



**МОЗ УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО**  
**«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА**  
**ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**  
**(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)**

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05  
e-mail: [dec@dec.gov.ua](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**еміцизумаб**

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

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу. 19.09.2023**

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

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

Станом на 19.09.2023 за даними Державного реєстру лікарських засобів<sup>1</sup>:

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

ГЕМЛІБРА®, р-н 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

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

Реєстраційне посвідчення: UA/16914/01/01, UA/16914/01/02. Термін дії реєстраційного посвідчення: 30.08.2018 -30.08.2024

**Виробник:** Чугай Фарма Мануфактуринг Ко, Лтд, Японія; Самсунг БіоЛоджикс Ко, Лтд, Республіка Корея; Рош Фарма АГ, Німеччина; Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

**Заявник:** ТОВ «Рош Україна», Україна.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

ГЕМЛІБРА®

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**  
еміцизумаб (emicizumab)

**4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):**  
еміцизумаб; 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. 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. По 1 флакону в картонній коробці.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:** 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. Лікування лікарським засобом Гемлібра® (еміцизумаб) проводиться пожиттєво.

Препарат Гемлібра® можна застосовувати під час вагітності тільки тоді, коли потенційна користь для матері переважає можливий ризик для плода.

Користь грудного вигодовування для розвитку і здоров'я повинна зіставлятися з клінічною потребою матері у застосуванні препарату Гемлібра®, можливістю будь-яких побічних ефектів у дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, та загальним станом матері.

Пацієнти літнього віку: клінічні дослідження препарату Гемлібра® включали недостатню кількість пацієнтів віком від 65 років, щоб визначити, чи вони відповідають на лікування інакше, ніж молодші пацієнти. Інші повідомлення про клінічний досвід не виявили відмінності у відповіді на лікування у пацієнтів літнього віку та молодших пацієнтів.

Діти: препарат застосовують дітям згідно з інструкції для медичного застосування.

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

Реєстраційне посвідчення: UA/16914/01/01, UA/16914/01/02. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 30.08.2018 по 30.08.2023.

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

Механізм дії: зв'язує активовані фактор IX і фактор X, відновлюючи недостатню функцію активованого фактора VIII, який є необхідним для ефективного гемостазу.

Фармакотерапевтична група: Гемостатичні засоби для системного застосування. Код АТХ B02B X06.

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

рутинна профілактика з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, 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 (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 досьє зазначено, що гемофілія А входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216. Гемофілія А, дефіцит фактору VIII (код за МКХ-10 D 66) входить до національного Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати (Версія 1.1., 2018)<sup>2</sup>.

*Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки» лікування рідкісних (орфанних) захворювань не включено до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я. Проте наразі в Україні схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р<sup>3</sup>, мета якої зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної*

<sup>2</sup> <https://eml-ukraine.org.ua/statti/>

<sup>3</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

*медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу.*

**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)**

Гемофілія А - найпоширеніше генетичне захворювання, пов'язане з Х-хромосомою, і другий за частотою дефіцит факторів після хвороби фон Віллебранда. За представленими у досє даними у світі захворюваність на гемофілію А становить приблизно 1 випадок на 5000 чоловіків, причому приблизно одна третина хворих не має сімейного анамнезу захворювання. Поширеність гемофілії А змінюється в залежності від країни і становить 5,4-14,5 випадків на 100 000 чоловіків. Наприклад, у США поширеність гемофілії А становить 20,6 випадків на 100 000 чоловіків. У 2019 році кількість людей у США з гемофілією оцінювалася приблизно у 20 000. Виходячи з цього та екстраполюючи ці дані на чоловіче населення України, заявником було зроблено припущення, що в Україні проживає близько 2 756 хворих на гемофілію А<sup>4</sup>. За даними звіту 2021 року Всесвітньої Федерації Гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) в Україні на обліку знаходиться загалом 4376 пацієнтів з коагулопатіями та 1860 пацієнт з діагнозом гемофілія А, що може свідчити про недостатній рівень діагностики даної патології<sup>5</sup>. Згідно світових статистичних даних, приблизно 50-60% пацієнтів мають важку форму гемофілії А (рівень FVIII в плазмі крові <2% від норми), пов'язану з найсильнішими кровотечами. Приблизно 25-30% мають помірну гемофілію (FVIII 2-5%) і мають виражені кровотечі після незначної травми. Люди з легкою гемофілією А (FVIII 6-30%) складають 15-20% від усіх хворих на гемофілію; у цих пацієнтів кровотечі виникають лише після травми або операції.

Розвиток алоантитіл (інгібіторів), які нейтралізують активність згортання екзогенного фактора згортання крові, що застосовується в якості замісної терапії, в даний час є найбільш серйозним ускладненням лікування гемофілії. Інгібітори розвиваються приблизно у однієї третини пацієнтів, які раніше не лікувалися з важкою гемофілією А, зазвичай протягом перших 10–15 днів лікування концентратами замісного фактора. З часом ризик розвитку інгібіторів зменшується, стаючи майже незначним у пацієнтів, які раніше отримували лікування, і які отримували концентрати FVIII більше 50–150 днів. Однак ризик ніколи не зникає, зберігаючись протягом усього життя<sup>6</sup>. Частота набуття інгібіторів серед дорослих пацієнтів з гемофілією А, значно менша, ніж серед

<sup>4</sup>Статистичний збірник "Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя за 2021 рік" [http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2022/zb\\_%D0%A1huseInist.pdf](http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2022/zb_%D0%A1huseInist.pdf)

<sup>5</sup> WFH Global Survey 2021 <https://wfh.org/article/report-on-the-annual-global-survey-2021-now-available/>

<sup>6</sup> Angiola Rocino, Massimo Franchini, Antonio Coppola. Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. *J. Clin. Med.* 2017, 6(4), 46; <https://doi.org/10.3390/jcm6040046>.

дітей, що тільки починають терапію. Зазвичай, це пов'язано з масивним введенням фактору VIII внаслідок великих кровотеч чи обширних оперативних втручань та складає близько 0,206% протягом року серед популяції хворих, що не мають інгібіторів<sup>7</sup>.

Наразі єдиним діючим в Україні реєстром хворих на спадкові коагулопатії, являється Національний Реєстр хворих на спадкові коагулопатії (далі - Реєстр), який був створений у вересні 2018 року, та функціонує на базі Центру патології гемостазу Національної дитячої спеціалізованої лікарні МОЗ України "ОХМАТДИТ" (далі - НДСЛ ОХМАТДИТ). За даними Реєстру в Україні на сьогоднішній день нараховується 1230 дорослих пацієнтів з діагнозом гемофілія А (включаючи 39 дітей, яким у 2022 році виповниться 18 років). Серед них 1180 дорослих пацієнтів (в т.ч. 35 дітей, яким у 2022 році виповнилось 18 років) не мають інгібіторів до фактору VIII. У 50 пацієнтів (в т.ч. 4 дітей, яким у 2022 році виповнилось 18 років) наявні інгібітори до фактору VIII.

У досьє проведена екстраполяція даних міжнародної статистики та зроблено припущення, що якщо 50% мають важку форму гемофілії А (615 пацієнтів), а у 12%<sup>8</sup> з них наявні інгібітори, відповідно в Україні мало б бути приблизно 74 дорослих пацієнти з гемофілією А з наявністю інгібіторів. Натомість, на обліку в Реєстрі, знаходиться 50 дорослих пацієнтів, що знов ж таки може свідчити про недостатній рівень діагностики, який пов'язаний не лише з діагностичними, але й з логістичними труднощами для дорослих пацієнтів з важкою формою гемофілії А.

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, у досьє до уваги прийнято доступні дані з Реєстру, а саме: кількість пацієнтів дорослого віку з діагнозом гемофілія А станом на 2022 рік; кількість дорослих без інгібіторів, з урахуванням дітей, яким виповнилось 18 років; кількість дорослих, що мають інгібітори, з урахуванням дітей, яким виповнилось 18 років; кількість пацієнтів з інгібіторами до 18 років, що перейдуть у групу дорослих; кількість пацієнтів без наявності інгібіторів до 18 років, що перейдуть у групу дорослих.

При розрахунку кількості пацієнтів, у яких потенційно можуть утворитись інгібітори протягом року з когорти дорослих пацієнтів, що не мають інгібіторів на сьогоднішній день, у досьє був врахований 0,206% за даними публікації Hassan S et al., 2018<sup>9</sup>.

Оскільки дані щодо смертності пацієнтів з гемофілією А з наявністю інгібіторів в Реєстрі відсутні, тому під час прогнозування кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування еміцизумабу у досьє було враховано відсоток

<sup>7</sup> Hassan, S, Cannavò, A, Gouw, SC, Rosendaal, FR, van der Bom, JG. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1055–1068.

<sup>8</sup> Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 2013 Feb;4(1):59-72. doi: 10.1177/2040620712464509. PMID: 23610614; PMCID: PMC3629762.

<sup>9</sup> Hassan S, Cannavò A, Gouw SC, Rosendaal FR, van der Bom JG. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2018 Jun;16(6):1055-1068. doi: 10.1111/jth.14124. Epub 2018 May 24. PMID: 29665204.

смертності за даними Звіту про щорічне глобальне дослідження 2021, опублікованого Всесвітньою федерацією гемофілії (як зазначено у досьє серед пацієнтів з наявністю інгібіторів смертність майже в 3 рази вища, ніж серед пацієнтів без інгібіторів та становить 0,017% та 0,006% протягом року відповідно)<sup>10</sup>.

Таким чином, кількість пацієнтів, яким показана профілактика еміцизумабом становить від 53 пацієнтів (2023 рік) до 83 пацієнтів (2027 рік).

*Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (ОМТ) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.*

*Показник смертності 0,017% та 0,006% був інтерпретований у досьє як відсоток смертності у пацієнтів з інгібіторами та пацієнтів без інгібіторів, однак відповідно до першоджерела (Звіту про щорічне глобальне дослідження 2021) є показником поширеності гемофілії А за даними реєстрів Австралії, Канади, Франції, Італії, Нової Зеландії та Сполученого Королівства, тобто поширеність серед чоловіків гемофілії А всіх ступенів тяжкості становить 17,1/100 000 чоловіків та поширеність серед чоловіків гемофілії А тяжкого ступеня відповідно 6,0/100 000. Варто зазначити, що за результатами розрахунку цільової популяції із використанням некоректно інтерпретованих показників смертності заявником було встановлено, що протягом 5 років прогнозування жодний пацієнт із інгібіторною формою гемофілії А не помре. Таким чином, прогнозована когорта пацієнтів на 5 років аналізу потенційно може змінитись.*

*З огляду на те, що у досьє при розрахунку потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі еміцизумаб були враховані реальні дані, що надані НДСЛ ОХМАТДИТ, уповноваженим органом визначено такий підхід прийнятним. Однак необхідно зважати на той факт, що реєстр хворих на спадкові коагулопатії знаходиться на етапі наповнення бази даних, деяка інформація у ньому не відображається, наприклад, кількість вибулих пацієнтів, розподіл пацієнтів за видом отримуваної терапії та деяка інша інформація про що і зазначено у досьє.*

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

**Популяція (P, population):** дорослі пацієнти європеїдної раси, які хворіють на гемофілію А з наявністю інгібітора до фактора VIII.

