3 мг/кг маси тіла один раз на два тижні, або
- 6 мг/кг маси тіла один раз на чотири тижні.

Вибір підтримуючої дози має базуватися на тому, чому віддає перевагу медичний спеціаліст, із урахуванням режимів, які можуть сприяти покращенню дотримання пацієнтом режиму лікування.

Профілактичне застосування препаратів шунтуючої дії слід припинити за день до початку застосування препарату ГЕМЛІБРА® з профілактичною метою.

Профілактичне застосування препаратів фактора VIII (ФVIII) може продовжуватися протягом першого тижня застосування препарату ГЕМЛІБРА® з профілактичною метою.

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

ГЕМЛІБРА®, реєстраційне посвідчення: №UA/16914/01/02, термін дії РП необмежений з 29.01.2024²;

ГЕМЛІБРА®, реєстраційне посвідчення: №UA/16914/01/01, термін дії РП необмежений з 29.01.2024³;

ГЕМЛІБРА®, реєстраційне посвідчення: №UA/16914/01/01, термін дії РП з 30.08.2018 по 30.08.2023⁴;

ГЕМЛІБРА®, реєстраційне посвідчення: №UA/16914/01/02, термін дії РП з 30.08.2018 по 30.08.2023⁵.

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

Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез. Антигеморагічні засоби. Вітамін К та інші гемостатичні засоби. Інші гемостатичні засоби для системного застосування. Еміцизумаб. Код АТХ В02В Х06.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви.

Відповідно до додатку до листа МОЗ України від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск державна ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу еміцизумаб проводилась за показанням для рутинної профілактики з метою зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII.

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

Рутинна профілактика з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А

²<http://www.drhz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=25E5D947F896C9B2C2258AB6005036EA>

³<http://www.drhz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=8EF25E7887C22749C2258AB6004FFC81>

⁴<http://www.drhz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=998D5F3C78D15BACC225873C002D275B>

⁵<http://www.drhz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=27990ABEBB53BB72C225873C002D4A8B>

(вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII.

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 листі-зверненні МОЗ України від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск визначено підстави для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу еміцизумаб, а саме: застосування процедур договорів керованого доступу щодо лікарських засобів, які станом на 1 липня 2022 р. були включені до переліків, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” (Офіційний вісник України, 2022 р., № 25, ст. 1303).

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

За відкритими даними, опублікованими 08.07.2019 на офіційному сайті Національної академії медичних наук України⁶, розповсюдженість гемофілії у більшості європейських країн становить 13-18 випадків на 100 тис. чоловічого населення, або за даними ВООЗ та Всесвітньої Федерації Гемофілії 1:10 000 новонароджених хлопчиків. У всьому світі нараховується біля 350 тисяч хворих на гемофілію. Хворі діти переважно отримують традиційне лікування на вимогу, яке не спроможне призупинити прогресування гемофілічної артропатії, запобігти ускладненням, загрозливих для життя, смертності, пов'язаної із кровотечею, розвиткові інгібіторних антитіл та економічним наслідкам лікування ускладнень. Саме за таких умов 80-90% дітей віком до 14 років стають інвалідами, а до 21-річного віку – 100%!

Гемофілія А – найпоширеніший тип гемофілії, який становить >80% у популяції пацієнтів із гемофілією. За даними публікації 2021 року кандидата медичних наук лікаря вищої категорії, завідувачки відділу Центру патології гемостазу Національної дитячої спеціалізованої лікарні МОЗ України «Охматдит» Вільчевської К.В.⁷ поширеність гемофілії у різних країнах світу, у тому числі в Україні, є приблизно однаковою та становить 24,5 випадку гемофілії А на 100 тисяч новонароджених хлопчиків, а гемофілії В – майже в 5 разів менше. В Україні на обліку перебувають понад 2 тисячі пацієнтів з гемофілією (більшість із них мають тяжку форму хвороби).

⁶<http://amnu.gov.ua/zagolovok-292/>

⁷www.umj.com.ua/uk/publikatsia-195016-dosvid-rannogo-pochatku-likuvannya-u-patsiyentiv-z-ingibitornoyu-formoyu-gemofiliyi-a-v-umovah-obmezhenih-resursiv

На офіційному сайті Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) доступний звіт даних Всесвітнього реєстру коагулопатій (World Bleeding Disorders Registry, WBDR) за 2022 рік⁸. В звіті представлені сукупні та неідентифіковані дані 11 374 особи, які отримали медичну допомогу у 115 центрах лікування гемофілії у 43 країнах світу. Діагноз гемофілія А встановлено 9 599 пацієнтам (з них тяжка форма у 46%), гемофілія В – у 1 717 (з них тяжка форма у 43%), з підрахунку виключені пацієнти, для яких не було зазначено тип гемофілії. Середній вік становив 20 років і варіювався від 1 місяця до 97 років. Дорослі пацієнти (≥18 років) становили 57%, а діти (<18 років) – 43%. Встановлення діагнозу гемофілії у 2022 році - 426 пацієнтів з 11 374 (3,7%), з них тяжкої форми - 210 з 5 644 (4%). До реєстрації у WBDR мали інгібіторні форми гемофілії 592 з 10 128 осіб з них пацієнти з тяжкою формою – 450 з 5 326 осіб (8%).

Відповідно до додатку до листа МОЗ України від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск кількість пацієнтів, яким призначено еміцизумаб становить 103 пацієнта.

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

З метою аналізу рекомендацій на основі доказових даних щодо лікування гемофілії А у пацієнтів дитячого віку проведено пошук третинних джерел інформації у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

1. Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України: за даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁹ уніфікований клінічний протокол медичної допомоги для лікування гемофілії відсутній.

2. Рекомендації Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією (MASAC - Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation) щодо застосування та контролю перебігу захворювання еміцизумабом-kxwh (Hemlibra®) у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами до FVIII або без них (MASAC Document 258 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors, 2022)¹⁰.

Еміцизумаб є рекомбінантним, гуманізованим, біспецифічним моноклональним антитілом G4, яке замінює частину функції кофактора активованого фактора VIII (FVIIIa) шляхом з'єднання активованого фактора IX

⁸https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2361.pdf?_gl=1*170doug*_ga_7974KH9LH5*MTcyMjU5NzEyMy4xLjEuMTcyMjU5NzEyNy4wLjAuMA..

⁹https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹⁰<https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>

(FIXa) та фактора X (FX). Він призначений для рутинної профілактики для запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей різного віку, хворих на гемофілію А з інгібіторами до FVIII та без них. Препарат вводять підшкірно в навантажувальній дозі 3 мг/кг/тиждень протягом перших 4 тижнів, після чого вводять підтримуючу дозу: або 1,5 мг/кг/тиждень, або 3 мг/кг кожні 2 тижні, або 6 мг/кг кожні 4 тижні. Існує значне зменшення кількості щорічних кровотеч на фоні всіх трьох режимів у всіх вікових групах пацієнтів з гемофілією А, з інгібіторами до FVIII або без них.

Під час профілактичного застосування еміцизумабу лабораторний моніторинг не потрібен.

Рекомендації щодо лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до FVIII:

Незважаючи на високу ефективність еміцизумабу у запобіганні кровотеч, епізоди кровотеч все одно можуть виникати, що потребує одночасного застосування альтернативної гемостатичної терапії.

Гострі кровотечі слід лікувати за допомогою рекомбінантного FVIIa (rFVIIa) у дозі 90-120 мкг/кг як початкової дози. Переважну більшість кровотеч слід контролювати за допомогою 1-3 доз, введених не частіше, ніж через кожні 2 години.

Слід уникати застосування АКК для проривної кровотечі у пацієнтів, які отримують профілактику еміцизумабом. rFVIIa має бути першим варіантом лікування гострих кровотеч, оскільки застосування цієї комбінації не змінює профіль безпеки rFVIIa. Якщо використовується АКК, його слід застосовувати у дозі не більше ніж 50 МО/кг, що вводиться як початкова доза, і не перевищувати 100 МО/кг/добу. Тривалість терапії АКК також слід звести до мінімуму, оскільки тривале застосування протягом >24 годин в дозах вище 100 МО/кг/добу може бути пов'язане з тромбозом та розвитком ТМА.

Виходячи з даних клінічних досліджень, пацієнти з інгібіторною формою гемофілії А, що мають спонтанні або травматичні епізоди кровотеч, незалежно від тактики їх введення (епізодичне або профілактичне введення препаратів шунтуючої дії), швидше за все, отримають значну користь від профілактичного введення еміцизумабу, який слід розглядати як I лінію терапії. Для пацієнтів, які отримують засоби шунтуючої дії з профілактичною метою та мають невелику кількість епізодів кровотеч, можна розглянути можливість переходу з профілактики засобами шунтуючої дії на профілактику еміцизумабом. Даний перехід зумовлений даними економічної ефективності та більш простого введення ЛЗ.

Крім того, немовлят слід розглядати для профілактики еміцизумабом у будь-який час після народження з огляду на підвищений ризик внутрішньочерепних крововиливів до початку профілактики FVIII. Станом на момент публікації даних рекомендацій як профілактика FVIII, так і профілактика еміцизумабом повинні

розглядатися як терапевтичні варіанти первинної та вторинної профілактики. Слід зазначити, що наразі існує обмежена кількість даних клінічних досліджень щодо застосування еміцизумабу у немовлят віком до 6 місяців, і фармакокінетична експозиція, ймовірно, буде меншою, ніж у дітей старшого віку. Однак накопичений досвід клінічних досліджень в одній установі та спонсорованих клініках підтверджує профілактичну ефективність еміцизумабу у немовлят.

3. Рекомендації Всесвітньої федерації гемофілії щодо лікування гемофілії (WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, 2020)¹¹.

Всесвітня федерація гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) рекомендує регулярно проводити профілактику кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії.

На додаток до препаратів шунтуючої дії (bypassing agents, BPA) наразі доступні нефакторні замісні методи терапії (наприклад, еміцизумаб). Пацієнтам з інгібіторною формою гемофілії А рекомендовано використовувати еміцизумаб для регулярної профілактики епізодів кровотеч. Основними перевагами еміцизумабу є його підшкірний шлях введення, тривалий період напіввиведення, висока ефективність у запобіганні кровотеч та зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів з інгібіторами до FVIII або без них.

Еміцизумаб робить можливим початок профілактики при народженні для забезпечення захисту новонароджених та немовлят з вперше діагностованою тяжкою формою гемофілії А; однак необхідні подальші дослідження у немовлят віком до 1 року.

Для пацієнтів з важким фенотипом гемофілії А або В, особливо дітей, WFH рекомендує регулярну довготривалу профілактику як стандарт лікування для запобігання гемартрозу та інших спонтанних і проривних кровотеч, підтримки здоров'я опорно-рухового апарату та покращення якості життя. Якщо профілактика неможлива, епізодична терапія є основним методом лікування гострих кровотеч, але вона не запобігає довготривалому пошкодженню суглобів.

Пацієнтам з тяжкою формою гемофілією А та з інгібіторами до FVIII, Всесвітня федерація гемофілії рекомендує надавати перевагу еміцизумабу порівняно з препаратами шунтуючої дії для зменшення епізодів кровотеч.

Під час лікування епізодів гострих кровотеч при застосуванні еміцизумабу потрібна обережність, оскільки у пацієнтів може розвинутися або венозна тромбоемболія, або тромботична мікроангіопатія (ТМА) при одночасному введенні концентрату активованого протромбінового комплексу (англ. activated prothrombin complex concentrate, aPCC – антиінгібіторний коагулянтний комплекс, АКК).

Оскільки еміцизумаб використовується для профілактики, а не для лікування, гострих кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, Всесвітня

¹¹<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>

федерація гемофілії рекомендує замісну терапію фактором згортання крові при гострих кровотечах.

Для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, що потребують лікування гострих кровотеч або хірургічного втручання, Всесвітня федерація гемофілії рекомендує використовувати препарати шунтуючої дії, які є ефективними як для профілактики, так і для лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією.

Примітка: До препаратів шунтуючої дії відносяться рекомбінантний активований фактор згортання крові VIIa (rFVIIa) або АКК.

4. Практичні вказівки Німецько-австрійсько-швейцарського товариства досліджень тромбозу та гемостазу (German, Austrian, Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research, GTN) щодо застосування еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А (Practical Guidance of the GTN Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A, 2020)¹².