**Втручання (I, intervention):** еміцизумаб (навантажувальна доза становить 3 мг/кг, що вводиться п/ш 1 раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, в

<sup>10</sup>World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2021 <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>

подальшому – підтримуюча доза 1,5 мг/кг 1 раз на тиждень або 3 мг/кг 1 раз на два тижні, або 6 мг/кг 1 раз на чотири тижні).

**Компаратор (С, comparator):**

а) антиінгібіторний коагулянтний комплекс (АКК) для рутинної профілактики (70-100 Од/кг через день, за необхідності збільшення до 100 Од/кг на добу або поступове зменшення).

б) АКК у випадку, коли пацієнти отримують терапію “за вимогою” (при кровотечах малої та середньої інтенсивності в суглоби, м'язи і м'які тканини - 50-75 Од/кг кожні 12 годин; при сильних крововиливах у м'язи і м'які тканини - 100 Од/кг кожні 12 годин; при кровотечах зі слизових оболонок - 50 Од/кг кожні 6 годин, якщо кровотеча не припиняється, збільшення дози до 100 Од/кг, але при цьому не перевищення максимальної добової дози 200 Од/кг; інші тяжкі кровотечі - 100 Од/кг кожні 12 годин, в окремих випадках можна вводити з інтервалом 6 годин. Перед хірургічним втручанням може бути введена початкова доза 100 Од/кг, а через 6-12 годин може бути введене ще одна доза 50-100 Од/кг; в якості післяопераційної підтримуючої дози, може вводитися 50-100 Од/кг з інтервалом 6 - 12 годин. При цьому не дозволяється перевищувати максимальну добову дозу в 200 Од/кг).

**Кінцеві точки (О, outcomes):** річна частота кровотеч; індекс корисності за EQ-5D; смертність; потреба в артропластиці; середня зміна оцінок якості життя, обумовленої станом здоров'я (HRQoL), від вихідного рівня; побічні явища (ПЯ).

При обґрунтуванні вибору компаратора у досьє представлена інформація від клінічних фахівців НДСЛ ОХМАТДИТ та рекомендацій Всесвітньої федерації гемофілії, 3 видання 2020 року<sup>11</sup>.

Профілактична замісна терапія є стандартом лікування хворих на важку форму гемофілії А та для деяких пацієнтів із гемофілією А середньої важкості. Для цього використовують фактори згортання крові VIII, а у пацієнтів з гемофілією А з наявністю інгібіторів, альтернативні препарати, що включають шунтуючі засоби, такі як рекомбінант фактора VIIa (rFVIIa) та концентрати протромбінового комплексу (включаючи їхні активовані форми (АКК)) або індукцію імунної толерантності (ІТІ—терапію). Як зазначають клінічні фахівці наразі в Україні, ІТІ-терапія не набула широкого застосування через її високу вартість, тягар терапії для пацієнта через виражені побічні ефекти (проведення ІТІ терапії передбачає введення високих доз FVIII, на фоні пригнічення імунної відповіді, за допомогою цитостатиків або ритуксимабу) та не досить високу ефективність (лише 60-80% пацієнтів відповідають на проведення даної терапії). Станом на сьогоднішній день в Україні у більшості дорослих пацієнтів з гемофілією А з наявністю інгібіторів для рутинної профілактики з метою зменшення кількості кровотеч використовується АКК. У випадках, коли пацієнти отримують терапію «за вимогою», та за умови виникнення проривних кровотеч в

<sup>11</sup> WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3d edition, 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>

когорті пацієнтів, що отримують профілактику, використовується АКК або rFVIIa.

Заявником була врахована інформація з висновку уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу антиінгібіторний коагулянтний комплекс за показанням лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А та В, проведеної за зверненням МОЗ України відповідно до підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 5 та підпункту 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300<sup>12</sup>. Зважаючи на дані висновку та рекомендації уповноваженого органа при централізованій закупівлі надавати перевагу АКК з огляду на порівнювану клінічну ефективність та меншу витратність АКК у порівнянні з rFVIIa у лікуванні «за вимогою» інгібіторної форми гемофілії А, лікарський засіб rFVIIa у якості компаратора у режимі «за вимогою» заявником був виключений.

*Уповноважений орган з державної ОМТ провів верифікацію вибору компаратора та зауважує, що наразі 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, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216<sup>13</sup> за напрямом “Лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда” включено:*

*- ептаког-альфа активований (рекомбінантний фактор згортання крові VIIa) для лікування пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії типу В та А та лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах;*

*- антиінгібіторний коагулянтний комплекс для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу В та гемофілії типу А з помірними кровотечами у режимі лікування “за вимогою”;*

*- еміцизумаб для лікування у режимі профілактики пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А.*

*За даними реєстру медико-технологічних документів станом на період підготовки висновку уповноваженого органа з державної ОМТ відсутні затверджені галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол)<sup>14</sup>, однак наразі затверджений персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою/напрямом “Гемофілія”<sup>15</sup>. Антиінгібіторний коагулянтний комплекс та ептаког альфа включені до галузевого стандарту у сфері охорони*

<sup>12</sup> <https://www.dec.gov.ua/materials/derzhavna-oczinka-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoyu-proceduroyu/?role=ua>

<sup>13</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

<sup>14</sup> <https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>

<sup>15</sup> [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/temy-v-rozrobci/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/temy-v-rozrobci/)



здоров'я, а саме 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 16 червня 2023 року № 1102.

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої федерації гемофілії 2020 року<sup>16</sup>, на які посилаються в листі клінічні фахівці, пацієнтам з гемофілією А та стійкими інгібіторами, у яких ІТІ не була успішною, або які ніколи не проходили ІТІ, рекомендована профілактика еміцизумабом порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії (rFVIIa або АКК), оскільки еміцизумаб є більш ефективним у профілактиці кровотеч та простішим у введенні завдяки підшкірному способу введення раз на тиждень. У випадку виникнення гострої кровотечі у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, Всесвітня федерація гемофілії рекомендує проводити лікування з урахуванням того, чи є інгібітор сильнореагуючим чи слабкореагуючим, тобто рекомендовано використання концентрату FVIII для пацієнтів, які мають слабкореагуючі інгібітори, та препарати шунтуючої дії (rFVIIa або АКК) для пацієнтів з гемофілією А та сильнореагуючими інгібіторами.

Відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів ФЕЙБА (Factor VIII inhibitor bypassing activity) та НОВОСЕВЕН® (Eptacog alfa (activated)) з сайту Державного реєстру лікарських засобів<sup>17</sup> антиінгібіторний коагулянтний комплекс показаний для профілактики та лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії А; фактор коагуляції VIIa – ептаког альфа (активований) показаний для лікування кровотеч і їх профілактики при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з уродженою гемофілією з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 ВU (одиниці Бетезда).

Уповноваженим органом проаналізовано закупівлі зареєстрованих в Україні лікарських засобів ФЕЙБА (Factor VIII inhibitor bypassing activity) та НОВОСЕВЕН® (Eptacog alfa (activated)) за 2020-2022 роки за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України "PharmXplorer". За результатами маркетингового аналізу було встановлено, що найбільшу кількість закуплених упаковок за кошти державного бюджету (включаючи закупівлі МОЗ) у 2020-2022 рр. було саме АКК (ТН ФЕЙБА). Проте, зауважимо, що відповідно до інструкцій для медичного застосування проаналізовані лікарські засоби показані як для рутинної профілактики, так і контролю епізодів спонтанних кровотеч та застосування при хірургічних втручаннях.

Отже, зважаючи на вищевикладене та керуючись рекомендаціями Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова), щодо вибору лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора) АКК, ептаког альфа (rFVIIa) для проведення оцінки

<sup>16</sup> WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3d edition, 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>

<sup>17</sup> <http://www.drlz.com.ua/>

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 19.09.2023

порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування лікарського засобу еміцизумаб за визначеним показанням для проведення державної ОМТ, встановлено:

- відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи лікування гемофілії в Україні;

- обидва лікарські засоби АКК та ептаког альфа (rFVIIa) включені до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я, а саме 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 16 червня 2023 року № 1102;

- еміцизумаб, АКК, ептаког альфа (rFVIIa) включені 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, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом "Лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда". При цьому ептаког-альфа активований (rFVIIa) - для лікування пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії типу В та А та лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах та АКК - для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу В та гемофілії типу А з помірними кровотечами у режимі лікування "за вимогою" та еміцизумаб для лікування у режимі профілактики пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А;

- відповідно до інструкції для медичного застосування АКК показаний для профілактики та лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії А; а ептаког альфа (активований) (rFVIIa) показаний для лікування кровотеч і їх профілактики при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з уродженою гемофілією з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниці Бетезда);

- у листі клінічних фахівців НДСЛ ОХМАТДИТ зазначено, що станом на сьогоднішній день в Україні у більшості дорослих пацієнтів з гемофілією А з наявністю інгібіторів для рутинної профілактики з метою зменшення кількості кровотеч використовується АКК; у випадках, коли пацієнти отримують терапію «за вимогою», та за умови виникнення проривних кровотеч в когорті пацієнтів, що отримують профілактику, використовується АКК або rFVIIa;

- аналіз закупівлі препаратів шунтуючої дії (реалізацію лікарських засобів за 2020-2022 роки за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України "PharmXplorer") свідчить про те, що найбільшу кількість було закуплено за кошти державного платника саме АКК.

Таким чином, враховуючи вищезазначене, вибір компаратором АКК для рутинної профілактики з метою зменшення кількості кровотеч та у випадку, коли пацієнти отримують АКК як терапію «за вимогою», є прийнятним та

*коректним для проведення державної ОМТ для лікарського засобу еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А з утворенням інгібіторів до фактора VIII.*

### **Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу еміцизумаб, що надана в досьє**

Для пошуку даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу та АКК у режимі профілактики та при лікуванні кровотеч “за вимогою” заявником був здійснений літературний пошук в базах даних Cochrane library та PubMed. Пошук був здійснений на дату 05.07.2023, рамки пошуку для визначення відповідних джерел за датою публікації не обмежувались. Після аналізу ідентифікованих джерел (34 у базі PubMed та 33 джерела у базі даних Cochrane library) для повнотекстової вичитки було відібрано 12 публікацій.

Порівняльна клінічна ефективність еміцизумабу та обраного компаратора у досьє для лікування дорослих, хворих на гемофілію А з утворенням інгібіторів до фактора VIII, представлена результатами рандомізованого клінічного дослідження HAVEN 1 (результати пацієнтів, які рандомізовані у дослідження; результати інтраіндивідуальних порівнянь пацієнтів дослідження HAVEN 1, які перейшли з неінтервенційного дослідження ВН29768, що передувало HAVEN 1)<sup>18,19</sup>, результатами неінтервенційного дослідження ВН29768<sup>20</sup> та даних непрямого порівняння, проведеного експертами групи з оцінки медичних технологій MORSE на замовлення Roche.

Багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження (РКД) HAVEN 1 - це дослідження фази III, яке розроблене для оцінки ефективності, безпечності та фармакокінетики профілактичного лікування еміцизумабом при п/ш введенні 1 раз на тиждень (група А) у порівнянні з відсутністю профілактики (група В) у дорослих (віком  $\geq 18$  років) та підлітків (віком  $\geq 12$  та  $< 18$  років) з гемофілією А з інгібіторами. Пацієнти групи А та В до включення у дане дослідження отримували епізодичне лікування препаратами шунтуючої дії (англ. bypassing agents, ВРА). Пацієнтів у групі В могли переводити на профілактичне лікування еміцизумабом після завершення 24 тижнів участі у дослідженні. Таким чином для групи В виокремлено два періоди: «період без профілактичного лікування» протягом перших 24 тижнів участі в дослідженні з подальшим «періодом профілактичного лікування еміцизумабом». При представленні результатів дослідження HAVEN 1 у досьє були враховані результати саме періоду без

<sup>18</sup> Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703068>

<sup>19</sup> Maria Elisa Mancuso, Michael U. Callaghan, Rebecca Kruse-Jarres, Christine L Kempton, Jin Xu, Olivier Catalani, Elina Asikanius, Gallia G. Levy, Midori Shima, MDPHd, Guy Young, Johannes Oldenburg. Emicizumab Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Hemophilia A Previously Receiving Episodic or Prophylactic Bypassing Agent Treatment: Updated Analyses from the HAVEN 1 Study. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 1071. [https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.1071.1071](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1071.1071)

<sup>20</sup> Johnny Mahlangu, Johannes Oldenburg, Michael U. Callaghan, Midori Shima, Elena Santagostino, Maggie Moore, Michael Recht, Claudia Garcia, Renchi Yang, Michaela Lehle, Harrison Macharia, Elina Asikanius, Gallia G. Levy, Rebecca Kruse-Jarres. Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multi-centre, non-interventional study. *Haemophilia*, 24(6), 921-929. <https://doi.org/10.1111/hae.13612>

профілактичного лікування (далі група В). Дослідження має дві додаткові нерандомізовані групи: група С (n=49) включала пацієнтів, які раніше отримували профілактичне лікування ВРА та у дослідженні отримували еміцизумаб, група D (n=7) включала пацієнтів, які раніше отримували епізодичне лікування ВРА, але не відповідали критеріям для включення в інші групи до їхнього закриття та у даному дослідженні отримували еміцизумаб. Еміцизумаб пацієнтам вводили у дозі 3 мг/кг/тиждень п/ш протягом 4 тижнів з подальшим введенням у дозі 1,5 мг/кг/тиждень п/ш. Всі пацієнти, які були включені в дослідження, отримували ВРА для лікування проривних кровотеч.

В дослідження HAVEN 1 було включено 109 пацієнтів з гемофілією А та з інгібіторами. ІТТ популяція включала 53 пацієнти, з них до групи А було рандомізовано 35 та до групи В 18. Базові демографічні характеристики пацієнтів загалом були збалансованими між групою А та групою В, за винятком расової приналежності (60% пацієнтів у групі А були європеїдної раси, у групі В - 55,6%; монголоїдної раси у групі А - 28,6%, у групі В - 16,7%; негроїдної або афроамериканської раси у групі А 11,4% пацієнтів та 22,2% у групі В). Усі пацієнти були підлітками та дорослими чоловічої статі. Середній вік пацієнтів становив 38,0 років (12 – 68) у групі А та 35,5 років (13 – 65) у групі В. Більшість хворих мали тяжку гемофілію (у групі А - 89% та у групі В - 100%); 40% пацієнтів у групі А раніше пройшли ІТІ, у групі В цей відсоток становив 39%. Середня експозиція лікування еміцизумабом становила 24,0 тижні (діапазон від 3,0 до 47,9) загалом і 29,5 тижні (діапазон від 3,3 до 47,9) у групі А.

Первинний аналіз клінічної ефективності ґрунтувався на порівнянні результатів рандомізованих пацієнтів групи А та групи В (зріз даних 2016 р.).

Первинною кінцевою точкою ефективності була різниця у кількості пролікованих епізодів кровотеч за рік (англ. annualized bleeding rate, ABR) у пацієнтів групи А, які отримували принаймні 24 тижні профілактику еміцизумабом, та пацієнтів групи В, які не отримували профілактику еміцизумабом, яка була досягнута у дослідженні HAVEN 1. Профілактичне лікування еміцизумабом призвело до статистично значущого (p=0,0001) та клінічно значущого зниження частоти кровотеч на 87% для пролікованих епізодів кровотеч у групі А (ABR 2,9 (95% СІ від 1,7 до 5,0) у порівнянні з відсутністю профілактичного лікування у групі В (ABR 23,3 (95% СІ від 12,3 до 43,9)). Загалом 22 з 35 пацієнтів (63%) групи А мали нульову кількість кровотеч (англ. zero bleeding events) під час отримання профілактичного лікування еміцизумабом у порівнянні з 1 із 18 пацієнтів (6%) у групі В.

Як зазначено у досьє вторинні кінцеві клінічні точки для груп А, В, а саме всі епізоди кровотеч (як проліковані, так і не ліковані ВРА); проліковані епізоди спонтанних кровотеч; проліковані суглобові кровотечі; проліковані кровотечі у суглоби-мішені (англ. target-joint bleeding) у дослідженні були досягнуті, що демонструє постійне та клінічно значуще зниження частоти кровотеч під час

отримання профілактичного лікування еміцизумабом у порівнянні з відсутністю профілактичного лікування.

У клінічному розділі досьє також представлені результати пацієнтів, які приймали участь у проспективному багатоцентровому неінтервенційному дослідженні (номер ClinicalTrials.gov, NCT02476942, інший ID номер ВН29768<sup>21,22</sup>) та інтраіндивідуальне порівняння результатів пацієнтів, які приймали участь у неінтервенційному дослідженні ВН29768 та потім були включені у дослідження HAVEN 1.

Під час неінтервенційного дослідження були зібрані реальні дані про випадки кровотечі та результати щодо профілю безпеки у пацієнтів з гемофілією А, які отримували епізодичне або профілактичне лікування ВРА відповідно до місцевої реальної клінічної практики. Загалом у неінтервенційне дослідження ВН29768 було включено 103 хворих на гемофілію А з інгібіторами (середній вік 31 років). Учасники дослідження перебували під наглядом протягом 26,0 (4,1-69,6) тижнів. У групі введення ВРА “за вимогою” АКК отримували 53 пацієнтів (70,7%), rFVIIa - 36 (46,7%) та інше лікування (FVIII, 1-деаміно-8-D-аргінін вазопресин, кріопреципітат та/або свіжозаморожену плазму/цільну кров) - 8 пацієнтів (10,7%); у групі профілактичного введення ВРА АКК отримували 25 пацієнтів (89,3%), rFVIIa - 11 (39,3%) та інше лікування - 5 пацієнтів (17,9%).

В групі введення ВРА “за вимогою” (n = 75) було зареєстровано 1244 епізодів кровотеч, у групі профілактичного введення ВРА (n = 28) - 325 епізодів кровотеч. Значну частку кровотеч не лікували ні в одній з вищезазначених груп (528 (42,4 %) та 104 (32,0 %) відповідно); загалом 64% кровотеч були спонтанними і 36% були травматичними. У групі введення ВРА “за вимогою” ABR для пролікованих епізодів кровотеч становив 18,6 (95% СІ від 15,2 до 22,8) та для усіх епізодів кровотеч ABR 32,7 (95% СІ від 27,3 до 39,1). У групі профілактичного введення ВРА відповідно - ABR 14,9 (95% СІ від 10,5 до 21,2) для пролікованих епізодів кровотеч і для всіх епізодів кровотеч ABR 25,0 (95% СІ від 18,4 до 34,0).

В подальшому з неінтервенційного дослідження ВН29768 у групу А дослідження HAVEN 1 було включено 24 пацієнти (у неінтервенційному дослідженні ВН29768 отримували *епізодичне* лікування ВРА та у дослідженні HAVEN 1 - еміцизумаб) та у групу С також 24 пацієнти (отримували *профілактичне* лікування ВРА у неінтервенційному дослідженні ВН29768, а потім еміцизумаб у дослідженні HAVEN 1).

У досьє зазначено, що результати інтраіндивідуального порівняння пацієнтів (n=24) неінтервенційного дослідження ВН29768 *без попереднього профілактичного лікування ВРА* узгоджуються з результатами рандомізованих пацієнтів дослідження HAVEN 1. В окремих пацієнтів спостерігалось послідовне

<sup>21</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02476942>

<sup>22</sup> Johnny Mahlangu, Johannes Oldenburg, Michael U. Callaghan, Midori Shima, Elena Santagostino, Maggie Moore, Michael Recht, Claudia Garcia, Renchi Yang, Michaela Lehle, Harrison Macharia, Elina Asikanius, Gallia G. Levy, Rebecca Kruse-Jarres. Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multi-centre, non-interventional study. Haemophilia, 24(6), 921-929. <https://doi.org/10.1111/hae.13612>

зниження частоти кровотеч. У більшості пацієнтів не проводилося лікування кровотеч під час профілактичного введення еміцизумабу, незалежно від їхніх індивідуальних ABR при епізодичному лікуванні ВРА неінтервенційного дослідження. При профілактичному введенні еміцизумабу ABR була нижчою ніж при попередньому епізодичному лікуванні ВРА (ABR 1,7 (95% CI від 0,7 до 4,1) vs ABR 21,6 (95% CI від 15,4 до 30,2), що становить різницю у частоті пролікованих епізодів кровотеч 92% (P<0,001). Лише у 2 з 24 пацієнтів (8%) не було кровотеч під час неінтервенційного дослідження, водночас у 17 з тих самих 24 пацієнтів (71%) не було кровотеч під час лікування еміцизумабом у групі А неінтервенційного дослідження дослідження HAVEN 1.