Еміцизумаб був схвалений для профілактики епізодів кровотеч у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами до FVIII або без них.

Еміцизумаб схвалений для всіх вікових груп; однак ліцензія для дітей базується на обмеженій кількості даних. Рішення про застосування еміцизумабу у маленьких дітей, особливо у попередньо нелікованих пацієнтів, має прийматися в індивідуальному порядку.

Рішення про застосування еміцизумабу в якості профілактичного підходу слід приймати індивідуально, враховуючи індивідуальну ситуацію пацієнта (наприклад, пацієнти із стійкими інгібіторами до FVIII, венозний доступ, фенотип кровотечі) та фактори ризику.

Після навантажувальної дози еміцизумабу 3 мг/кг/тиждень підшкірно протягом перших 4 тижнів, підтримуюча доза - 1,5 мг/кг/тиждень підшкірно, 3 мг/кг підшкірно раз на 2 тижні або 6 мг/кг підшкірного введення раз на 4 тижні. Вибір режиму дозування може ґрунтуватися на клінічних критеріях, уподобаннях пацієнта та розмірі флакона.

5. Рекомендації Британського товариства з гематології щодо застосування профілактичних факторів для дітей та дорослих з гемофілією А та В (Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, 2020)¹³.

Інгібіторна форма гемофілії А у дітей.

У нерандомізованому, відкритому дослідженні щотижнева профілактика еміцизумабом знижувала річну частоту епізодів кровотеч (annualized bleeding rate, ABR) на 99% (95% CI 97,4-99,4) у пацієнтів, які отримували попередню профілактику ВРА, при цьому ABR становила 0,3 (95% CI 0,17-0,50), а у 77% не було жодної кровотечі. Всі вісім дітей віком до 2 років отримували щотижневу профілактику. При збільшенні інтервалу дозування до двотижневого (3 мг/кг) або

¹² <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1127-6476>

¹³ <http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2020/10/Guidelines-on-the-use-of-prophylactic-factor-replacement-for-children-and-adults-with-Haemophilia-A-and-B.-A-British-Society-for-Haematology-Guideline..pdf>

4-тижневого (6 мг/кг) інтервалу ABR становив 0,2 (95% CI 0,03-1,72) та 2,2 (95% CI 0,69-6,81) відповідно.

Рекомендації:

- Еміцизумаб може бути запропонований пацієнтам віком >2 років з гемофілією А тяжкого ступеню як альтернатива профілактичному веденню FVIII.
- Для дітей віком <2 років з тяжкою гемофілією А з інгібіторами до FVIII, так і без них, рекомендується бути обережним при розгляді еміцизумабу у цій віковій групі.
- Перш ніж змінювати схему лікування, слід проконсультувати пацієнта та звернути увагу на спосіб життя, особливо що стосується рівня його активності.
- У пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А та утворенням інгібіторів до FVIII в анамнезі слід періодично вводити FVIII для підтримки толерантності.
- Призначення еміцизумабу та моніторинг за станом пацієнтів з тяжкою гемофілією А, які отримують еміцизумаб, слід проводити дотримуючись національних керівництва; про всі побічні реакції слід подавати у національний реєстр.

6. Проміжні рекомендації Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation UKHCDO) щодо лікування епізодів кровотеч при гемофілії А, ускладненої утворенням інгібіторів до фактора VIII у пацієнтів, які отримували еміцизумаб (Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee, 2018)¹⁴.

Щоб звести до мінімуму ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням еміцизумабу, Центр гемофілії Великобританії (UKHCDO) видає дане проміжне оновлення своїх поточних рекомендацій щодо лікування епізодів кровотеч при гемофілії А, ускладнених наявністю інгібіторів до FVIII, на основі обмеженої кількості опублікованих даних, доступних у лютому 2018 року.

Ці вказівки є консенсусною заявою і написані з перспективи британських лікарів та клініцистів.

Основні рекомендації:

- Перед початком застосування еміцизумабу слід виміряти титр інгібіторів FVIII.
- Перша лінія лікування епізодів кровотеч має бути проведена за допомогою rFVIIa. FVIII людини або рекомбінантний свинячий FVIII можуть бути застосовані, якщо кровотеча не зникає при введенні rFVIIa, а титр інгібіторів низький.

¹⁴http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-Collins_et_al-2018-Haemophilia.pdf

– Епізоди кровотеч не слід лікувати АКК, крім випадку, коли немає інших варіантів. При використанні АКК початкова доза не повинна перевищувати 50 ОД/кг.

– Якщо потрібна друга доза АКК, пацієнт повинен бути госпіталізований для спостереження щодо потенційного розвитку ТМА.

– Клінічний гемостаз під час операції у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, непередбачуваний, а дані дуже обмежені. Велике оперативне втручання, яке може бути відкладене (не ургентне), слід відкласти до отримання додаткових даних.

– Через тривалий період напіввиведення еміцизумабу слід дотримуватися цих рекомендацій щодо лікування протягом 6 місяців після припинення прийому зазначеного ЛЗ.

Отже, в результаті аналізу міжнародних третинних джерел встановлено, що при лікуванні пацієнтів з тяжкою формою гемофілією А та з інгібіторами до FVIII більша перевага надається еміцизумабу порівняно з препаратами шунтуючої дії (**Всесвітня федерація гемофілії, WFH, 2020; Медично-наукова консультативна рада Національного фонду боротьби з гемофілією, 2022**). При прийнятті рішення щодо профілактичного застосування еміцизумабу, необхідно враховувати індивідуальну ситуацію пацієнта (наприклад, пацієнти із стійкими інгібіторами до FVIII, венозний доступ, фенотип кровотечі) та фактори ризику (**Німецько-австрійсько-швейцарське товариство досліджень тромбозу та гемостазу, 2020**). Перш ніж змінювати схему лікування, слід звернути увагу на спосіб життя, особливо що стосується рівня активності пацієнта; еміцизумаб може бути запропонований пацієнтам віком >2 років з гемофілією А тяжкого ступеню як альтернатива профілактичному веденню FVIII; для дітей віком <2 роки з тяжкою гемофілією А з інгібіторами до FVIII, так і без них, рекомендується бути обережним при розгляді еміцизумабу у цій віковій групі (**Британське товариство з гематології, 2020**). Слід уникати застосування антиінгібіторного коагулянтного комплексу для лікування епізоду кровотечі у пацієнтів, які отримують профілактику еміцизумабом. Рекombінантний FVIIa має бути першим варіантом лікування епізодів гострих кровотеч (**Медично-наукова консультативна рада Національного фонду боротьби з гемофілією, 2022; Центр гемофілії Великобританії, 2018**).

У додатку до листа МОЗ України від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск зазначеним компаратором для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є антиінгібіторний коагулянтний комплекс (АКК).

Відповідно до **клінічного питання** щодо визначення ефективності та безпеки застосування еміцизумабу у порівнянні з антиінгібіторним коагулянтним комплексом у дітей з гемофілією типу А з утворенням інгібіторів до фактора VIII

для рутинної профілактики кровотеч було сформовано стратегію пошуку за схемою PICO.

Досліджувана популяція: діти з інгібіторною формою гемофілії типу А.

Досліджуваний лікарський засіб (ЛЗ): еміцизумаб (B02BX06).

ЛЗ порівняння: антиінгібіторний коагулянтний комплекс (АКК) в режимі профілактики (B02BD03).

Основні досліджувані результати: загальна частота епізодів кровотеч, частота кровотеч, що потребуватимуть лікування, суглобові кровотечі, побічні реакції (далі – ПР).

Критерії включення: систематичні огляди та мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення застосування еміцизумабу у порівнянні з АКК у дітей з інгібіторною формою гемофілії типу А, рандомізовані контрольовані дослідження та нерандомізовані клінічні дослідження, що оцінюють ефективність та безпеку профілактичного введення еміцизумабу у дітей з інгібіторною формою гемофілії типу А.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, здорових добровольцях, рандомізовані та нерандомізовані дослідження I та II фаз, відсутність представлення результатів дослідження.

Ключові слова пошуку: emicizumab, children, pediatric patients, infants, adolescent patients, hemophilia, haemophilia, haemophilia A, hemophilia A with inhibitors, aPCC. Під час пошуку інформації використано оператори «Boolean» (AND, OR, NOT).

Пошук первинних та вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу у порівнянні з антиінгібіторним коагулянтним комплексом (АКК) у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database. Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями (відкритою інформацією згідно п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300).

У результаті проведеного пошуку не знайдено вторинних джерел, а саме систематичних оглядів та мета-аналізів, що узагальнюють дані клінічних досліджень вивчення ефективності та безпеки еміцизумабу у порівнянні з АКК у дітей з інгібіторною формою гемофілії А для профілактики виникнення кровотеч.

Не було знайдено прямих порівняльних досліджень клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу та АКК для профілактики кровотеч, а також вторинних джерел з результатами непрямого порівняння.

Враховуючи, що гемофілія – це орфанне генетичне захворювання та дитячу популяцію, уповноваженим органом керуючись Настановою з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів, затвердженою наказом МОЗ від

29.03.2021 № 593 (в редакції наказу МОЗ від 06.10.2023 № 1741) був розглянутий весь спектр відкритої інформації щодо клінічних досліджень, тобто інші доказові дані, що не відповідали PICO та критеріям включення. Додатково уповноваженим органом було розглянуто профілактику еміцизумабом порівняно з відсутністю профілактики кровотеч у дітей з гемофілією типу А з утворенням інгібіторів до фактора VIII.

Так, в результаті пошуку були знайдені клінічні дослідження ефективності та безпеки еміцизумабу за участі дітей з інгібіторною формою гемофілії А: HAVEN 1 (NCT02622321) та HAVEN 2 (NCT02795767). В дослідженні HAVEN 1 приймали участь підлітки (≥ 12 років) та дорослі з інгібіторною формою гемофілії А (n=113). В дослідженні HAVEN 2 приймали участь діти (<12 років) з інгібіторною формою гемофілії А (n=88).

Оскільки дослідження HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017¹⁵) включало окрім дорослих також дітей віком від 12 до 18 років, результати було проаналізовано в рамках даної ОМТ за скороченою процедурою та представлено нижче.

Метою дослідження HAVEN 1 була оцінка ефективності, безпеки та фармакокінетики еміцизумабу, що вводили підшкірно раз на тиждень підліткам (≥ 12 років) та дорослим пацієнтам з інгібіторною формою гемофілії А з профілактичною метою.

У публікації Oldenburg et al., 2017 зазначено, що з метою забезпечення прямого та точного інтраіндивідуального порівняння (англ. intraindividual comparison) попередніх результатів застосування ВРА з результатами профілактики еміцизумабом було розроблено та проведено проспективне неінтервенційне дослідження (NCT02476942), у якому зібрано детальні реальні дані про кровотечі та результати з безпеки у когорті пацієнтів з гемофілією А, які отримували епізодичне або профілактичне лікування ВРА відповідно до локальної рутинної клінічної практики. Учасники неінтервенційного дослідження мали право на подальшу участь у дослідженні HAVEN 1, якщо вони відповідали критеріям включення до дослідження.

Пацієнти, які отримували до включення у дослідження HAVEN 1 **епізодичне лікування ВРА** були рандомізовані у співвідношенні 2:1:

– до **групи А** (n = 35, з них 4 пацієнти віком до 18 років) - отримували профілактику еміцизумабом;

– до **групи В** (n = 18, з них 2 пацієнти віком до 18 років) - **без профілактики** еміцизумабом; пацієнти цієї групи протягом перших 24 тижнів дослідження залишались на своєму попередньому епізодичному лікуванні ВРА, через 24 тижні - пацієнтам було дозволено отримувати еміцизумаб з метою профілактики кровотеч.

Дизайном дослідження HAVEN 1 також передбачалось, що пацієнти, які попередньо отримували **профілактику кровотеч ВРА** були включені до **групи С**

¹⁵ https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068?query=recirc_curatedRelated_article

(n = 49, з них 26 пацієнтів віком до 18 років) та отримували профілактику еміцизумабом в рамках дослідження HAVEN 1.