При інтраіндивідуальному порівнянні результатів пацієнтів (n=24), які отримували профілактичне лікування ВРА у неінтервенційному дослідженні, а потім профілактику еміцизумабом у дослідженні HAVEN 1 встановлено, що профілактичне лікування еміцизумабом значно зменшило ABR у порівнянні з попереднім профілактичним лікуванням ВРА. Це включало зниження частоти пролікованих епізодів кровотеч на 79% (P<0,001) з ABR 15,7 (95% CI від 11,1 до 22,3) у неінтервенційному дослідженні ВН29768 до ABR 3,3 (95% CI від 1,3 до 8,1) з тих самих пацієнтів у групі С дослідження HAVEN 1. Серед 24 пацієнтів, які були включені у групу С дослідження HAVEN 1 з неінтервенційного дослідження ВН29768, у 17 не було кровотеч під час лікування еміцизумабом, водночас під час ВН29768 лише у 3 з тих самих 24 пацієнтів не було кровотеч під час профілактичного лікування ВРА.

Порівняльна безпека еміцизумабу та обраного компаратора (АКК у режимі лікування “за вимогою” та профілактичного введення) у досьє та у таблиці 1 представлені зведеними даними з дослідження HAVEN 1 та неінтервенційного дослідження ВН29768.

**Таблиця 1.** Зведені дані щодо безпеки еміцизумабу та АКК

Побічна реакція	Профілактика еміцизумаб		Профілактика АКК		Епізодичне лікування (лікування «за вимогою») АКК	
	К-сть випадків	%	К-сть випадків	%	К-сть випадків	%
Тромботична мікроангіопатія	2	1,9	0	0	0	0
Некроз шкіри	1	1	0	0	0	0
Поверхневий тромбофлебіт	1	1	0	0	0	0
Кавернозний тромбоз синуса	1	1	0	0	0	0
Залізодефіцитна анемія	1	1	0	0	0	0
Сепсис	1	1	0	0	0	0

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 19.09.2023

Гемартроз (без терапії кровотечі)	1	1	5	17,9	4	5,3
Головний біль	1	1	0	0	0	0
Артралгія	6	5,8	3	7,1	2	4
Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів	9	8,7	4	14,3	1	1,3
Пірексія	0	0	0	0	6	8
Фарингеальна гематома	0	0	0	0	1	1,3
Кровотеча з ясен	0	0	0	0	1	1,3
Слабкість	6	5,8	0	0	0	0
Реакція у місці введення	15	14,6	0	0	0	0

Додатково заявником надані оновлені дані дослідження HAVEN 1 (зріз 21.04.2017 р.), включаючи дані 24-х пацієнтів інтраіндивідуальних порівнянь<sup>23</sup>. З огляду на майже 6 місяців більш тривалого спостереження, оновлені дані дослідження HAVEN 1, включаючи інтраіндивідуальне порівняння, показують, що профілактика еміцизумабом продовжує демонструвати клінічно значуще зниження ризику розвитку пролікованих епізодів кровотеч порівняно з попереднім епізодичним або профілактичним лікуванням ВРА. Крім того, еміцизумаб продовжував підтримувати низький загальний АВР і добре переносився з моменту опублікування попереднього звіту Oldenburg et al., 2017. Жодних нових побічних явищ (ПЯ) не призвело до припинення лікування.

Під час проведення державної ОМТ уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено оцінку методологічної якості публікації Oldenburg et al., 2017 за листом оцінки досьє щодо проведення державної оцінки медичних технологій (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи<sup>24</sup>. Дослідження HAVEN 1 вивчає чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до групи А та В був рандомізованим, додатково рандомізовані пацієнти були стратифіковані з урахуванням кількості кровотеч, які виникали протягом 24 тижнів до включення їх у дослідження (< 9 або ≥ 9 епізодів). Дане дослідження є відкритим, проте для перевірки даних щодо клінічної ефективності та безпеки був скликаний Незалежний Комітет з моніторингу (англ. Independent Data Monitoring Committee, IDMC), який складався з незалежних експертів та статистиків. Всі результати для аналізу IDMC готувались Незалежним координаційним центром даних (Independent Data Coordinating Center), що був незалежним від спонсора дослідження. Групи лікування А та В на початку дослідження були схожими, за винятком расової приналежності. У дослідженні детально визначена доза, частота введення та тривалість лікування пацієнтів.

<sup>23</sup> Maria Elisa Mancuso, Michael U. Callaghan, Rebecca Kruse-Jarres, Christine L Kempton, Jin Xu, Olivier Catalani, Elina Asikanius, Gallia G. Levy, Midori Shima, Guy Young, Johannes Oldenburg; Emicizumab Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Hemophilia A Previously Receiving Episodic or Prophylactic Bypassing Agent Treatment: Updated Analyses from the HAVEN 1 Study. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 1071. doi: [https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.1071.1071](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1071.1071) <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/1071/116325/Emicizumab-Prophylaxis-in-Adolescent-Adult>

<sup>24</sup> <https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

Розрахована статистична потужність дослідження; аналіз проводився за принципом призначення лікування (англ. *intention-to-treat population*). 31 з 35 пацієнтів (11%) з групи А та всі з групи В завершили 24 тижневий період дослідження. Підсумовуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що дослідження має прийнятну методологічну якість.

Таким чином, за результатами РКД HAVEN 1 було визначено, що профілактичне лікування еміцизумабом призвело до статистично значущого ( $p=0,0001$ ) та клінічно значущого зниження частоти кровотеч на 87% для пролікованих епізодів кровотеч у групі А (ABR 2,9) у порівнянні з пацієнтами групи В (ABR 23,3). Загалом 22 з 35 пацієнтів (63%) групи А мали нульову кількість кровотеч під час отримання профілактичного лікування еміцизумабом у порівнянні з 1 із 18 пацієнтів (6%) у групі з відсутністю профілактичного лікування (група В). Індивідуальне порівняння результатів пацієнтів без попереднього профілактичного лікування у неінтервенційному дослідженні та з попереднім профілактичним лікуванням ВРА узгоджується з результатами рандомізованих пацієнтів дослідження HAVEN 1.

При інтраіндивідуальному порівнянні (пацієнти групи А дослідження HAVEN 1) при профілактичному введенні еміцизумабу ABR була нижчою ніж при попередньому епізодичному лікуванні ВРА у тих самих пацієнтів (ABR 1,7, 95% CI від 0,7 до 4,1) vs ABR 21,6, 95% CI від 15,4 до 30,2), що становить різницю у частоті пролікованих епізодів кровотеч 92% ( $P<0,001$ ). Лише у 2 з 24 пацієнтів (8%) не було кровотеч під час неінтервенційного дослідження, водночас у 17 з тих самих 24 пацієнтів (71%) не було кровотеч під час лікування еміцизумабом у групі А дослідження HAVEN 1.

При проведенні інтраіндивідуального порівняння (пацієнти групи С дослідження HAVEN 1) профілактичне лікування еміцизумабом значно зменшило ABR у порівнянні з попереднім профілактичним лікуванням ВРА тих самих пацієнтів (ABR 3,3, 95% CI від 1,3 до 8,1 vs ABR 15,7, 95% CI від 11,1 до 22,3), що становило зниження частоти пролікованих епізодів кровотеч на 79% ( $P<0,001$ ). Серед 24 пацієнтів, які були включені у групу С дослідження HAVEN 1 з неінтервенційного дослідження ВН29768, у 17 не було кровотеч під час лікування еміцизумабом, водночас під час ВН29768 лише у 3 з тих самих 24 пацієнтів не було кровотеч під час профілактичного лікування ВРА.

За результатами оновлених даних дослідження HAVEN 1 та інтраіндивідуального порівняння (6 місяців більш тривалого спостереження), профілактичне застосування еміцизумабу продовжувало демонструвати клінічно значуще зниження ризику епізодів пролікованих кровотеч порівняно з попереднім епізодичним або профілактичним лікуванням ВРА.

Уповноважений орган зауважує, що при проведенні верифікації даних було встановлено, що у таблиці 1, в якій представлені зведені дані щодо порівняльної безпеки еміцизумабу та АКК (у режимі лікування “за вимогою” та профілактичного введення), з урахуванням даних дослідження HAVEN 1 та



неінтервенційного дослідження ВН29768, що надалі використані у фармакоеконімічній моделі, не були представлені такі серйозні побічні явища як м'язовий крововилив (у групі епізодичного введення ВРА - 4%, у групі профілактичного введення ВРА - 3,6%, профілактичне введення еміцизумабу - 1%), крововилив (у групі епізодичного введення ВРА - 0%, у групі профілактичного введення ВРА - 3,6%) та гематурія (у групі епізодичного введення ВРА - 1,3%, у групі профілактичного введення ВРА - 3,6%, профілактичне введення еміцизумабу - 1%). Проте відповідно до фармакоеконімічної моделі витрати на лікування зазначених побічних реакцій не розраховувались, оскільки витрати на лікування усіх кровотеч, що виникають на фоні профілактики еміцизумабом або АКК та епізодичного застосування (лікування “за вимогою”) АКК, були включені як окрема категорія витрат у складі витрат на заявлену медичну технологію та медичну технологію порівняння.

Також у досьє представлено звіт, підготовлений експертами групи з оцінки медичних технологій MORSE Paula Chu, Adriana Reyes на замовлення Roche, метою якого була оцінка непрямой ефективності (та безпечності) еміцизумабу для лікування пацієнтів із гемофілією А та інгібіторами у порівнянні з профілактичним лікуванням ВРА на основі даних, отриманих з рандомізованих груп (групи А та В) дослідження HAVEN 1 та даних опублікованої літератури для ВРА.

З використанням лише РКД, у яких повідомляється про кінцеві точки, що становили інтерес, які включали пацієнтів із гемофілією А та невелику частку пацієнтів з гемофілією В (<10%) з інгібіторами, про які повідомлялося під час профілактичного лікування із застосуванням АКК, остаточний набір досліджень, що відповідає критеріям включення в аналіз, був звужений до досліджень FEIBA NF (публікація Antunes et al., 2014)<sup>25</sup> та Pro-FEIBA (публікація Lessinger et al., 2011)<sup>26</sup>. У дослідженні FEIBA NF Фейба у дозі  $85 \pm 15$  Од/кг через день порівнювалася у групах з епізодичним та профілактичним лікуванням протягом 1 року. У дослідженні Pro-FEIBA профілактичне введення Фейба порівнювали з лікуванням “за вимогою” протягом 6-місячного курсу лікування. При виконанні непрямого порівняння була проведена оцінка гетерогенності включених досліджень та встановлено, що серед досліджень була гетерогенність з огляду на вік популяції пацієнтів та менша гетерогенність з огляду на дизайн дослідження, ступінь тяжкості та тип гемофілії, а також виключення пацієнтів, які отримували ІТІ. При проведенні непрямого порівняння була проведена оцінка ризику систематичної похибки досліджень, описаних у публікаціях Antunes et al., 2014 та Leissinger et al., 2011 та встановлено, що високий ризик щодо засліплення

<sup>25</sup> Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, Grigorian A, Ewenstein B, Wong WY. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia. 2014 Jan;20(1):65-72. doi: 10.1111/hae.12246. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23910578; PMCID: PMC4216433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216433/>

<sup>26</sup> Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Cortesi P, Jo H, Kavakli K, Lassila R, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Serban M, Uscatescu MV, Windyga J, Zülfiqar B, Mantovani L. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1684-92. doi: 10.1056/NEJMoa1104435. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Dec 22;365(25):2441. PMID: 22047559.