До групи D (n = 7, з них 0 пацієнтів віком до 18 років) були включені пацієнти для профілактичного застосування еміцизумабу, які не змогли зареєструватися в HAVEN 1 до груп А, В, С до того, як реєстрацію дослідження було закрито; уповноваженим органом не розглядається група D, оскільки вона включала лише дорослих пацієнтів.

Еміцизумаб вводили у дозі 3,0 мг/кг/тиждень протягом 4 тижнів, потім по 1,5 мг/кг/тиждень. Усі учасники, які отримували профілактику еміцизумабом, могли отримувати за необхідності епізодичне лікування ВРА гострої кровотечі.

Первинна кінцева точка ефективності: різниця у кількості пролікованих епізодів кровотеч у пацієнтів групи А, які отримували принаймні 24 тижні профілактику еміцизумабом, та пацієнтів групи В, які не отримували профілактику еміцизумабом.

Вторинні кінцеві клінічні точки для рандомізованого порівняння (група А vs група В) включали додаткові кінцеві точки, пов'язані з кровотечами (усі епізоди кровотеч (як ліковані, так і не ліковані ВРА) та випадки спонтанних кровотеч, кровотеч у суглоби, кровотеч у суглоби-мішені (target-joint bleeding, суглоб-мішень, визначений як суглоб, в якому протягом останніх 24 тижнів до початку дослідження відбулося ≥ 3 проліковані кровотечі); якість життя, пов'язана зі здоров'ям (health-related quality of life) та стан здоров'я (EQ-5D-5L).

Додаткові кінцеві точки, пов'язані з кровотечами, включали інтраіндивідуальні порівняння частоти пролікованих кровотеч і частоти всіх кровотеч серед учасників груп А і С, які брали участь у неінтервенційному дослідженні (NCT02476942).

Кінцеві точки безпеки: побічні реакції, реакції в місці ін'єкції, серйозні побічні реакції, тромботична мікроангіопатія (ТМА), зміна лабораторних показників, утворення антитіл до ЛЗ.

Враховуючи, що в рамках даної ОМТ за скороченою процедурою розглядається дитяча популяція уповноваженим органом представлені результати у Висновку з публікації *Oldenburg et al., 2017* лише досліджуваної популяції.

За результатами **пігрупового аналізу** пацієнтів групи А та В з інгібіторною формою гемофілії А віком від 12 до 18 років, які отримували до включення у дослідження HAVEN 1 епізодичне лікування ВРА встановлено, що при **профілактиці еміцизумабом** (група А, n=2) спостерігалась значно менша кількість пролікованих епізодів кровотеч ніж у пацієнтів, які **не отримували профілактики еміцизумабом** (лікування “на вимогу”, група В, n=4) – 0,4 vs 10,9 відповідно, RR 0,04, 95% CI (0,005 - 0,314). Варто зазначити, що обмеженням даного підгрупового аналізу є невелика вибірка пацієнтів (n=6). За іншими кінцевими точками результати для пацієнтів віком від 12 до 18 років відсутні в публікації *Oldenburg et al., 2017* та додатках до неї.

У даному дослідженні також представлені результати інтраіндивідуального порівняння у групі С, тобто порівняння застосування попередньої профілактики ВРА в неінтервенційному дослідженні (NCT02476942) та профілактики еміцизумабом в дослідженні HAVEN 1. Хоча даний аналіз не є результатом прямого порівняння (англ. direct comparison) між інтервенцією та компаратором у різних групах та проведений для загальної популяції дослідження, тобто пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А віком від 12 років та дорослих, проте це єдині доступні дані щодо порівняння профілактики еміцизумабом з профілактикою ВРА в дослідженні HAVEN 1.

За результатами інтраіндивідуального порівняння у 24 учасників групи С річна частота пролікованих кровотеч була значно нижчою при профілактиці еміцизумабом в дослідженні HAVEN 1 (ABR 3,3; 95% CI 1,3 - 8,1), ніж при профілактиці ВРА під час їх участі у неінтервенційному дослідженні (ABR 15,7; 95% CI 11,1 - 22,3), що становить різницю в 79% (P<0,001). Це свідчить про переваги для пацієнтів при переведенні з режиму профілактики ВРА на профілактику еміцизумабом.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом також було проаналізовано результати відкритого, багатоцентрового, не рандомізованого, з паралельними групами фази III клінічного дослідження HAVEN 2, що представлені у публікації *Young et al., 2019*¹⁶.

Метою дослідження була оцінка ефективності, безпеки та фармакокінетики профілактичного застосування еміцизумабу у дітей з інгібіторною формою гемофілії А. Крім того, щоб забезпечити порівняння попередніх результатів застосування ВРА з результатами профілактики еміцизумабом, всі учасники з неінтервенційного дослідження (NCT02476942) були допущені до участі в HAVEN 2 (група А), якщо вони відповідали критеріям включення даного дослідження з метою інтраіндивідуального порівняння.

Критеріями включення до дослідження HAVEN 2 були: пацієнти віком від 2 до 11 років із вродженою гемофілією А та високим титром інгібіторів фактора VIII (≥ 5 БО/мл), які отримували епізодичне або профілактичне лікування ВРА. Підліткам віком від 12 до 17 років із вагою <40 кг також дозволялося брати участь, якщо вони відповідали іншим критеріям включення. **Критерієм виключення** була поточна або планова індукційна терапія імунної толерантності.

Оскільки це було перше дослідження за участі дітей, моніторинговим комітетом (a joint monitoring committee) було переглянуто результати проміжного аналізу (після того, як перші 10 учасників завершать ≥ 12 тижнів лікування) з метою визначення прийнятності підтримуючої дози еміцизумабу (1,5 мг/кг щотижня) для дітей та включення учасників віком <2 років. За результатами проміжного аналізу підтримуюча доза еміцизумабу (1,5 мг/кг щотижня) була визначена як прийятна,

¹⁶<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697801/>

а немовлята/діти віком до 2 років, які, за визначенням дослідника, мають високу незадоволену медичну потребу могли бути включені до дослідження.

За потреби усі учасники могли отримувати лікування ВРА. Після виявлення тромботичних подій і випадків тромботичної мікроангіопатії (ТМА) в учасників дослідження HAVEN 1, які багаторазово отримували АКК під час профілактики еміцизумабом, до протоколу HAVEN 2 було внесено зміни та рекомендовано уникати використання АКК при проведенні профілактики еміцизумабом в учасників, які мали можливість використовувати інші ВРА для лікування кровотеч. Якщо АКК був єдиним доступним ВРА, слід було призначати найнижчу дозу, яка, як очікується, забезпечить гемостаз, із початковою дозою ≤ 50 ОД/кг.

Еміцизумаб застосовували протягом ≥ 52 тижнів; пацієнти могли продовжити отримувати лікування у даному дослідженні або перейти на комерційний еміцизумаб, якщо він доступний.

HAVEN 2 було розроблено як описове дослідження; як такі, первинні або вторинні кінцеві точки не були визначені.

Кінцевими точками ефективності були:

- частота лікованих кровотеч, усі кровотечі (ліковані та неліковані), а також спонтанні, суглобові та кровотеч у суглоби-мішені;
- інтраіндивідуальне порівняння частоти лікованих кровотеч в учасників дослідження HAVEN 2 віком < 12 років з добре задокументованою профілактикою ВРА у цих же дітей в неінтервенційному дослідженні;
- якість життя, пов'язана зі здоров'ям (health-related quality of life, HRQoL) у дітей віком від 8 до 17 років і HRQoL, повідомлені опікуном, і аспекти навантаження на опікунів.

Період ефективності визначався кількістю днів між першою дозою еміцизумабу та клінічною датою кінцевого зрізу даних або виходом учасника з дослідження (залежно від того, що сталося раніше).

Загалом до дослідження HAVEN 2 було включено 88 пацієнтів чоловічої статі. Пацієнти, включені до **групи А** (n=68) отримували еміцизумаб підшкірно 4 рази на тиждень у навантажувальній дозі 3 мг/кг маси тіла з подальшою підтримуючою дозою 1,5 мг/кг щотижня. Згодом до дослідження було додано інші режими підтримуючої терапії еміцизумабом з метою доповнення фармакокінетичних характеристик: 3 мг/кг кожні 2 тижні (**група В**, n=10) і 6 мг/кг кожні 4 тижні (**група С**, n=10); дослідження не було призначене для порівняння ефективності різних схем лікування.

Медіана віку включених пацієнтів становила 7 років (діапазон 1-15 років). До групи А було включено 8 пацієнтів віком від 0 до < 2 років, 19 – від 2 до < 6 років, 38 – від 6 до < 12 років та 3 пацієнта ≥ 12 років.

При застосуванні еміцизумабу в підтримуючій дозі **1,5 мг/кг щотижня** у пацієнтів групи А (n=65) медіана періоду ефективності становила 57,6 тижнів (діапазон від 19,9 до 92,6 тижнів). Річна частота пролікованих кровотеч у дітей з

інгібіторною формою гемофілії А у цій групі становила 0,3 (95% СІ, 0,17-0,50), 77% пацієнтів не мали випадків пролікованих кровотеч. В цілому, у 15 з 65 пацієнтів групи А віком до 12 років було зареєстровано 22 проліковані кровотечі, з яких 91% були спричинені травмою.

До *інтраіндивідуального порівняння* було включено 15 з 65 пацієнтів групи А віком <12 років, які отримували профілактику ВРА (13 пацієнтів – АКК, 2 – rFVIIa) в неінтервенційному дослідженні (NCT02476942). Медіана періоду ефективності серед цих 15 учасників склала 89,1 тижнів (56,0-92,6 тижня). За результатами інтраіндивідуального порівняння у 15 пацієнтів групи А річна частота пролікованих кровотеч була значно нижчою при профілактиці еміцизумабом в дослідженні HAVEN 2 (ABR 0,3; 95% СІ 0,12-0,56) ніж при профілактиці ВРА під час їх участі у неінтервенційному дослідженні (ABR 21,1; 95% СІ 15,99-27,82), що свідчить про зниження ризику кровотеч при застосуванні еміцизумабу на 99% (95% СІ, 97,4-99,4). Даний результат є послідовним з результатом інтраіндивідуального порівняння в дослідженні HAVEN 1 у підлітків віком від 12 років та дорослих та є дещо кращим у пацієнтів віком до 12 років.

Щодо **оцінки HRQoL** оцінка домену фізичного здоров'я на 25-му тижні відображала зміну від початкового рівня на -11,3 (95% СІ, -18,2, -4,37; n = 20) за опитувальником Наето-QoL-SF і зміну на -31,6 (95% СІ, -36,8, -26,3; n = 58) за адаптованим опитувальником Inhib-QoL. Ці зміни за даними обох опитувальників свідчать про майже максимальне покращення порівняно з початковим рівнем у групі А. На початку дослідження середня кількість днів, пропущених у дитячому садку/школі, у групі А становила 0,41 (95% СІ, 0,29-0,53); після профілактичного лікування еміцизумабом цей показник знизився до 0,25 (95% СІ, 0,01-0,49) на 13-му тижні та залишався низьким у всі наступні моменти часу.

За результатами аналізу інших режимів підтримуючої дози еміцизумабу (група В та група С) у дітей з інгібіторною формою гемофілії А за даними дослідження HAVEN 2 встановлено наступне.

При застосуванні еміцизумабу в підтримуючій дозі **3 мг/кг кожні 2 тижні** у пацієнтів групи В (n =10) медіана періоду ефективності становила 21,3 тижня (діапазон від 18,6 до 24,1 тижнів). Встановлено, що при застосуванні еміцизумабу в режимі профілактики в підтримуючій дозі 3 мг/кг кожні 2 тижні річна частота пролікованих кровотеч – 0,2 (95% СІ 0,03-1,72); річна частота епізодів всіх кровотеч (з/без лікування ВРА) - 1,5 (95% СІ 0,62-3,40); річна частота пролікованих суглобових кровотеч - 0,2 (95% СІ 0,03-1,72); річна частота пролікованих кровотеч у суглоби-мішені - 0,2 (95% СІ 0,03-1,72).