мають обидва дослідження; Leissinger et al., 2011 має невстановлений ризик щодо рандомізації, методу приховування, неповних даних, вибіркової звітності. З огляду дизайну дослідження публікація Antunes et al., 2014 вважалася найбільш відповідною через її паралельний дизайн, подібний до дослідження HAVEN 1. Дослідження, що описане Leissinger et al., 2011, було розроблене як перехресне дослідження з 3-місячним періодом вимивання між методами лікування. Для цілей непрямого порівняння з еміцизумабом враховувалися тільки ефекти лікування між періодами до профілактичного лікування та профілактичного лікування. Для цілей непрямого порівняння враховувалися лише проліковані кровотечі з дослідження HAVEN 1. З дослідження HAVEN 1 були використані ефекти лікування з рандомізованої частини дослідження, груп А та В, а також випадки кровотечі відповідно до правила 72 годин. Через доступність лише попарних порівнянь стандартні методи непрямого порівняння використовувалися у структурі байєсової моделі з фіксованим ефектом (англ. Bayesian fixed effect), було виконано метод Бушера, який вважався аналізом чутливості. Вік та рівень титру розглядалися як потенційні модифікатори ефекту на основі вихідних клінічних даних. У межах аналізу чутливості взаємодія між потенційними модифікаторами ефекту та ефектом лікування оцінювалася за даними дослідження HAVEN 1. Частота випадків кровотеч була змодельована як рахункові дані. Аналіз було виконано у середовищі ВЕЕ компанії «Рош» з використанням версії R 3.3.2 та версії JAGS 4.2.0 (називається форма R).

Результати порівняння клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з дослідження HAVEN 1 та АКК з дослідження FEIBA NF з урахуванням даних з публікації Antunes, 2014 представлені у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Результати порівняння клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу та АКК (Antunes, 2014)

Кінцева точка	ГЕМЛІБРА® vs АКК (“за вимогою”) RR, OR, MD (95% CI)	ГЕМЛІБРА® vs АКК (профілактика) RR, OR, MD (95% CI)
Загальна частота кровотеч	RR 0,12 (0,11-0,14)	RR 0,36 (0,32-0,40)
Спонтанні кровотечі	RR 0,08 (0,07-0,1)	RR 0,28 (0,24-0,33)
Внутрішньосуглобові крововиливи	RR 0,11 (0,09-0,13)	RR 0,32 (0,26-0,39)
Відсутність кровотеч	OR 0,03 (0,02-0,07)	OR 0,25 (0,07- 0,91)
Зміна загального бала за шкалою оцінки якості життя у пацієнтів з гемофілією А від вихідного рівня	MD 12,64 (1,75-23,52)	MD 8,13 ( -8,36 - 24,64)
Зміна оцінки за шкалою EQ-5D з використанням ВАШ від вихідного рівня	MD 11,73 (-2,67 -26,02)	MD 0,71 (-21,37 -33,73)
Усі ПЯ (незалежно від ступеня або серйозності)	OR 6,16 (3,9-9,88)	OR 7,3 (3,63-14,88)

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 19.09.2023

Серйозні ПЯ	OR 0,46 (0,26-0,78)	OR 0,71 (0,34-1,47)
-------------	---------------------	---------------------

Результати порівняння клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з дослідження HAVEN 1 та АКК з дослідження Pro-FEIBA з урахуванням даних з публікації Leissingер, 2011 представлені у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Результати порівняння клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з АКК (Leissingер, 2011)

Кінцева точка	ГЕМЛІБРА® vs АКК (“за вимогою”) RR, OR, MD (95% CI)	ГЕМЛІБРА® vs АКК (профілактика) RR, OR, MD (95% CI)
Загальна частота кровотеч	RR 0,11 (0,07-0,17)	RR 0,30 (0,18-0,49)
Крововиливи у суглоби-мішені	RR 0,05 (0,03-0,07)	RR 0,17 (0,12-0,23)
Внутрішньосуглобові крововиливи	RR 0,09 (0,04-0,19)	RR 0,25 (0,1-0,57)
Відсутність кровотеч	OR 0,03 (0,02-0,07)	OR 0,47 (0,13- 1,64)
Усі ПЯ (незалежно від ступеня або серйозності)	OR 6,21 (3,9-9,97)	OR 5,46 (3,06-9,8)
Серйозні ПЯ	OR 0,46 (0,26-0,79)	OR 0,31 (0,14-0,7)

Отже, за результатами непрямого порівняння у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ГЕМЛІБРА® у порівнянні з лікуванням АКК (профілактика та режим “за вимогою”) нижчою була загальна кількість кровотеч, частота спонтанних кровотеч та внутрішньосуглобових крововиливів та більші шанси на відсутність кровотеч. Аналіз усіх ПЯ (незалежно від ступеня або серйозності) показує, що у пацієнтів, які отримують препарат ГЕМЛІБРА®, загалом виникає більше ПЯ, ніж у пацієнтів, які отримують АКК (профілактика та режим “за вимогою”).

У таблиці 4 представлено показники клінічної ефективності, які були використані заявником у фармакоеконічному аналізі.

**Таблиця 4.** Показники клінічної ефективності, що використані у фармакоеконічному аналізі

Клінічна точка	Профілактика еміцизумабом	АКК (профілактика)	АКК (лікування “за вимогою”)
----------------	---------------------------	--------------------	------------------------------

Річна частота кровотеч	2,9 <sup>27</sup>	14,9 <sup>28</sup>	23,3 <sup>29,30</sup>
Індекс корисності	0,81	0,62	0,65
Стандартизований коефіцієнт смертності <sup>31</sup>	1,19	1,19	2,69
Потреба в артропластиці <sup>32</sup>	0	0	2 у віці 25-35 років

Як додаткова інформація заявником надана оцінка терапевтичної цінності еміцизумабу (ГЕМЛІБРА®), проведеної групою іспанських експертів у 2019 році<sup>33</sup>. Метою цього дослідження було визначити терапевтичну цінність еміцизумабу для профілактики інгібіторної форми гемофілії А порівняно з наявними альтернативними варіантами лікування (АКК та rFVIIa), з використанням мультикритеріального аналізу рішень (англ. multiple-criteria decision-making, MCDA). Для цього використовували підхід EVIDEM (англ. Evidence and Value: Impact on Decision Making), адаптований для орфанних лікарських засобів за участі 98 іспанських регіональних фахівців з оцінювання медичних технологій.

Отже, експерти оцінили інгібіторну форму гемофілії А як захворювання тяжкого ступеня (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення:  $4,1 \pm 0,6$ ) з важливими незадоволеними потребами пацієнтів ( $4,0 \pm 1,3$ ), особливо порівняно з неінгібіторною формою гемофілії А. Найвищим середнім балом із найвищою узгодженою позицією експертів (у разі порівняння між еміцизумабом і АКК) було оцінено вищу ефективність еміцизумабу порівняно з АКК та rFVIIa ( $4,4 \pm 0,5$  для еміцизумабу порівняно з АКК та  $4,3 \pm 0,9$  для еміцизумабу порівняно з rFVIIa). Відносні результати лікування за оцінкою пацієнтів також були високими ( $4 \pm 0,8$  для еміцизумабу порівняно з АКК та  $3,6 \pm 0,7$  для еміцизумабу порівняно з rFVIIa). Коли еміцизумаб застосовували як монотерапію для запобігання епізодів кровотеч, порівняльна безпека та переносимість були трохи кращими, ніж у разі застосування АКК ( $1,3 \pm 2,1$ ), і подібні до rFVIIa ( $-0,3 \pm 0,7$ ). На думку експертів, еміцизумаб має вищу терапевтичну цінність, ніж препарати

<sup>27</sup> Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703068>

<sup>28</sup> Johnny Mahlangu, Johannes Oldenburg, Michael U. Callaghan, Midori Shima, Elena Santagostino, Maggie Moore, Michael Recht, Claudia Garcia, Renchi Yang, Michaela Lehle, Harrison Macharia, Elina Asikanius, Gallia G. Levy, Rebecca Kruse-Jarres. Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multi-centre, non-interventional study. *Haemophilia*, 24(6), 921-929. <https://doi.org/10.1111/hae.13612>

<sup>29</sup> Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703068>

<sup>30</sup> Johnny Mahlangu, Johannes Oldenburg, Michael U. Callaghan, Midori Shima, Elena Santagostino, Maggie Moore, Michael Recht, Claudia Garcia, Renchi Yang, Michaela Lehle, Harrison Macharia, Elina Asikanius, Gallia G. Levy, Rebecca Kruse-Jarres. Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multi-centre, non-interventional study. *Haemophilia*, 24(6), 921-929. <https://doi.org/10.1111/hae.13612>

<sup>31</sup> Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, Lee CA, Ludlam CA, Williams M. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):815-25. doi: 10.1182/blood-2006-10-050435. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446349/>

<sup>32</sup> Knight C, Paisley S, Wight J, Jones ML. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia*. 2003 Jul;9(4):521-40. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00783.x. PMID: 12828681. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12828681/>

<sup>33</sup> Maria Teresa Álvarez-Román, Ignacio Cuervo-Arango, Rafael Pérez-Santamarina, José Luís Poveda, José Antonio Romero, Amparo Santamaría, José Luís Trillo-Mata, Marina Tort, Xavier Badia. Determining the value contribution of emicizumab (Hemlibra®) for the prophylaxis of haemophilia A with inhibitors in Spain by multi-criteria decision analysis. *Global & Regional Health Technology Assessment* Volume 2019, <https://doi.org/10.1177/2284240319880534> <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2284240319880534>

порівняння, оскільки він може змінювати клінічний перебіг захворювання ( $4,3 \pm 0,7$  для еміцизумабу порівняно з АКК та  $4,0 \pm 0,9$  для еміцизумабу порівняно з rFVIIa). Якість доказів щодо еміцизумабу було визнано позитивною ( $3,9 \pm 0,6$ ); це означає, що опорні клінічні дослідження вважалися належними.

При оцінюванні терапевтичної цінності еміцизумабу експертами було відзначено, що ефективність, тяжкість захворювання та терапевтична користь були критеріями, які найбільшою мірою впливали на терапевтичну цінність еміцизумабу. Усі експерти погодилися з тим, що, оскільки еміцизумаб продемонстрував суттєве зниження частоти кровотеч, його ефективність була вищою, ніж у наявних альтернативних варіантів лікування. Еміцизумаб також може поліпшити якість життя пацієнтів, оскільки вводиться один раз на тиждень підшкірно. На думку експертів, це позитивно позначиться на житті пацієнтів, особливо хворих дітей і їхніх сімей. Дорослі також отримують користь, адже меншу кількість відвідувань лікарні зручніше поєднувати з трудовою діяльністю. Щодо критерію безпеки та переносимості, у разі застосування еміцизумабу як монотерапії для запобігання епізодів кровотеч експерти оцінили його дещо вище, ніж АКК, і подібно до rFVIIa. Експерти також обговорили таке питання, що у разі застосування еміцизумабу як монотерапії небажані явища не є серйозними, однак довгострокова ефективність препарату досі невідома. Коли еміцизумаб використовували в комбінації з АКК, було зафіксовано кілька серйозних небажаних явищ. Експерти також оцінили еміцизумаб як препарат із високою терапевтичною користю, оскільки він змінює клінічний перебіг захворювання, зменшуючи кількість кровотеч, що скорочує клінічні прояви захворювання. Зрештою, хоча еміцизумаб досі не включено в поточні настанови з клінічної практики, узгоджений експертний висновок був позитивним; іспанські експерти рекомендували включити його в такі настанови. Вартість еміцизумабу формально не оцінювали, оскільки на момент проведення дослідження фактична вартість препарату не була відома.

Еміцизумаб не включений до 23 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2023 року<sup>34</sup>.

Еміцизумаб не включений до чинного 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102<sup>35</sup>).

**У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>36</sup>** відсутні галузеві стандарти в сфері охорони здоров'я України (клінічні протоколи надання медичної допомоги, стандарт медичної допомоги) щодо ведення пацієнтів з гемофілією.

*Звертаємо увагу, що станом на час підготовки висновку ведеться робота мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної*

<sup>34</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

<sup>35</sup> <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062023--1102-pro-zatverdzhennja-p-p-e2%80%99jatnadejatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

<sup>36</sup> [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

допомоги за темою «Гемофілія» відповідно до наказу МОЗ від 18.08.2020 року N 1908.

У досьє представлений перелік міжнародних клінічних рекомендацій, настанов щодо ведення пацієнтів з гемофілією А.

### **1. Рекомендації Всесвітньої федерації гемофілії щодо лікування гемофілії (WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, 2020)<sup>37</sup>.**

У оновленому 3-му виданні Рекомендацій Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) щодо лікування пацієнтів з гемофілією вказано, що профілактика – це стандарт терапії для людей з тяжкою гемофілією та для деяких пацієнтів із гемофілією середньої тяжкості або тих пацієнтів, які мають інший вроджений розлад згортання крові, який асоціюється з фенотипом тяжкої кровотечі та/або високим ризиком спонтанної кровотечі, що загрожує життю. Епізодична («за вимогою») замісна терапія фактором згортання крові більше не повинна розглядатися як довгостроковий варіант лікування.

WFH пропонує наступне нове визначення профілактики, засноване на результатах, а не на дозах терапевтичних продуктів або часу для початку режиму лікування: регулярне введення гемостатичного агента/агентів з метою запобігання виникнення кровотеч у осіб з гемофілією, дозволяючи їм вести активний спосіб життя та досягти якості життя, що не відрізняється від життя осіб, які не страждають на гемофілію.

Всесвітня федерація гемофілії (WFH) рекомендує регулярно проводити профілактику кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії.

На додаток до препаратів шунтуючої дії 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.

Пацієнтам з тяжкою формою гемофілією А та з інгібіторами до FVIII, WFH рекомендує надавати перевагу еміцизумабу порівняно з препаратами шунтуючої дії (rFVIIa або АКК) для зменшення епізодів кровотеч.

Пацієнтам з гемофілією А та інгібіторами до FVIII, які отримують еміцизумаб, які перенесли невелику операцію або інвазивну процедуру, WFH рекомендує низькі дози або відсутність замісної терапії фактором згортання крові. Слід бути обережними при застосуванні rFVIIa пацієнтам, які отримують еміцизумаб і які мають фактори ризику тромбозу (наприклад, венозна тромбоемболія в минулому, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого інфаркту STEMI та емболії легеневої артерії.

Пацієнтам з гемофілією А та інгібіторами до FVIII, які мають гострі кровотечі, WFH рекомендує введення концентрату FVIII для тих, у кого низька

<sup>37</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>

реакція/низькорреагуючі інгібіторів, і препарати шунтуючої дії (rFVIIa або АКК) для тих, у кого наявні високореагуючі інгібітори.

Під час лікування епізодів гострих кровотеч при застосуванні еміцизумабу потрібна обережність, оскільки у пацієнтів може розвинутися або венозна тромбоемболія, або тромботична мікроангіопатія при одночасному введенні АКК.

Для пацієнтів із гемофілією А та інгібіторами до FVIII, які отримують еміцизумаб і які мають гостру кровотечу, WFH віддає перевагу у застосуванні rFVIIa порівняно з застосуванням АКК через ризик тромботичної мікроангіопатії.

Оскільки еміцизумаб використовується для профілактики, а не для лікування, гострих кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, WFH рекомендує замісну терапію фактором згортання крові при гострих кровотечах.

**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 268 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors, 2022)<sup>38</sup>**

Еміцизумаб є рекомбінантним, гуманізованим, біспецифічним моноклональним антитілом G4, яке замінює частину функції кофактора активованого фактора VIII (FVIIa) шляхом з'єднання активованого фактора IX (FIXa) та фактора X (FX). Він призначений для рутинної профілактики для запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей будь-якого 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 початку лікування еміцизумабом:*

У пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до FVIII застосування АКК слід припинити принаймні за 24 години до початку застосування еміцизумабу.

Пацієнти з гемофілією А та інгібіторами до FVIII повинні розуміти, що rFVIIa порівняно з АКК є кращим препаратом шунтуючої дії для лікування гострої кровотечі через ризики розвитку тромбозу та тромботичної мікроангіопатії. У рідкісних випадках низькі дози АКК можна розглядати для лікування гострих кровотеч, але їх слід розглядати при кровотечах, резистентних до rFVIIa.

<sup>38</sup><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>

### *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.

При гемофілії А із низькореагуючими інгібіторами гострі кровотечі можна лікувати високими дозами FVIII. Настійно рекомендується моніторинг титру інгібітора та оцінка поступового відновлення, щоб визначити, чи можна ефективно використовувати високі дози FVIII.

Гострі кровотечі слід лікувати за допомогою 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 тромботичної мікроангіопатії.

Вироблення антитіла до еміцизумабу відрізняється від розвитку інгібітора FVIII. Примітно, що антитіла проти еміцизумабу, можуть впливати на те, як препарат діє на пацієнта, але не впливатимуть на перебіг гемофілії чи інгібіторний статус пацієнта, а також на здатність керувати кровотечами за допомогою традиційної терапії, включаючи препарати шунтуючої дії. У США немає комерційно доступних аналізів для визначення антитіл проти еміцизумабу. Якщо є підозра на наявність антитіл проти еміцизумабу поза поточною програмою клінічних випробувань, слід зв'язатися з виробником (<https://www.gene.com/contact-us/submit-medical-inquiry>) для отримання вказівок щодо подальшої оцінки.

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, отримують 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, більш простим введенням лікарського засобу та даними клінічної ефективності лікарського засобу.

**3. Практичні вказівки Німецько-австрійсько-швейцарського товариства досліджень тромбозу та гемостазу (German, Austrian, Swiss Society**



**for Thrombosis and Haemostasis Research, GTH) щодо застосування еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А (Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A, 2020)<sup>39</sup>.**

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

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.

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

Ефективність витрат еміцизумабу в досє була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-корисність (cost-utility), в яких оцінювалися додані роки життя (LYS) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування еміцизумабу. Заявником було обґрунтовано обрані методи фармакоеконічного аналізу з огляду на те, що за результатами клінічного дослідження було встановлено різницю в показниках корисності (індексу якості життя за EQ-5D) та ефективності (середньої кількості попереджених кровотеч та додаткових років життя).

При проведенні аналізу порівнювалось профілактика еміцизумабом з епізодичним лікуванням (лікуванням «за вимогою») АКК (пряме порівняння на основі клінічного дослідження HAVEN 1) та профілактика еміцизумабом з профілактичним застосуванням АКК (непряме порівняння на основі клінічного дослідження HAVEN 1 та досліджень FEIBA NF, Pro-FEIBA, а також неінтервенційного спостережного дослідження NCT02476942/BN29768). Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі Маркова з 1-річними циклами. Початковий вік пацієнтів у моделі становить 18 років, а часовий горизонт - 99 років. Структура фармакоеконічної моделі передбачає три основних стани: «інгібіторна форма гемофілії А із відсутністю кровотечі», «випадок кровотечі» і «смерть». Моделювання перебігу хвороби було розроблено для когорти дорослих пацієнтів з гемофілією А з наявністю інгібіторів до фактора VIII.

<sup>39</sup> <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1127-6476>

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

**Таблиця 5.** Результати фармакоеконічного аналізу еміцизумабу за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> профілактика еміцизумабом.</p> <p><i>Компаратори:</i></p> <p>1) епізодичне лікування (лікування «за вимогою») АКК; 2) профілактичне застосування АКК.</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти, хворі на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII.</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 99 років, а початковий вік модельної когорти становить 18 років.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%. Корекція напівциклу була проведена для витрат і показників LYS та QALY.</p> <p>Дані щодо ефективності:</p> <p>1) порівняно з епізодичним лікуванням (лікуванням «за вимогою») АКК - пряме порівняння на основі клінічного дослідження HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017<sup>40</sup>); 2) порівняно з профілактичним застосуванням АКК - непряме порівняння на основі клінічного дослідження HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017<sup>22</sup>) та досліджень FEIBA NF (Antunes et al., 2014<sup>41</sup>) та Pro-FEIBA (Lessinger et al., 2011<sup>42</sup>), а також неінтервенційного спостережного дослідження NCT02476942/VN29768 (Mahlangu, 2018<sup>43</sup>). Вірогідність смерті моделювалась за таблицями смертності чоловічого населення України (статистичний збірник “Таблиці народжуваності, смертності та</p>

<sup>40</sup>Oldenburg, J., Mahlangu, J. N., Kim, B., Schmitt, C., Callaghan, M. U., Young, G., ... & Shima, M. (2017). Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 377(9), 809-818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691557/>

<sup>41</sup>Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(1):65-72. doi:10.1111/hae.12246

<sup>42</sup>Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors [published correction appears in *N Engl J Med*. 2011 Dec 22;365(25):2441]. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1684-1692. doi:10.1056/NEJMoal1104435