При застосуванні еміцизумабу в підтримуючій дозі **6 мг/кг кожні 4 тижні** у пацієнтів групи С (n =10) медіана періоду ефективності становила 19,9 тижнів (діапазон від 8,9 до 24,1 тижнів). При застосуванні еміцизумабу в режимі профілактики в підтримуючій дозі 6 мг/кг кожні 4 тижні річна частота пролікованих кровотеч склала 2,2 (95% СІ 0,69-6,81); річна частота всіх кровотеч

(з/без лікування ВРА) - 3,8 (95% СІ 1,42-10,11); річна частота пролікованих спонтанних кровотеч - 0,8 (95% СІ 0,05-12,00); річна частота пролікованих суглобових кровотеч - 1,7 (95% СІ 0,60-4,89); річна частота пролікованих кровотеч у суглоби-мішені - 0,5 (95% СІ 0,05-5,88).

В цілому результати при застосуванні еміцизумабу в різних режимах підтримуючої дози (1,5 мг/кг щотижня, 3 мг/кг кожні 2 тижні та 6 мг/кг кожні 4 тижні) свідчать про низький рівень виникнення кровотеч, однак варто звернути увагу, що групи В і С включали малу вибірку пацієнтів, а результати базуються на коротшому періоді ефективності.

Оскільки дані щодо кількості кровотеч, які виникають саме у дітей з інгібіторною формою гемофілії А при застосуванні еміцизумабу в режимі профілактики порівняно з відсутність профілактики (лікування “на вимогу”) відсутні у дослідженні HAVEN 2, уповноваженим органом додатково проаналізовано результати ефективності застосування ВРА у пацієнтів віком <12 років, що брали участь у глобальному багатоцентровому проспективному неінтервенційному дослідженні (NCT02476942¹⁷). Було зареєстровано 24 пацієнти чоловічої статі з інгібіторною формою гемофілії А віком від 2 до 11 років (медіана 7,5 років): 10 отримували епізодичне лікування ВРА та 14 отримували профілактику ВРА. Річна частота кровотеч при епізодичному лікуванні ВРА (лікування “на вимогу”) становила 19,4 (95% СІ 13,2-28,4), а в разі профілактичного застосування ВРА – 18,5 (95% СІ 14,2-24,0). Як було представлено вище у висновку, при профілактичному застосуванні еміцизумабу річна частота пролікованих кровотеч у пацієнтів віком <12 років з інгібіторною формою гемофілії А становить 0,3 (95% СІ, 0,17-0,50) за даними дослідження HAVEN 2 та за відсутності порівняльних даних може свідчити про переваги застосування еміцизумабу для профілактики кровотеч.

Аналіз профілю безпеки проведено за даними дослідження HAVEN 2, що включало дітей з інгібіторною формою гемофілії А переважно віком до 12 років (було включено 3 пацієнта віком старше 12 років).

Загалом було зареєстровано 712 ПР у 82 із 88 пацієнтів. Найчастішими ПР були назофарингіт, що виник у 33 пацієнтів (37,5 %) і місцеві реакції у місці ін’єкції – 27 учасників (30,7 %); усі вони були несерйозними та не потребували лікування. Жоден учасник не припинив застосування еміцизумабу через реакції в місці ін’єкції. З 21 серйозної ПР, про яку повідомлялося, дослідник оцінив лише 1 (виникнення антитіл до ЛЗ з нейтралізуючим потенціалом) як пов’язану з еміцизумабом. Не повідомлялося про випадки тромбоемболії, випадки ТМА чи летальні випадки. Один пацієнт припинив лікування еміцизумабом через появу антитіл до ЛЗ з нейтралізуючим потенціалом і подальшу недостатню ефективність.

¹⁷Oldenburg J, Shima M, Kruse-Jarres R, Santagostino E, Mahlangu J, Lehle M, Selak Bienz N, Chebon S, Asikanius E, Trask P, Mancuso ME, Jiménez-Yuste V, von Mackensen S, Levy GG. Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Oct;67(10):e28474. doi: 10.1002/pbc.28474.

Результати щодо профілю безпеки представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Профіль безпеки застосування еміцизумабу за результатами дослідження HAVEN 2

Побічні реакції	Група А, n=68	Група В, n=10	Група С, n = 10	Загалом, n = 88
Кількість пацієнтів з ≥ 1 ПР, n (%)	63 (96,2%)	9 (90,0%)	10 (100%)	82 (93,2%)
Загальна кількість ПР	615	43	54	712
Серйозні ПР, n (%)	14 (20,6%)	1 (10,0%)	2 (20,0%)	17 (19,3%)
Grade ≥ 3 , n (%)	11 (16,2%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	15 (17,0)*
ПР, пов'язані з лікуванням, n (%)	22 (32,4%)	2 (20,0%)	6 (60,0%)	30 (34,1%)§
ПР, що становлять особливий інтерес, n (%)				
Системна реакція гіперчутливості/ анафілактична/ анафілактоїдна, n (%)	1 (1,5%)	0	0	1 (1,1%)
Тромбоемболія, n (%)	0	0	0	0
ТМА, n (%)	0	0	0	0

*у 15 учасників виникло 19 подій: астма (n = 3), кровотеча (n = 2), апендицит (n = 1), інфекція у місці введення катетера (n = 1), інфекція, пов'язана з пристроєм (n = 1), епідидиміт (n = 1), синусит (n = 1), синдром апное уві сні (n = 1), ротова кровотеча (n = 1) біль у грудях (n = 1), перелом ключиці (n = 1), позитивна реакція на антитіла до ЛЗ з нейтралізуючим потенціалом (n = 1), цукровий діабет (n = 1), кетоацидоз (n = 1), біль у кінцівках (n = 1) та головний біль (n = 1).

§У 30 учасників виникло 67 подій: реакція у місці ін'єкції (n = 57), невизначена група крові за системою АВО (n = 3), збільшення кількості еозинофілів (n = 1), позитивний результат на АДА з нейтралізуючим потенціалом (n = 1), екхімоз (n = 1), еритема (n = 1), кропив'янка (n = 1), нудота (n = 1) і кашель (n = 1).

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено оцінку методологічної якості публікації *Oldenburg et al., 2017* (HAVEN 1) за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Controlled Trials¹⁸), а саме в рамках порівняння між групами А та В, куди пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1. Публікація відповідає більшості критеріям оцінки SIGN, однак враховуючи, що дослідження було відкритим, не зазначається інформація чи усі учасники аналізувалися в тих групах, до яких вони були рандомізовані, дослідження має прийнятну методологічну якість. Оцінка методологічної якості публікації *Young et al., 2019* (HAVEN 2) не проводилась, оскільки лист оцінки за дизайном даного дослідження відсутній.

¹⁸ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

Таким чином, уповноваженим органом проаналізовано результати клінічних досліджень ефективності та безпеки еміцизумабу за участі дітей з інгібіторною формою гемофілії А: відкритого, багатоцентрового, рандомізованого фази III клінічного дослідження HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017) та відкритого, багатоцентрового, не рандомізованого, з паралельними групами фази III клінічного дослідження HAVEN 2 (Young et al., 2019), та встановлено наступне.

За результатами підгрупового аналізу дослідження HAVEN 1 у пацієнтів з гемофілією А віком від 12 до 18 років, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування ВРА при профілактиці еміцизумабом (група А, n=2), спостерігалась значно менша кількість пролікованих епізодів кровотеч ніж у пацієнтів, які не отримували профілактику еміцизумабом (лікування “на вимогу”, група В, n=4) – 0,4 vs 10,9 відповідно, RR 0,04, 95% CI (0,005 - 0,314). Варто зазначити, що обмеженням даного підгрупового аналізу є дуже мала вибірка пацієнтів (n=6). За іншими кінцевими точками результати для пацієнтів віком від 12 до 18 років відсутні в публікації Oldenburg et al., 2017 та додатках до неї.

За результатами інтраіндивідуального порівняння у 24 учасників групи С річна частота пролікованих кровотеч була значно нижчою при профілактиці еміцизумабом в дослідженні HAVEN 1 (ABR 3,3; 95% CI 1,3 - 8,1), ніж при профілактиці ВРА під час їх участі у неінтервенційному дослідженні (ABR 15,7; 95% CI 11,1 - 22,3), що становить різницю в 79% (P<0,001), що може свідчити про переваги для пацієнтів при переведенні з режиму профілактики ВРА на профілактику еміцизумабом. Однак даний аналіз представлено для загальної популяції дослідження (дорослі та підлітки ≥ 12 років).

Необхідно також звернути увагу, що в рамках дослідження HAVEN 1 представлені об'єднані дані по ВРА, не розділяючи на застосування окремо rFVII та АКК.

За даними інтраіндивідуального порівняння у 15 пацієнтів групи А дослідження HAVEN 2 віком <12 років, які отримували профілактику ВРА (13 пацієнтів – АКК, 2 – rFVIIa) в неінтервенційному дослідженні (NCT02476942) річна частота пролікованих кровотеч була значно нижчою при профілактиці еміцизумабом в дослідженні HAVEN 2 (ABR 0,3; 95% CI 0,12-0,56) ніж при профілактиці ВРА під час їх участі у неінтервенційному дослідженні (ABR 21,1; 95% CI 15,99-27,82), що свідчить про зниження ризику кровотеч при застосуванні еміцизумабу на 99% (95% CI, 97,4-99,4).

За даними аналізу результатів у пацієнтів віком <12 років, що брали участь у глобальному багатоцентровому проспективному неінтервенційному дослідженні (NCT02476942¹⁹) річна частота кровотеч при епізодичному лікуванні засобами шунтуючої дії (лікування “на вимогу”) становила 19,4 (95% CI 13,2-28,4), а в разі профілактичного застосування ВРА – 18,5 (95% CI 14,2-24,0).

¹⁹Oldenburg J, Shima M, Kruse-Jarres R, Santagostino E, Mahlangu J, Lehle M, Selak Bienz N, Chebon S, Asikanius E, Trask P, Mancuso ME, Jiménez-Yuste V, von Mackensen S, Levy GG. Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Oct;67(10):e28474. doi: 10.1002/pbc.28474.

За даними дослідження HAVEN 2 найчастішими ПР у пацієнтів віком до 12 років (при цьому за певних умов було включено 3 пацієнта віком старше 12 років) були назофарингіт, що виник у 33 пацієнтів (37,5 %) і місцеві реакції у місці ін'єкції – 27 учасників (30,7 %); усі вони були несерйозними та не потребували лікування. Жоден пацієнт не припинив застосування еміцизумабу через реакції в місці ін'єкції. З 21 серйозної ПР, про яку повідомлялося, дослідник оцінив лише 1 (виникнення антитіл до ЛЗ з нейтралізуючим потенціалом) як пов'язану із застосуванням еміцизумабу. Про випадки тромбоемболії, випадки тромботичної мікроангіопатії чи летальні випадки не повідомлялось. Один пацієнт припинив лікування еміцизумабом через появу антитіл до ЛЗ з нейтралізуючим потенціалом і подальшу недостатню ефективність.

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

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

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

Відповідно до п.7 Порядку державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

Мета: оцінити вплив на бюджет лікарського засобу еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII для застосування процедур договорів керованого доступу.

Метод: аналіз впливу на бюджет з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України.

Лікарські засоби, що оцінюються (відповідно до додатку до листа МОЗ України від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск):

- 1) еміцизумаб;
- 2) антиінгібіторний коагулянтний комплекс.

Аналіз впливу на бюджет проведено з використанням останніх доступних цін на лікарські засоби за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що наведені у додатку до листа МОЗ України від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск та доступні в електронній системі публічних закупівель на момент

проведення державної ОМТ за скороченою процедурою, що представлено у таблиці 2.

Відповідно до інструкції для медичного застосування еміцизумабу, корекція дози дітям не рекомендується. Немає даних щодо досліджень дітям віком до 1 року. Відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу порівняння, досвід використання антиінгібіторного коагулянтного комплексу дітям до 6 років обмежений; тож режим дозування, як і для дорослих, потрібно адаптувати до клінічного стану дитини. Тому при проведенні розрахунків як для еміцизумабу, так і для антиінгібіторного коагулянтного комплексу використовувались аналогічні дози, які застосовуються і для дорослих пацієнтів.

Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з припущенням, що маса тіла пацієнта становить 30 кг.

Таблиця 2. Вхідні дані для аналізу впливу на бюджет

Параметр	Еміцизумаб	Антиінгібіторний коагулянтний комплекс
Склад діючих речовин	1) 1 флакон містить 30 мг/1 мл еміцизумабу 2) 1 флакон містить 150 мг/1 мл еміцизумабу	1) на 1 мл розчину: білок плазми людини 10-30 мг, активність шунтуюча інгібітори до Фактора коагуляції крові людини VIII 25 Од. 2) на 1 мл розчину: білок плазми людини 20-60 мг, активність шунтуюча інгібітори до Фактора коагуляції крові людини VIII 50 Од.
Форма випуску та дозування	1) розчин для ін'єкцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці 2) розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл; по 0,4 мл (60 мг); по 0,7 мл (105 мг); по 1 мл (150 мг) у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці	1) порошок та розчинник для розчину для інфузій по 500 Од., порошок у флаконах; розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах; по 1 флакону з порошком у комплекті з 1 флаконом з розчинником та набором для розчинення і введення у коробці 2) порошок та розчинник для розчину для інфузій по 1000 Од.; порошок у флаконах; розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах; по 1 флакону з порошком у комплекті з 1 флаконом з розчинником та набором для розчинення і введення у коробці
Схема застосування	3 мг/кг 1 р./тиждень протягом 4 тижнів, в подальшому – підтримуюча доза: 1,5 мг/кг 1 р./тиждень або 3 мг/кг 1 р./2 тижні, або 6 мг/кг 1 р./4 тижні	1) профілактика: 70-100 Од/кг маси тіла через день для профілактики кровотеч у пацієнтів з високими титрами інгібіторів і частими кровотечами після невдалої індукції імунної толерантності (ІТ) або коли ІТ не розглядається. За необхідності дозу можна збільшити до 100 Од/кг маси тіла на добу або поступово зменшувати 2) лікування “на вимогу”: 100 Од/кг для помірних кровотеч 200 Од/кг для тяжких кровотеч

Ціна, грн*	649,00 грн/мг ²⁰	20,18 грн/ОД ²¹
------------	-----------------------------	----------------------------

*відповідно до додатку до листа МОЗ від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro

Варто зазначити, що у дослідженні HAVEN 2 (Young et al., 2019²²), у якому досліджувалось застосування еміцизумабу для дітей до 12 років (до участі також допускалися підлітки віком від 12 до 17 років із вагою менше 40 кг) з інгібіторною формою гемофілії А, що відповідає досліджуваній популяції, було представлено результати інтраіндивідуального порівняння профілактики еміцизумабу з профілактикою препаратами шунтуючої дії (87% пацієнтів отримували профілактику антиінгібіторним коагулянтним комплексом та 13% - профілактику ептакогом альфа активованим). Для розрахунку витрат на одну дитину було використано дані інтраіндивідуального порівняння із дослідження HAVEN 2 щодо частоти кровотеч, які виникають на фоні профілактики еміцизумабом та препаратами шунтуючої дії. Відповідно до результатів клінічного дослідження при профілактичному застосуванні еміцизумабу у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А спостерігалось в середньому 0,3 епізоди кровотеч на рік, які вимагали лікування “на вимогу” засобами шунтуючої дії, та 21,1 епізод кровотеч у пацієнтів, що отримували профілактику препаратами шунтуючої дії.

Враховуючи вищезазначене та з огляду на відсутність порівняльних даних щодо кількості кровотеч, які виникають у дітей з інгібіторною формою гемофілії А за відсутності профілактики (лікування “на вимогу”) та на фоні профілактики еміцизумабом, розрахунки проводились на основі даних неінтервенційного дослідження (NCT02476942²³). Відповідно до даних дослідження за відсутності профілактики кровотеч, у дітей річна частота кровотеч, що потребують лікування препаратами шунтуючої дії “на вимогу”, становить 19,4 кровотечі.

Результати розрахунку витрат на одного пацієнта з використанням останніх доступних закупівельних цін на медичні технології представлено у таблиці 3.

Таблиця 3. Витрати на рік лікування однієї дитини

Показник	Результати
Тривалість курсу лікування заявленим ЛЗ та компаратором, в тому числі очікувана	Часовий горизонт тривалості курсу лікування - 1 рік

²⁰закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 06.12.2023: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-11-13-015880-a>

²¹закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 23.11.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-005039-b>

²²Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Mahlangu J, Kruse-Jarres R, Wang M, Uguen M, Doral MY, Wright LY, Schmitt C, Levy GG, Shima M, Mancuso ME. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019 Dec 12;134(24):2127-2138. doi: 10.1182/blood.2019001869. PMID: 31697801; PMCID: PMC6908828.

²³Oldenburg J, Shima M, Kruse-Jarres R, Santagostino E, Mahlangu J, Lehle M, Selak Bienz N, Chebon S, Asikanius E, Trask P, Mancuso ME, Jiménez-Yuste V, von Mackensen S, Levy GG. Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study. Pediatr Blood Cancer. 2020 Oct;67(10):e28474. doi: 10.1002/pbc.28474.

кількість повторюваних курсів лікування	
Витрати на одного пацієнта заявленого ЛЗ (нової пропозиції), грн	<p>1) Еміцизумаб для профілактики кровотеч: 1 635 480,00 грн</p> <p>2) Еміцизумаб (профілактика кровотеч)+лікування 0,3 епізодів кровотеч “на вимогу” ептакогом-альфа активованим*: 1 651 275,00 грн</p>
Витрати на одного пацієнта із застосуванням компаратора, грн	<p>1) Антиінгібіторний коагулянтний комплекс у дозі 100 ОД/кг - для профілактики кровотеч: 11 048 550,00 грн</p> <p>2) Антиінгібіторний коагулянтний комплекс у дозі 100 ОД/кг - для профілактики кровотеч+лікування 21,1 кровотечі “на вимогу” ептакогом-альфа активованим: 12 159 465,00 грн</p> <p>3) Антиінгібіторний коагулянтний комплекс - для лікування 19,4 епізодів кровотеч “на вимогу”: 1 761 714,00 грн - середня вартість на рік для помірних та тяжких кровотеч (усереднено між вартістю 1 174 476,00 грн - у дозі 100 ОД/кг для помірних кровотеч та 2 348 952,00 грн - у дозі 200 ОД/кг для тяжких кровотеч)**</p>
Різниця у прямих витратах на заявлений лікарський засіб та компаратори на одного пацієнта, грн	<p>1) Економія витрат у порівнянні з профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом: 9 413 070,00 грн</p> <p>2) Економія витрат у порівнянні з профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом з урахуванням витрат, що виникають на фоні профілактики: 10 508 190,00 грн</p> <p>3) Економія витрат у порівнянні з лікуванням “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом помірних та тяжких кровотеч: 110 439,00 грн</p>

Примітка:

*Відповідно до рекомендацій Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії (UKHCDO)²⁴ та Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією (MASAC)²⁵ для лікування епізодів кровотеч у пацієнтів, які отримували еміцизумаб, лікарським засобом “першої лінії” є ептаког-альфа активований (rFVIIa) у дозі 90 мкг/кг, зважаючи на високий ризик розвитку тромбозу при застосуванні вищих доз

** якщо зробити припущення, що у пацієнта протягом року виникатимуть лише помірні кровотечі, які потребуватимуть лікування “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним

²⁴ http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-Collins_et_al-2018-Haemophilia.pdf

²⁵ <https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-268-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibrar-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>

комплексом, витрати на лікування одного пацієнта становитимуть 1 174 476,00 грн, тому перехід на профілактику еміцизумабом призведе до додаткових витрат у розмірі 476 799,00 грн на одну дитину

Відповідно до проведених розрахунків встановлено, що застосування еміцизумабу у дітей призводить до заощаджень як у порівнянні з профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом, так і з лікуванням кровотеч “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом (з урахуванням припущення, що протягом року у пацієнта виникатимуть як помірні, так і тяжкі кровотечі з однаковою частотою).

Відповідно до додатку до листа МОЗ України від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск кількість дітей з інгібіторною формою гемофілії типу А, яким призначено еміцизумаб, становить 103 пацієнти.

Аналіз впливу на бюджет у частині розрахунку витрат на лікарський засіб проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, що представлено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету при використанні еміцизумабу та антиінгібіторного коагулянтного комплексу (з використанням останніх доступних закупівельних цін на заявлену медичну технологію і медичну технологію порівняння)

	1 рік (діти)
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування	103
Сценарій 1: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію - еміцизумаб	103
Сценарій 2: уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння - антиінгібіторний коагулянтний комплекс	103
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 1: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією - еміцизумаб (з урахуванням витрат, що виникають на фоні профілактики), грн	170 081 325,00
• з них витрати на еміцизумаб, грн	168 454 440,00
Сценарій 2: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів медичною технологією порівняння - антиінгібіторний коагулянтний комплекс в режимі профілактики (з урахуванням витрат, що виникають на фоні профілактики), грн	1 252 424 895,00
• з них витрати на антиінгібіторний коагулянтний комплекс, грн	1 138 000 650,00

Сценарій 3: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів медичною технологією порівняння - антиінгібіторний коагулянтний комплекс для лікування кровотеч “на вимогу”, грн	181 456 542,00 (в середньому для помірних та тяжких кровотеч)
Заощадження при використанні еміцизумабу порівняно з профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом, грн	1 082 343 570,00
Заощадження при використанні еміцизумабу порівняно з лікуванням “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом помірних та тяжких кровотеч, грн	11 375 217,00

Відповідно до проведеного аналізу встановлено, що використання еміцизумабу для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII призводить до заощаджень порівняно із профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом, а також порівняно із лікуванням “на вимогу” помірних та тяжких кровотеч антиінгібіторним коагулянтним комплексом з урахуванням припущення, що вони виникатимуть протягом року з однаковою частотою. Варто зазначити, що проведений аналіз має певні обмеження, а саме - відсутність порівняльних даних щодо кількості кровотеч у дітей до 12 років, які виникають на фоні профілактики еміцизумабом, та тих кровотеч, які потребуватимуть лікування “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом у разі відсутності профілактики, та неможливість спрогнозувати кількість та тяжкість кровотеч, що виникатимуть у дітей у реальній клінічній практиці в Україні.

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали що витрати на закупівлю еміцизумабу на курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (ідентифікатор закупівлі: UA-2022-07-06-001607-a), що становить 649,00 грн/мг, становлять 1 635 480,00 грн для однієї дитини, для лікування когорти пацієнтів (103 дитини) - 168 454 440,00 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, встановлено, що при застосуванні еміцизумабу, вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), проте не перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Також уповноваженим органом було **додатково** проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 08.08.2024 (таблиця 5).