<sup>43</sup>Mahlangu, J., Oldenburg, J., Callaghan, M. U., Shima, M., Mancuso, M. E., Trask, P., ... & von Mackensen, S. (2019). Health-related quality of life and health status in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multicentre, non-interventional study (NIS). *Haemophilia*, 25(3), 382-391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016855/>

		<p>середньої очікуваної тривалості життя за 2021 рік<sup>44</sup>) з коригуванням на стандартизовані коефіцієнти смертності відповідно до публікацій Darby et al., 2007<sup>45</sup> та Farrugia et al., 2013<sup>46</sup>, в яких було визначено різницю в показниках смертності пацієнтів з важкою та легкою/помірною формою гемофілії.</p> <p>Дані щодо безпеки: Річні показники побічних реакцій були отримані з HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017<sup>40</sup>) (профілактика еміцизумабом чи епізодичне лікування АКК) та неінтервенційного спостережного дослідження NST02476942/ВН29768 (Mahlangu, 2018<sup>47</sup>) (профілактика чи епізодичне лікування АКК).</p> <p>У розрахунки були включені всі побічні реакції третього та четвертого класу, представлені в таблиці 1 Висновку. Було прийнято, що частота побічних реакцій є постійною, поки пацієнт проходить лікування. Вибір методу лікування побічних реакцій проводився з урахуванням того, що хворим з гемофілією протипоказане внутрішньом'язове введення лікарських засобів.</p> <p><i>Відповідно до фармакоекономічної моделі витрати на лікування таких побічних реакцій як м'язовий крововилив, крововилив (геморагія) та гематурія не розраховувались, оскільки витрати на лікування усіх кровотеч, що виникають на фоні профілактики еміцизумабом або АКК та епізодичного застосування (лікування “за вимогою”) АКК, були включені як окрема категорія витрат у складі витрат на заявлену медичну технологію та медичну технологію порівняння.</i></p> <p>Значення корисності: еміцизумаб - 0,81 (Hemlibra: EPAR - Product Information<sup>48</sup>)</p>
--	--	--

<sup>44</sup>[http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2022/publ2022.asp](http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2022/publ2022.asp)

<sup>45</sup>Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007 Aug 1;110(3):815–25.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446349/>

<sup>46</sup>Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, Bansal M, Fischer K, Auserswald G, et al. Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2013 Jul;19(4):e228–38.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23534877/>

<sup>47</sup>Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU, et al. Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multi-centre, non-interventional study. Haemophilia. 2018;24(6):921-929. doi:10.1111/hae.13612

<sup>48</sup>[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf)

		<p>1) АКК “за вимогою” - 0,65 (Hemlibra: EPAR - Product Information<sup>28</sup>)                  2) профілактика АКК - 0,62 (Mahlangu, 2018<sup>47</sup>).</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 99-річного горизонту моделювання було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 24,844 LYS для еміцизумабу, 24,844 LYS для профілактики АКК та 21,936 LYS для епізодичного лікування (лікування «за вимогою») АКК;</li> <li>● 20,123 QALY для еміцизумабу, 15,403 QALY для профілактики АКК та 14,185 QALY для епізодичного лікування (лікування «за вимогою») АКК.</li> </ul> <p>Застосування еміцизумабу забезпечує додаткові 2,91 LYS та 5,94 QALY для дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, порівняно із лікуванням «за вимогою» АКК, враховуючи дисконтування. Порівняно із профілактикою АКК еміцизумаб забезпечує додаткові 4,72 QALY, проте не забезпечує додаткових LYS.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● витрати на застосування лікарських засобів;</li> <li>● витрати на лікування побічних реакцій;</li> <li>● витрати на лікування кровотеч;</li> <li>● витрати на проведення артропластики;</li> <li>● витрати на госпіталізацію.</li> </ul> <p>Вартість еміцизумабу розрахована на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████████ грн/1 мг, що є у ██████████ рази нижчою за затверджену наказом МОЗ України від 25.02.2019 №470 оптово-відпускну ціну, що у перерахунку становить 2096,47 грн/1 мг.</p> <p>Вартість лікарського засобу порівняння АКК у фармакоекономічній моделі становить 20,18 грн/ОД<sup>49</sup>, а лікарського засобу ептаког-альфа активований, що використовується для лікування епізодичних кровотеч на фоні профілактичного застосування еміцизумабу, становить 19,70 грн/мкг<sup>50</sup>.</p>

<sup>49</sup>[https://medzakupivli.com/uk/patsientam/analitichna-informaciya/dp-procurements/dp-procurements-inn?rep\\_dp\\_tender\\_list\\_\\_type\\_id\\_raw=342&limitstart169=0&resetfilters=1&fabrik\\_incsessionfilters=0](https://medzakupivli.com/uk/patsientam/analitichna-informaciya/dp-procurements/dp-procurements-inn?rep_dp_tender_list__type_id_raw=342&limitstart169=0&resetfilters=1&fabrik_incsessionfilters=0)

<sup>50</sup>[https://moz.gov.ua/uploads/7/39124-dn\\_1432\\_09\\_08\\_2022\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/7/39124-dn_1432_09_08_2022_dod.pdf)

		<p>Витрати на річне застосування лікарського засобу еміцизумаб з урахуванням витрат на лікування кровотеч, що виникають на фоні профілактики, на одного дорослого пацієнта становлять ██████ грн. Річні витрати на профілактичне застосування АКК становлять ██████ грн, а для лікування АКК в режимі “за вимогою” становлять ██████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:          Сукупні витрати на еміцизумаб на горизонт моделювання 99 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.          Сукупні витрати на профілактику АКК на горизонт моделювання 99 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.          Сукупні витрати на епізодичне застосування АКК у режимі “за вимогою” на горизонт моделювання 99 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.          Різниця витрат порівняно із профілактичним застосуванням АКК: ██████ грн (заощадження).          Різниця витрат порівняно із застосуванням АКК в режимі “за вимогою”: ██████ грн (заощадження).</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: за результатами фармакоеконічного моделювання заявника застосування еміцизумабу є домінуючою технологією як порівняно із профілактикою АКК, так і порівняно із епізодичним застосуванням АКК у режимі “за вимогою”, тому інкрементальний показник ефективності витрат ICER заявником не розраховувався.</p> <p>Аналіз чутливості          В досьє зазначено, що з метою дослідження чутливості результатів фармакоеконічного моделювання до низки параметрів заявником було проведено однофакторний та багатофакторний (ймовірнісний) аналіз чутливості.</p> <p>За висновком заявника, результати однофакторного та багатофакторного аналізу підтверджують висновок про домінування профілактики еміцизумабом над технологіями порівняння, оскільки отримані варіації значень витрат на один додатковий QALY при</p>

		попарному порівнянні медичних технологій знаходяться повністю у площині від’ємних значень.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>Для проведення розрахунків заявником було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. За даними літератури при розрахунках було зроблене припущення, що пацієнтам, які отримують лікування “за вимогою”, в середньому проводять два ендопротезування протягом життя (Knight et al., 2003<sup>51</sup>, O’Hara et al., 2017<sup>52</sup>). Крім того було зроблено припущення, що пацієнти будуть очікувано прооперовані у віці 25 та 35 років (Knight et al., 2003<sup>32</sup>).</li> <li>2. В літературі не було знайдено даних щодо достовірної оцінки корисності артропластики. Тому передбачається, що непрацездатність з приводу артропластики триває один місяць, а корисність протягом цього часу нульова. Таке припущення було зроблене з огляду на можливий фізичний біль та зниження фізичних функцій, що спостерігаються одразу після операції (Fitzgerald et al., 2004<sup>53</sup>).</li> <li>3. Моделювання передбачає, що значення річної частоти кровотеч та значення корисності є постійними протягом усього життя пацієнта. Враховуючи низьку поширеність гемофілії А з інгібіторами серед населення України, наявні дані були обмеженням при розробці моделі, що унеможливило зробити оцінку корисності за віком.</li> <li>4. Модель передбачає, що зменшення частоти кровотеч при профілактичному лікуванні зменшує тяжкість захворювання до легкої/середньої форми, тоді як пацієнти в групі епізодичного лікування “за вимогою” залишаються у стані важкої форми. Це відрізняє профілактику еміцизумабом та АКК від епізодичного лікування “за вимогою”. Подібний підхід був застосований у дослідженні Farrugia et al., 2013.</li> <li>5. При проведенні розрахунків було використано припущення, що середня вага дорослого пацієнта становить 70 кг.</li> </ol>

<sup>51</sup>Knight C, Paisley S, Wight J, Jones ML. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2003 Jul;9(4):521–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12828681/>

<sup>52</sup>O’Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego D-AG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. Orphanet J Rare Dis. 2017 May 31;12(1):106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569181/>

<sup>53</sup>Fitzgerald JD, Orav EJ, Lee TH, Marcantonio ER, Poss R, Goldman L, et al. Patient quality of life during the 12 months following joint replacement surgery. Arthritis Rheum. 2004 Feb 15;51(1):100–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14872462/>

За розрахунками заявника застосування еміцизумабу забезпечує додаткові 2,91 LYS та 5,94 QALY для дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, порівняно із лікуванням «за вимогою» АКК, враховуючи дисконтування. Порівняно із профілактикою АКК еміцизумаб забезпечує додаткові 4,72 QALY, проте не забезпечує додаткових LYS. Сукупні витрати на застосування еміцизумабу (██████████ грн) є меншими за сукупні витрати на профілактику АКК (██████████ грн) у ██████████ разів та у ██████████ раз меншими за витрати на епізодичне застосування (лікування «за вимогою») АКК (██████████ грн) для дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII.

Таким чином, за результатами фармакоеконічного моделювання, застосування еміцизумабу є домінуючою технологією за заявленою ціною пропозицією, що становить ██████████ грн/мг, як порівняно із профілактикою АКК, так і порівняно із епізодичним застосуванням (лікуванням «за вимогою») АКК, тобто дозволяє отримати більше значення QALY при менших витратах.

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

1. Під час проведення фармакоеконічного аналізу для епізодичного лікування кровотеч, що виникають на фоні профілактики еміцизумабом відповідно до міжнародних рекомендацій було обрано лікарський засіб ептаког-альфа активований. Джерелом вхідних даних щодо ціни ептакогу-альфа активованого, яка становить 19,695 грн/мкг, вказано наказ про розподіл лікарських засобів для лікування дітей, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2020 рік за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» за напрямом «Закупівля лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг» у частині «Закупівля лікарських засобів для забезпечення дітей, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда»<sup>54</sup>. Уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено верифікацію даних та встановлено, що відповідно останнього завершеного тендеру за даними системи електронних закупівель Prozorro, у якому замовником виступало ДП «Медичні закупівлі України»<sup>55</sup>, ціна ептакогу-альфа активованого становила 21,50 грн/мкг.