Таблиця 5. Ціни на лікарський засіб еміцизумаб в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна за флакон	Ціна за флакон в еквіваленті*	Ціна за мг в еквіваленті
Албанія ²⁶	відсутня		
Білорусь ²⁷	відсутня		
Болгарія ²⁸	3054,77 болгарський лев (30 мг/мл, 1 мл)	69956,37 грн	2331,88 грн
	6109,52 лев (150 мг/мл, 0,4 мл)	139912,28 грн	2331,87 грн
	10691,66 лев (150 мг/мл, 0,7 мл)	244846,5 грн	2331,87 грн
	15273,82 лев (150 мг/мл, 1 мл)	349781,17 грн	2331,87 грн
Боснія і Герцеговина ²⁹	відсутня		
Греція ³⁰	2319,19 євро (30 мг/мл, 1 мл)	103883,71 грн	3462,79 грн
	4636,32 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	207675,15 грн	3461,25 грн
	8111,86 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	363355,36 грн	3460,53 грн
	11587,41 євро (150 мг/мл, 1 мл)	519036,01 грн	3460,24 грн
Естонія ³¹	відсутня		
Латвійська Республіка ³²	2303,06 євро (30 мг/мл, 1 мл)	103161,2 грн	3438,71 грн
	4606,12 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	206322,39 грн	3438,71 грн
	8060,72 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	361064,64 грн	3438,71 грн
	11515,30 євро (150 мг/мл, 1 мл)	515805,98 грн	3438,71 грн
Литва ³³	2286 євро (30 мг/мл, 1 мл)	102397,03 грн	3413,23 грн
	4572 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	204794,05 грн	3413,23 грн

²⁶<https://fsdksh.gov.al/project/lista-e-barnave/>

²⁷https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drurregprice/results

²⁸<https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/archive.xhtml>

²⁹<https://fmoh.gov.ba/stranica/23/liste-lijekova>

³⁰<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/12649-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn-kai-anaprosarmoghs-timwn-gia-logoys-dhmosias-ygeias-kai-symphhrwmatiko-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-katopin-aithmatos-meiwshs-timhs>

³¹<https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

³²<https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

³³<https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos/aktualijos-1/>

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 22.08.2024

	8001 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	358389,59 грн	3413,23 грн
	11430 євро (150 мг/мл, 1 мл)	511985,13 грн	3413,23 грн
Молдова ³⁴	31029,80 молдовський лей (30 мг/мл, 1 мл)	71979,83 грн	2399,33 грн
	62059,40 молдовський лей (150 мг/мл, 0,4 мл)	143959,19 грн	2399,32 грн
	108603,81 молдовський лей (150 мг/мл, 0,7 мл)	251928,26 грн	2399,32 грн
Північна Македонія ³⁵	відсутня		
Польща ³⁶	6984,13 злотий (30 мг/мл, 1 мл)	72588,16 грн	2419,61
	13968,25 злотий (150 мг/мл, 0,4 мл)	145176,21 грн	2419,60 грн
	24444,44 злотий (150 мг/мл, 0,7 мл)	254058,4 грн	2419,60 грн
	34920,63 злотий (150 мг/мл, 1 мл)	362940,58 грн	2419,60 грн
Румунія ³⁷	8373,72 румунський лей (30 мг/мл, 1 мл)	75365,15 грн	2512,17 грн
	16747,42 румунський лей (150 мг/мл, 0,4 мл)	150730,13 грн	2512,17 грн
	29307,97 румунський лей (150 мг/мл, 0,7 мл)	263777,59 грн	2512,17 грн
	42721,53 румунський лей (150 мг/мл, 1 мл)	384502,31 грн	2563,35 грн
Сербія ³⁸	121246,70 сербський динар (30 мг/мл, 1 мл)	46003,42 грн	1533,45 грн
	242493,40 сербський динар (150 мг/мл, 0,4 мл)	92006,85 грн	1533,45 грн
	424363,49 сербський динар (150 мг/мл, 0,7 мл)	161012 грн	1533,45 грн
	606233,58 сербський динар (150 мг/мл, 1 мл)	230017,14 грн	1533,45 грн
Словаччина ³⁹	1561,89 євро (30 мг/мл, 1 мл)	69961,89 грн	2332,06 грн
	3123,77 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	139923,34 грн	2332,06 грн

³⁴<https://amd.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>

³⁵https://fzo-org-mk.translate.googleusercontent.com/translate?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

³⁶<https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2024-r>

³⁷<https://ms.ro/ro/minister/organizare/directia-politica-medicamentului-si-a-dispozitiilor-medicale/preturi-medicamente/catalogul-public-national-al-preturilor-maximale-ale-medicamentelor-de-uz-uman/>

³⁸<https://www.rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

³⁹<https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202408-lieky>

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію А (врожений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 22.08.2024

	5466,59 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	244865,51 грн	2332,05 грн
Словенія ⁴⁰	1579,59 євро (30 мг/мл, 1 мл)	70754,73 грн	2358,49 грн
	3151,28 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	141155,60 грн	2352,59 грн
	5494,09 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	246097,32 грн	2343,78 грн
	7836,91 євро (150 мг/мл, 1 мл)	351039,49 грн	2340,26 грн
Угорщина ⁴¹	732854,00 форинтів (30 мг/мл, 1 мл)	82627,82 грн	2754,26 грн
	1465708,00 форинтів (150 мг/мл, 0,4 мл)	165255,65 грн	2754,26 грн
	2564989,00 форинтів (150 мг/мл, 0,7 мл)	289197,38	2754,26 грн
	3664270,00 форинтів (150 мг/мл, 1 мл)	413139,11 грн	2754,26 грн
Хорватія ⁴²	2054,95 євро (30 мг/мл, 1 мл)	92047,58 грн	3068,25 грн
	4068,49 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	182240,28 грн	6074,68 грн
	7104,35 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	318225,86 грн	10607,53 грн
	10199,37 євро (150 мг/мл, 1 мл)	456861,4 грн	15228,71 грн
Чехія ⁴³	55137,13 чеська крона (30 мг/мл, 1 мл)	2469762,98 грн	82325,43
	108187,06 чеська крона (150 мг/мл, 0,4 мл)	4846033,8 грн	80767,23 грн
	189306,96 чеська крона (150 мг/мл, 0,7 мл)	8479645,59 грн	80758,53 грн
	274892,33 чеська крона (150 мг/мл, 1 мл)	12313279,63 грн	82088,53 грн
Чорногорія ⁴⁴	1709,15 євро (30 мг/мл, 1 мл)	76 558,13 грн	2551,94 грн
	3411,44 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	152 808,97 грн	2546,82 грн
	5963,96 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	267 144,26 грн	2544,23 грн

⁴⁰<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁴¹https://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vepl_eges_PUPHA

⁴²<https://hzzo.hr/poslovni-subjekti/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

⁴³<https://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-1-8-2024>

⁴⁴<https://fzocg.me/wp-content/uploads/2024/07/Lista-lijekova-maj-2024.g.pdf>

	8516,49 євро (150 мг/мл, 1 мл)	381 479,99 грн	2543,2 грн
--	-----------------------------------	----------------	------------

*за офіційним курсом НБУ станом на 07.08.2024⁴⁵

Отже, ціна на лікарський засіб еміцизумаб за результатами торгів, проведених ДП “Медичні закупівлі України” на рівні 649,00 грн/мг, є нижчою за ціни референтних країн та країн Східної Європи.

Також уповноваженим органом було додатково проаналізовано рекомендації організацій з ОМТ інших країн щодо використання еміцизумабу для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII. Результат аналізу представлено у таблиці 6.

Таблиця 6. Рекомендації організацій з ОМТ в інших країнах щодо лікарського засобу еміцизумаб

ОМТ організація	Рекомендація*
Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) ⁴⁶	Оцінка у розробці
Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC)	Оцінка не проводилась
Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS), 2019 ⁴⁷	Рішення на користь відшкодування для профілактики епізодів кровотечі у пацієнтів з гемофілією А, у яких розвинувся інгібітор фактора VIII, лише у випадку сильного типу інгібіторів. Ставка реімбурсації: 65% Фактична вигода (SMR) - суттєва. Фактична вигода Гемлібри є суттєвою для профілактики епізодів кровотечі лише у пацієнтів із вродженою гемофілією А, у яких розвинувся сильний інгібітор фактора VIII. Фактичних переваг Гемлібри недостатньо для відшкодування в інших клінічних ситуаціях. Покращення фактичної вигоди (ASMR) - II (значне), враховуючи те, що:

⁴⁵<https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

⁴⁶<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11013>

⁴⁷https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868847/fr/hemlibra-emicizumab-hemostatique

- медична потреба покрита лише частково для лікування пацієнтів з вродженою гемофілією А, у яких розвинулися сильні інгібітори,
- клінічні дослідження III фази, проведені виключно за участю пацієнтів, у яких розвинулися сильні інгібітори і більшість з яких страждають на важку форму гемофілії,
- дані демонструють ефективність препарату Гемлібра у запобіганні кровотечам у цій популяції, особливо у дітей,
- дані свідчать про більшу ефективність профілактики еміцизумабом, ніж профілактики за допомогою препаратів шунтуючої дії,
- очікувана значна користь для показників якості життя порівняно з доступними альтернативами,
- і незважаючи на невизначеність, пов'язану з його довгостроковим застосуванням в поточній практиці (вплив лікарської взаємодії з Фейбою на прогноз пацієнтів, які отримували лікування з приводу серйозних інтеркурентних кровотеч, лікування кровотеч на фоні хірургічних втручань, застосування у літніх пацієнтів, пацієнтів з ішемічною хворобою серця або при невеликих кровотечах, ризик розвитку інгібуючих антитіл до еміцизумабу, вплив на певні тести коагуляції),

Комітет вважає, що Гемлібра забезпечує значне покращення фактичної вигоди (ASMR II) порівняно з препаратами шунтуючої дії (Фейба та Новосевен) у лікуванні пацієнтів із вродженою гемофілією А, у яких розвинувся сильний інгібітор фактора VIII.

Комісією з економічної оцінки у сфері охорони здоров'я (CEESP) було проведено економічну оцінку Гемлібри⁴⁸. Згідно з еталонним аналізом, прийнятим CEESP, з урахуванням часового горизонту 5 років, економічна доцільність еміцизумабу різниться залежно від віку початку лікування. Згідно з припущеннями та методологічними виборами, прийнятими CEESP, еміцизумаб порівняно із стандартною практикою (представленою профілактикою та лікуванням “на вимогу” препаратами шунтуючої дії) є **домінуючим, коли його застосування розпочинають у віці від 0 до 18 років**: еміцизумаб має 100% ймовірність того, що він буде рентабельним у дітей віком до 12 років і 90% у дітей віком від 12 до 17 років, при готовності платити до 100 000 євро/QALY (4 479 310,00 грн/QALY) та 200 000 євро/QALY (8 958 620,00 грн/QALY) відповідно. Проте, за умови зниження вартості препаратів шунтуючої дії на 10% та 15% призведе до того, що у популяції пацієнтів віком від 12 до 17 років ICER для еміцизумабу становитиме 75 885 євро/QALY (3 399 124,39 грн/QALY) та 230 648 євро/QALY (10 331 438,93 грн/QALY) відповідно.

За ціни, заявленої виробником, **вплив на бюджет еміцизумабу є від'ємним** у порівнянні із препаратами шунтуючої дії і дозволяє заощадити приблизно 47,5 млн євро (2,13 млрд грн) протягом п'яти

⁴⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/hemlibra_13122018_avis_efficiency.pdf

	<p>років (кількість пацієнтів є конфіденційною), що зумовлюється скороченням витрат, пов'язаних із лікуванням кровотеч за допомогою препаратів шунтуючої дії (-106 млн євро (-4,75 млрд грн)), лікуванням небажаних явищ та госпіталізацій (-1,4 млн євро (-62,71 млн грн)). Комітет наголошує, що наведені результати не враховують розширення показань до застосування еміцизумабу, заплановане на 2019 рік, для лікування пацієнтів без інгібіторів.</p>
<p>Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH), 2019⁴⁹</p>	<p>Проводилась оцінка лише за показанням лікування гемофілії без утворення інгібіторів фактора VIII.</p> <p>Крім того, проводилась економічна оцінка за показанням інгібіторної форми гемофілії А. Ціна еміцизумабу, використана у розрахунках, є конфіденційною ціною пропозицією виробника.</p> <p>За оцінками CADTH, відшкодування еміцизумабу для популяції пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А призведе до економії коштів, але відшкодування для популяції пацієнтів як з інгібіторною формою, так і без інгібіторів призведе до додаткових витрат на лікарські засоби.</p> <p>Аналіз сценарію з початковим віком від народження, що включає педіатричну популяцію, показує, що еміцизумаб домінує порівняно із профілактикою препаратами шунтуючої дії; однак, у порівнянні з лікуванням “на вимогу”, ICUR еміцизумабу становив 1 348 371 доларів США/QALY (55 334 583,94 грн/QALY). У всіх сценаріях еміцизумаб був домінуючою стратегією порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії.</p> <p>CADTH визначило ключове обмеження підходу виробника - використання моделі лише з двома станами, яка не дозволяє чітко моделювати ключові аспекти перебігу гемофілії чи її лікування. Це ускладнило оцінку валідності моделі; таким чином, результати ефективності витрат слід інтерпретувати з обережністю.</p>
<p>Австралійський консультативний комітет з фармацевтичних переваг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC), 2018⁵⁰</p>	<p>Розглянувши силу наявних доказів щодо порівняльної безпеки, клінічної ефективності та економічної доцільності, Консультативний комітет з медичних послуг Австралії (MSAC) не рекомендував відшкодування еміцизумабу для профілактики з метою запобігання кровотеч або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами фактора VIII. MSAC визнав наявність переконливих доказів того, що еміцизумаб суттєво знижує частоту епізодів кровотеч; однак MSAC був стурбований тим, що економічне обґрунтування фінансування ґрунтується на зменшенні витрат на поточну практику, для якої також не було встановлено доведеної прийнятної ефективності витрат. Замість того, щоб консолідувати потенційно витрато- неефективну практику, MSAC звернувся з проханням визначити економічну доцільність поточної практики для подальшого визначення економічної доцільності еміцизумабу в запропонованій популяції.</p>

⁴⁹<https://www.cadth.ca/hemlibra-emicizumab-economic-review-report>

⁵⁰[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/EA958A977512234CCA2581AA001CA0F1/\\$File/1510%20-%20Final%20PSD_redacted.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/EA958A977512234CCA2581AA001CA0F1/$File/1510%20-%20Final%20PSD_redacted.pdf)

	<p>MSAC зазначив, що еміцизумаб був домінуючим в економічному аналізі із застосуванням конфіденційної ціни як порівняно із профілактикою так і із лікуванням “на вимогу” препаратами шунтуючої дії. Аналіз чутливості показав, що еміцизумаб зберіг домінування майже за всіма сценаріями. MSAC вважає, що це не обов’язково означає, що еміцизумаб є економічно доцільним, оскільки препарати шунтуючої дії самі по собі не пройшли аналізу ефективності витрат, а лише домінування недостатньо для прийняття рішень у цьому контексті. MSAC також вважає, що може бути неправдоподібним припущення про те, що пацієнти протягом усього життя приймають профілактику препаратами шунтуючої дії, враховуючи те, що пацієнти не віддають перевагу такому підходу, і тому це може бути нереалістичним компаратором у довгостроковій перспективі. Крім того, MSAC зазначає, що підшкірна ін’єкція еміцизумабу забезпечує явні переваги у дітей, оскільки це дозволить уникнути необхідності вставляти пристрій центрального венозного доступу, а невизначеність щодо безпеки еміцизумабу може бути вирішена за допомогою встановлених домовленостей центру лікування гемофілії та плану управління ризиками, запропонованого заявником.</p>
<p>Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC), 2020⁵¹</p>	<p>ЛЗ відшкодовується за певних умов. З 1 грудня 2020 року ціна виробника на ЛЗ встановлена на рівні:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 30 мг/1 мл = 3 570 новозеландських доларів (86 702,09 грн) 2) 60 мг/0,4 мл = 7 138 новозеландських доларів (173 355,61 грн) 3) 105 мг/0,7 мл = 12 492 новозеландських доларів (303 384,46 грн) 4) 150 мг/1 мл = 17 846 новозеландських доларів (433 413,31 грн) <p>Конфіденційна знижка була застосована до вищезазначеної ціни Гемлібра, що зменшило її чисту ціну для закупівельника. До 1 грудня 2023 року Гемлібра має захист від змін ціни та змін у фінансуванні.</p> <p>Умови відшкодування вартості ЛЗ:</p> <p>Критерії початкового призначення гематологом (дійсне 6 місяців) - усе з переліченого:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Пацієнт має важку вроджену гемофілію А та кровотечу в анамнезі та використання шунтуючих засобів протягом останніх шести місяців; і 2) Або: <ol style="list-style-type: none"> 2.1) Протягом останніх 6 місяців у пацієнта було 6 або більше задокументованих та пролікованих спонтанних кровотеч, якщо він перебував на схемі лікування “на вимогу”; або 2.2) Протягом останніх 6 місяців у пацієнта було більше 2 задокументованих і вилікованих спонтанних кровотеч, якщо він перебував на профілактичному режимі лікування; і 3) Пацієнт має високий титр інгібітора фактора VIII (більше або дорівнює 5 одиницям Бетезда на мл), який зберігається протягом шести місяців або більше; і 4) У планах не передбачається великої операції протягом наступних 12 місяців; і

⁵¹<https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2020-11-11-decision-to-fund-emicizumab-for-patients-with-severe-haemophilia-a-and-inhibitors-of-factor-viii/>

	<p>5) Або:</p> <p>5.1) У пацієнта була невдала індукція імунної толерантності (ІТІ) після початкового періоду 12 місяців; або</p> <p>5.2) Група лікування гемофілії вважає, що пацієнт не є придатним кандидатом для ІТІ; і</p> <p>б) Лікування проводиться в максимальній дозі 3 мг/кг щотижня протягом 4 тижнів, а потім еквівалентно 1,5 мг/кг щотижня.</p> <p>Критерії поновлення призначення гематологом (дійсне 6 місяців) - усе з переліченого:</p> <p>1) У пацієнта було не більше двох спонтанних та клінічно значущих кровотеч після закінчення періоду введення навантажувальної дози (тобто після перших чотирьох тижнів лікування до кінця 24-тижневого періоду лікування); і</p> <p>2) Лікування залишається відповідним, і пацієнт отримує користь від лікування.</p>
<p>Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG), 2018⁵²</p>	<p>Додаткова користь не доведена через відсутність відповідних даних досліджень.</p>
<p>Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), 2018⁵³</p>	<p>Лікарський засіб відшкодовується за показанням рутинної профілактики епізодів кровотеч у пацієнтів із вродженою гемофілією А та інгібіторами фактора VIII.</p> <p>Крім того, уточнюється, що за вказаним показанням ЛЗ гарантовано доступ до Фонду інноваційних ліків (закон № 232 від 11.12.2016).</p> <p>Препарату були приписані: помірна терапевтична потреба, важлива додаткова терапевтична цінність та низька якість доказів. За показанням лікування рідкісного клінічного стану препарат визнаний інноваційним.⁵⁴</p> <p>Ціна виробника, без ПДВ (клас відшкодування "А"):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 30 мг/1 мл = 2 313,90 євро (103 646,75 грн) 2) 60 мг/0,4 мл = 4 627,80 євро (207 293,51 грн) 3) 105 мг/0,7 мл = 8 098,65 євро (362 763,64 грн) 4) 150 мг/1 мл = 11 569,50 євро (518 233,77 грн) <p>Обов'язковою є знижка від ціни виробника для державних медичних установ, зокрема приватних медичних закладів, акредитованих Національною службою охорони здоров'я, на погоджених умовах.⁵⁵</p>
<p>Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja</p>	<p>Рада з прозорості вважає за доцільне включити препарат Гемлібра (еміцизумаб) для лікування пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами фактора VIII - у рамках модуля 4 програми політики охорони здоров'я</p>

⁵² <https://www.iqwig.de/en/projects/a18-20.html>

⁵³ <https://www.aifa.gov.it/-/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-hemlibra>

⁵⁴ https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/HEMLIBRA_v1.0.pdf

⁵⁵ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Determina_1846-2018_Hemlibra.pdf

<p>Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT), 2019⁵⁶</p>	<p>під назвою «Національна програма лікування хворих на гемофілію та супутні геморагічні захворювання на 2019–2023 роки» за умови, що цільова популяція обмежена пацієнтами з інгібіторами фактора VIII, у яких спроби викликати імунотолерантність за допомогою стандартного лікування не мали успіху або були протипоказані.</p> <p>Міністерство охорони здоров'я визначило доросле та підліткове населення з гемофілією А, ускладненою наявністю інгібітора фактора VIII, як пріоритетне. Таким чином, оцінка була обмежена використанням еміцизумабу в лікуванні пацієнтів віком від 12 років з гемофілією А, ускладненою наявністю інгібітора фактора VIII.</p> <p>Був проведений аналіз «витрати-корисність» застосування еміцизумабу замість АКК та rFVIIa, проте інформація є конфіденційною. В рамках власних розрахунків Агентства з урахуванням середнього споживання АКК та rFVIIa на пацієнта у 2018 р. використання еміцизумабу замість препаратів шунтуючої дії є дорожчим та більш ефективним варіантом. Рада вважає фінансування запропонованої технології виправданим за умови, що цільова популяція обмежена пацієнтами, у яких наявні інгібітори фактора VIII, у яких спроби викликати імунотолерантність за допомогою стандартного лікування не мали успіху або були протипоказані.</p>
<p>Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів (Zorginstituut Nederland, ZIN), 2020⁵⁷</p>	<p>Проводилась оцінка лише за показанням лікування гемофілії без утворення інгібіторів фактора VIII.</p> <p>Міністерство охорони здоров'я, соціального забезпечення та спорту виключило препарат еміцизумаб (Гемлібра®) із гарантованого пакету страхування 20 березня 2019 року за показанням «важка форма гемофілії А без утворення інгібіторів фактора VIII». Для раніше зареєстрованого показання «гемофілія А з утворенням інгібіторів фактора VIII» еміцизумаб вже автоматично увійшов до базового пакету.</p> <p>Для моніторингу належного використання еміцизумабу у голландській лікувальній практиці у НемоNED буде запрошено інформацію з Голландського реєстру гемофілії. НемоNED щорічно звітуватиме про належне використання еміцизумабу в Нідерландах на агрегованому рівні.</p>
<p>Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic Review, ICER), 2018⁵⁸</p>	<p>Профілактика еміцизумабом призвела до меншої кількості випадків кровотечі, однакових років життя, підвищення QALY та нижчих витрат порівняно як з відсутністю профілактики, так і з профілактикою препаратами шунтуючої дії. Для пацієнтів віком 12 років і старше було оцінено, що профілактика еміцизумабом дозволила уникнути загалом 606 кровотеч протягом життя порівняно з відсутністю профілактики та 114 порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії, тоді як отримані QALY становили 0,91 і 0,20 порівняно з відсутністю профілактики та профілактикою препаратами шунтуючої дії</p>

⁵⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6148-141-2019-zlc>

⁵⁷ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2020/09/04/weesgeneesmiddelenarrangement-emicuzimab-hemlibra-bij-de-indicatie-ernstige-hemofilie-a-met-en-zonder-remmers-tegen-factor-viii>

⁵⁸ https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia_Final_Evidence_Report_041618.pdf

	<p>відповідно. Для пацієнтів віком до 12 років очікуване зниження кількості кровотеч протягом життя становило 1091 порівняно з відсутністю профілактики та 217 порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії з відповідним збільшенням QALY на 2,39 і 0,38.</p> <p>Додаткові витрати протягом усього життя на профілактику еміцизумабом були приблизно на 8,9 мільйона доларів (365,24 млн грн) нижчими порівняно з відсутністю профілактики та на 71 мільйон доларів (2,9 млрд грн) нижчими порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії для пацієнтів віком 12 років і старше. Для пацієнтів віком до 12 років додаткові витрати на еміцизумаб протягом життя були на 10 мільйонів доларів США (410,38 млн грн) нижчими порівняно з відсутністю профілактики та на 78,5 мільйонів доларів США (3,22 млрд грн) нижчими для еміцизумабу порівняно із профілактикою препаратами шунтуючої дії.</p> <p>Розрахований показник ICER для базового сценарію для еміцизумабу (як порівняно із відсутністю профілактики, так і порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії) є від'ємним, що вказує на те, що еміцизумаб, як очікується, заощадить кошти та збільшить кількість QALY за рахунок зменшення кількості кровотеч (без впливу на отримані роки життя, оскільки використано припущення про однакову смертність для кожного препарату порівняння в базовому сценарії).</p>
--	---

*для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 07.08.2024⁵⁹

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

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

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

⁵⁹ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

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

Станом на 22.08.2024 відповідно до звернення МОЗ України (лист від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск) уповноваженим органом було проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу еміцизумаб для рутинної профілактики з метою зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII з підстави визначеною у підпункті 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, а саме застосування процедур договорів керованого доступу щодо лікарських засобів, які станом на 1 липня 2022 р. були включені до переліків, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” (Офіційний вісник України, 2022 р., № 25, ст. 1303).

Відповідно до пункту 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Наразі еміцизумаб включений до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216⁶⁰ для лікування дітей з інгібіторною формою гемофілії типу А або В (30, 60, 105 мг) та для лікування дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А у режимі профілактики (30, 60, 105, 150 мг).

Слід відзначити, що розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки⁶¹. З урахуванням положень Концепції рекомендовано продовжити забезпечення пацієнтів, які страждають на гемофілію А та В специфічним лікуванням.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наразі відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги для лікування гемофілії.

В результаті аналізу міжнародних третинних джерел встановлено, що при лікуванні пацієнтів з тяжкою формою гемофілією А та з інгібіторами до FVIII більша перевага надається еміцизумабу порівняно з препаратами шунтуючої дії (Всесвітня федерація гемофілії, WFH, 2020; Медично-наукова консультативна рада

⁶⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁶¹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

Національного фонду боротьби з гемофілією, 2022). При прийнятті рішення щодо профілактичного застосування еміцизумабу, необхідно враховувати індивідуальну ситуацію пацієнта (наприклад, пацієнти із стійкими інгібіторами до FVIII, венозний доступ, фенотип кровотечі) та фактори ризику (Німецько-австрійсько-швейцарське товариство досліджень тромбозу та гемостазу, 2020). Перш ніж змінювати схему лікування, слід звернути увагу на спосіб життя, особливо що стосується рівня активності пацієнта; еміцизумаб може бути запропонований пацієнтам віком >2 років з гемофілією А тяжкого ступеню як альтернатива профілактичному веденню FVIII; для дітей віком <2 роки з тяжкою гемофілією А з інгібіторами до FVIII, так і без них, рекомендується бути обережним при розгляді еміцизумабу у цій віковій групі (Британське товариство з гематології, 2020). Слід уникати застосування антиінгібіторного коагулянтного комплексу для лікування епізоду кровотечі у пацієнтів, які отримують профілактику еміцизумабом. Рекомбінантний FVIIa має бути першим варіантом лікування епізодів гострих кровотеч (Медично-наукова консультативна рада Національного фонду боротьби з гемофілією, 2022; Центр гемофілії Великобританії, 2018).

Уповноваженим органом не було знайдено вторинних джерел та прямих порівняльних клінічних досліджень щодо клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу у порівнянні з антиінгібіторним коагулянтним комплексом у дітей з інгібіторною формою гемофілії А для профілактики виникнення кровотеч. Враховуючи, що гемофілія є орфанним генетичним захворюванням та дитячу популяцію, керуючись Настановою з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів, затвердженою наказом МОЗ від 29.03.2021 № 593 (в редакції наказу МОЗ від 06.10.2023 № 1741) уповноваженим органом був розглянутий весь спектр відкритої інформації щодо клінічних досліджень, тобто інші доказові дані, що не відповідали РІСО та критеріям включення. Додатково уповноваженим органом було розглянуто профілактику кровотеч еміцизумабом порівняно з відсутністю профілактики кровотеч у дітей з гемофілією типу А з утворенням інгібіторів до фактора VIII.

За результатами пігрупового аналізу пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А у дослідженні HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017), які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування засобами шунтуючої дії встановлено, що при *профілактиці еміцизумабом* (n=2) спостерігалась значно менша кількість пролікованих епізодів кровотеч ніж у пацієнтів, які *не отримували профілактики еміцизумабом* (лікування “на вимогу” n=4) – 0,4 vs 10,9 відповідно, RR 0,04, 95% CI (0,005 - 0,314). Варто зазначити, що обмеженням даного підгрупового аналізу є дуже невелика вибірка пацієнтів (n=6).

За результатами інтраіндивідуального порівняння у 24 учасників річна частота пролікованих кровотеч була значно нижчою при профілактиці еміцизумабом в дослідженні HAVEN 1 (ABR 3,3; 95% CI 1,3 - 8,1), ніж при профілактиці ВРА під час їх участі у неінтервенційному дослідженні (ABR 15,7; 95% CI 11,1 - 22,3), що

становить різницю в 79% ($P < 0,001$) та може свідчити про переваги для пацієнтів при переведенні з режиму профілактики ВРА на профілактику еміцизумабом. Однак даний аналіз представлено для загальної популяції дослідження (дорослі та підлітки ≥ 12 років).

Необхідно звернути увагу, що в рамках дослідження HAVEN 1 представлені об'єднані дані по ВРА, не розділяючи на застосування окремо rFVII та АКК.

За результатами інтраіндивідуального порівняння у 15 пацієнтів (13 пацієнтів отримували антиінгібіторний коагулянтний комплекс, 2 – рекомбінантний FVIIa в неінтервенційному дослідженні NCT02476942) з інгібіторною формою гемофілії А віком від 2 до 12 років річна частота пролікованих кровотеч була значно нижчою при профілактиці еміцизумабом в дослідженні HAVEN 2 (Young et al., 2019): ABR 0,3 (95% CI 0,12-0,56), ніж при профілактиці ВРА під час їх участі у неінтервенційному дослідженні: ABR 21,1 (95% CI 15,99-27,82), що свідчить про зниження ризику кровотеч при застосуванні еміцизумабу на 99% (95% CI, 97,4-99,4).

За даними аналізу результатів у пацієнтів віком < 12 років, що брали участь у глобальному багатоцентровому проспективному неінтервенційному дослідженні (NCT02476942⁶²) річна частота кровотеч при епізодичному лікуванні засобами шунтуючої дії (лікування “на вимогу”) становила 19,4 (95% CI 13,2-28,4). В той же час, дані щодо кількості кровотеч, які виникають у дітей < 12 років з інгібіторною формою гемофілії А при застосуванні еміцизумабу в режимі профілактики порівняно з лікуванням “на вимогу” відсутні.

Аналіз профілю безпеки проведено за даними дослідження HAVEN 2, що включало всього 88 пацієнтів (група А $n=68$, група В $n=10$, група С $n=10$) віком до 12 років (при цьому за певних умов було включено 3 пацієнта віком старше 12 років). Найчастішими ПР були назофарингіт, що виник у 33 пацієнтів (37,5 %) і місцеві реакції у місці ін'єкції – 27 учасників (30,7 %); усі вони були несерйозними та не потребували лікування. Жоден пацієнт не припинив застосування еміцизумабу через реакції в місці ін'єкції. З 21 серйозної побічної реакції, про яку повідомлялося, дослідник оцінив лише одну (виникнення антитіл до лікарського засобу з нейтралізуючим потенціалом), як пов'язану із застосуванням еміцизумабу. Про випадки тромбоемболії, випадки тромботичної мікроангіопатії чи летальні випадки не повідомлялось. Один пацієнт припинив лікування еміцизумабом через появу антитіл до ЛЗ з нейтралізуючим потенціалом і подальшу недостатню ефективність.

Відповідно до проведеного аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що використання еміцизумабу для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію

⁶²Oldenburg J, Shima M, Kruse-Jarres R, Santagostino E, Mahlangu J, Lehle M, Selak Bienz N, Chebon S, Asikanius E, Trask P, Mancuso ME, Jiménez-Yuste V, von Mackensen S, Levy GG. Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Oct;67(10):e28474. doi: 10.1002/pbc.28474.

А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, призводить до заощаджень порівняно із профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом, а також порівняно із лікуванням “на вимогу” помірних та тяжких кровотеч антиінгібіторним коагулянтним комплексом з урахуванням припущення, що вони виникатимуть протягом року з однаковою частотою. За результатами аналізу встановлено, що вплив на бюджет еміцизумабу для лікування 103 пацієнтів на 1 рік становить 168 454 440,00 грн (170 081 325,00 грн з урахуванням витрат на лікування кровотеч, що виникають на фоні профілактики) і є великим (перевищує 100 млн грн), але меншим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році.

Ціна еміцизумабу за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» станом на грудень 2023 року, що становить 649,00 грн/мг, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті. Відповідно до реєстру ОВЦ ціна еміцизумабу, що задекларована наказом МОЗ від 25.02.2019 №470, становить 2 096,47 грн/мг. Ціна еміцизумабу з реєстру оптово-відпускних цін в Україні є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті.

Звертаємо увагу, що державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення фармакоеконічного аналізу і висновок має певні обмеження, а саме відсутні результати розрахованого інкрементального показника ефективності витрат ICER (якщо доцільно).

Таким чином, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо застосування процедур договорів керованого доступу щодо лікарського засобу еміцизумаб, який станом на 1 липня 2022 р. був включений до переліків, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування еміцизумабу в режимі профілактики для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А (Всесвітня федерація гемофілії, WFH, 2020; Медично-наукова консультативна рада Національного фонду боротьби з гемофілією, 2022, Британське товариство з гематології, 2020, Центр гемофілії Великобританії, 2018);

- дані порівняльної клінічної ефективності: прямі та непрямі порівняльні дані клінічної ефективності **профілактики еміцизумабом та профілактики засобами шунтуючої дії** у дітей з інгібіторною формою гемофілії А відсутні; наявні результати інтраіндивідуального порівняння у пацієнтів віком від 2 до 12 років (дослідження HAVEN 2) та у пацієнтів віком старше 12 років, в тому числі дорослих (дослідження HAVEN 1), що свідчать про значне зниження річної частоти пролікованих епізодів кровотеч при профілактиці еміцизумабом на 99% та 79% відповідно. За результатами порівняльної клінічної ефективності **профілактики**

еміцизумабом з лікуванням “на вимогу” засобами шунтуючої дії у дітей з інгібіторною формою гемофілії А віком від 12 до 18 років встановлено значно нижчу частоту пролікованих епізодів кровотеч при профілактиці еміцизумабом, однак обмеженням даного аналізу є невелика вибірка пацієнтів підгрупового аналізу дослідження HAVEN 1 (n=6), а результати у пацієнтів віком від 2 до 12 років для даного порівняння відсутні;

- **безпечність:** найчастіші побічні реакції були несерйозними та не потребували лікування (назофарингіт 37,5 % і місцеві реакції у місці ін'єкції 30,7 %); жоден пацієнт не припинив застосування еміцизумабу через реакції в місці ін'єкції. З 21 серйозної побічної реакції, дослідник оцінив лише одну (виникнення антитіл до лікарського засобу з нейтралізуючим потенціалом), як пов'язану із застосуванням еміцизумабу; про випадки тромбоемболії, випадки тромботичної мікроангіопатії чи летальні випадки не повідомлялось; один пацієнт припинив лікування еміцизумабом через появу антитіл до ЛЗ з нейтралізуючим потенціалом і подальшу недостатню ефективність (дослідження HAVEN 2);

- **якість доказових даних** (прийнятна методологічна якість);

- **використання еміцизумабу** призводить до заощаджень порівняно із профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом та лікуванням “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом помірних та тяжких кровотеч з урахуванням припущення, що помірні та тяжкі кровотечі виникатимуть протягом року з однаковою частотою; проте за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що вплив еміцизумабу на показники бюджету у частині закупівлі лікарських засобів є великим (перевищує 100 млн грн); обмеженням аналізу є відсутність порівняльних даних щодо кількості кровотеч у дітей до 12 років, які потребуватимуть лікування “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом, та неможливість спрогнозувати кількість та тяжкість кровотеч, що виникатимуть у дітей у реальній клінічній практиці в Україні;

- **пріоритетність досліджуваного захворювання** (відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” гемофілія А не включена до пріоритетних напрямів. Наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778 гемофілію А віднесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”; забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових “Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки” (схвалено згідно з розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 24.07.2024 №02.1-42/528-596-дск кількість дітей з інгібіторною формою гемофілії типу А, яким призначено еміцизумаб, становить 103 пацієнти;

- генеричні лікарські засоби на ринку України відсутні.

Враховуючи те, що підставою для проведення ОМТ за скороченою процедурою є застосування процедур договорів керованого доступу щодо лікарських засобів, які станом на 1 липня 2022 р. були включені до переліків, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 року №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”, а також невизначеність даних порівняльної клінічної ефективності, а саме:

- наявність порівняльних даних щодо клінічної ефективності профілактики еміцизумабом та лікування “на вимогу” засобами шунтуючої дії лише у пацієнтів віком від 12 до 18 років, що є обмеженими у зв’язку з підгруповим аналізом малої вибірки пацієнтів;

- відсутність порівняльних даних (як первинних так і вторинних джерел) щодо клінічної ефективності та безпеки профілактичного застосування еміцизумабу та профілактики антиінгібіторним коагулянтним комплексом;

- відсутність даних щодо клінічної ефективності еміцизумабу у дітей з інгібіторною формою гемофілії А віком до 2 років;

та великий вплив еміцизумабу на показники бюджету (перевищує 100 млн грн) рекомендовано застосування процедури договорів керованого доступу до лікарського засобу еміцизумаб за показанням рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII з метою накопичення доказів про ефективність лікарського засобу у пацієнтів дитячого віку за результатами подальшого моніторингу.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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