Використання найбільш актуальної ціни відповідно до електронної системи публічних закупівель Prozorro призведе до того, що сукупні витрати на еміцизумаб на горизонт моделювання 99 років збільшаться на ██████████ грн і становитимуть ██████████ грн, проте еміцизумаб залишиться домінуючою

<sup>54</sup>[https://moz.gov.ua/uploads/7/39124-dn\\_1432\\_09\\_08\\_2022\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/7/39124-dn_1432_09_08_2022_dod.pdf)

<sup>55</sup><https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-05-11-010678-a>

технологією як порівняно із профілактикою АКК, так і порівняно із епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК.

2. За висновком заявника, результати аналізу чутливості обраних заявником факторів підтвердили висновок про те, що еміцизумаб є домінуючою технологією порівняно із профілактикою АКК та епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК. Варто зазначити, що ціна лікарських засобів не є одним із факторів, межі варіабельності яких оцінювалися у проведеному заявником однофакторному аналізі чутливості. За результатами проведеного верифікаційного аналізу було встановлено, що за умови збільшення заявленої ціни еміцизумабу на 10% показник ICER порівняно із лікуванням “за вимогою” АКК становитиме [REDACTED] грн/QALY та [REDACTED] грн/LYS, а порівняно із профілактикою АКК еміцизумаб залишатиметься домінуючою технологією.

У той же час, якщо ціна АКК знизиться на 10% - показник ICER для еміцизумабу при порівнянні з лікуванням “за вимогою” АКК становитиме [REDACTED] грн/QALY та [REDACTED] грн/LYS, проте еміцизумаб також залишатиметься домінуючою технологією порівняно із профілактикою АКК.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія залишатиметься ефективною, оскільки значення ICER не перевищуватиме 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2022 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>56</sup>.

Таким чином, за умови сталості цінової пропозиції заявника на лікарський засіб еміцизумаб ([REDACTED] грн/1 мг) та за умови, що ціна на АКК не буде меншою ніж [REDACTED] грн/МО, заявлена медична технологія залишатиметься домінуючою порівняно із профілактикою АКК та порівняно з лікуванням “за вимогою” АКК.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету еміцизумабу порівняно із профілактичним застосуванням АКК та епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК на підставі незмодельованих недисконтованих прямих медичних витрат.

Для розрахунку кількості дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, яким може бути показана профілактика еміцизумабом, заявником був проведений аналіз Національного Реєстру хворих на спадкові коагулопатії, який був створений у вересні 2018 року, та функціонує на базі Центру патології гемостазу НДСЛ ОХМАТДИТ.

Для розрахунку прогнозованої цільової популяції на 5 років заявником було враховано дорослих з діагнозом гемофілія А з наявністю інгібіторів, дітей з

<sup>56</sup><http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>



діагнозом гемофілія А з наявністю інгібіторів, що перейдуть в групу дорослих (відповідно до даних Реєстру), та кількість нових пацієнтів, в яких може виникнути інгібітор (0,206% протягом року серед популяції хворих, що не мають інгібіторів (Hassan, 2018<sup>57</sup>)), а також вибулих з обліку пацієнтів (рівень смертності серед пацієнтів з наявністю інгібіторів та пацієнтів без інгібіторів становить 0,017% та 0,006% протягом року відповідно (World Federation of Hemophilia Report, 2021<sup>58</sup>)).

*За результатами верифікаційного аналізу було встановлено, що заявником було некоректно інтерпретовано показники смертності серед пацієнтів з наявністю інгібіторів та пацієнтів без інгібіторів. Відповідно до World Federation of Hemophilia Report, 2021, 0,017% та 0,006% - це загальний рівень поширеності гемофілії А у світі відповідно до реєстрів Австралії, Канади, Франції, Італії, Нової Зеландії та Великобританії (17,1/100 000 чоловіків незалежно від тяжкості гемофілії А та 6,0/100 000 чоловіків із тяжкою формою гемофілії А), а не рівень смертності. Варто зазначити, що за результатами розрахунку цільової популяції із використанням некоректно інтерпретованих показників смертності заявником було встановлено, що протягом 5 років прогнозування жодний пацієнт із інгібіторною формою гемофілії А не помре. Таким чином, прогнозована когорта пацієнтів на 5 років аналізу потенційно може змінитись.*

Результати аналізу впливу на показники бюджету еміцизумабу порівняно із профілактикою АКК для лікування дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, наведено у таблиці 6.

**Таблиця 6.** Результати аналізу впливу на показники бюджету еміцизумабу порівняно із профілактикою АКК для лікування дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Цільова популяція дорослих, хворих на гемофілію А з утворенням інгібіторів до фактора VIII, осіб	53	59	65	73	83

<sup>57</sup>Hassan S, Cannavò A, Gouw SC, Rosendaal FR, van der Bom JG. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. J Thromb Haemost. 2018;16(6):1055-1068. doi:10.1111/jth.14124

<sup>58</sup>Report on the Annual Global Survey 2021 now available – WFH - World Federation of Hemophilia” The World Federation of Hemophilia (WFH) 2021-2025 WFH Global Survey 2021, сторінка 4. <https://wfh.org/article/report-on-the-annual-global-survey-2021-now-available/>

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 19.09.2023

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують профілактику АКК	53	59	65	73	83
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати профілактику еміцизумабом	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують профілактику АКК	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати профілактику еміцизумабом	53	59	65	73	83
<b>Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн</b>					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без еміцизумабу, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з еміцизумабом, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 19.09.2023

● з них витрати на еміцизумаб, грн					
Вплив на бюджет, грн					

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу із використанням припущення, що уся цільова популяція пацієнтів застосовує профілактику АКК, (“діючий сценарій”) становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні еміцизумабу (“новий сценарій”) – ██████████ грн. Заощадження при переході з профілактики АКК на профілактику еміцизумабом для усієї когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на один рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу еміцизумаб призведе до сукупних заощаджень у розмірі ██████████ грн за 5 років.

У таблиці 7 наведено результати аналізу впливу на показники бюджету еміцизумабу порівняно із епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК для лікування дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII.

**Таблиця 7.** Результати аналізу впливу на показники бюджету еміцизумабу порівняно із епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК для лікування дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Цільова популяція дорослих, хворих на гемофілію А з утворенням інгібіторів до фактора VIII, осіб	53	59	65	73	83
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують АКК “за вимогою”	53	59	65	73	83

Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 19.09.2023

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати профілактику еміцизумабом	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують АКК “за вимогою”	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати профілактику еміцизумабом	53	59	65	73	83
<b>Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн</b>					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без еміцизумабу, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з еміцизумабом, грн	████████	████████	████████	████████	████████
● з них витрати на еміцизумаб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Вплив на бюджет, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу

на показники бюджету щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні показав, що при використанні еміцизумабу вплив на бюджет щодо витрат з першого по п'ятий рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] разів, залежно від року прогнозування.

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу із використанням припущення, що уся цільова популяція пацієнтів епізодично застосовує АКК (лікування “за вимогою”) (“діючий сценарій”) становитимуть [REDACTED] грн, а при застосуванні еміцизумабу (“новий сценарій”) – [REDACTED] грн. Заощадження при переході з епізодичного застосування (лікування “за вимогою”) АКК на профілактику еміцизумабом для усієї когорти пацієнтів коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на один рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу еміцизумаб призведе до сукупних заощаджень у розмірі [REDACTED] грн за 5 років.

Заявником додатково було представлено альтернативні сценарії розрахунків із зазначенням діапазону витрат на заявлену медичну технологію від 0% до 100% для кожного окремого року аналізу, проте оскільки такі сценарії знаходяться у діапазоні представлених у таблицях 6, 7 сценаріїв, результати за кожним окремим альтернативним сценарієм не було представлено у висновку.

Таким чином, вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб є великим, проте повний перехід на застосування лікарського засобу еміцизумаб призведе до сукупних заощаджень у розмірі до [REDACTED] грн за 5 років порівняно із профілактикою АКК та до [REDACTED] грн за 5 років порівняно з епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК.

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

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу еміцизумаб порівняно із АКК (в режимі епізодичного введення “за вимогою” та профілактичного введення) з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А з утворенням інгібіторів до фактора VIII, надана коректно. Вибір компаратора АКК для визначеного показання є прийнятним та коректним для проведення державної ОМТ лікарського засобу еміцизумаб.

Порівняльна клінічна ефективність та безпека еміцизумабу та обраного компаратора для лікування дорослих, хворих на гемофілію А з утворенням інгібіторів до фактора VIII, представлена результатами рандомізованого клінічного дослідження HAVEN 1, неінтервенційного дослідження ВН29768 та даних непрямого порівняння, проведеного експертами групи з оцінки медичних технологій MORSE на замовлення Roche.

За результатами РКД HAVEN 1 було встановлено, що профілактичне лікування еміцизумабом призвело до статистично значущого ( $p=0,0001$ ) та клінічно значущого зниження частоти кровотеч на 87% для пролікованих епізодів кровотеч (ABR 2,9, 95% CI від 1,7 до 5,0) у порівнянні з відсутністю профілактичного лікування (ABR 23,3, 95% CI від 12,2 до 43,9) у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами.

При проведенні інтраіндивідуального порівняння (пацієнти групи С дослідження HAVEN 1, що перейшли з дослідження VH29768) профілактичне лікування еміцизумабом значно зменшило ABR у порівнянні з попереднім профілактичним лікуванням препаратами шунтуючої дії тих самих пацієнтів (ABR 3,3, 95% CI від 1,3 до 8,1 vs ABR 15,7, 95% CI від 11,1 до 22,3), що становило зниження частоти пролікованих епізодів кровотеч на 79% ( $p<0,001$ ).

Протягом дослідження HAVEN 1 найчастішими побічними явищами, про які повідомлялося, були реакції у місці ін'єкції (15%), усі вони були легкої інтенсивності та зникли, за винятком 1 помірної гематоми в місці ін'єкції, яка виникла на 2-й день дослідження та зникла на 28-й день. Було зареєстровано три випадки розвитку тромботичної мікроангіопатії і 2 випадки появи тромботичних порушень. П'ять пацієнтів мали тромботичні серйозні побічні явища, однак всі тромботичні події/мікроангіопатії відбулися тільки при багаторазових інфузіях АКК в середній дозі  $> 100$  МО/кг щоденно під час профілактичного лікування еміцизумабом. Всі тромботичні події були зворотними.

За даними неінтервенційного дослідження VH29768 найбільш поширеними побічними явищами були артралгія, вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів і гарячка. Найпоширенішим типом серйозної кровотечі був гемартроз (група епізодичного введення ВРА 5,3%, група профілактичного введення ВРА 17,9%), за яким йшов крововилив у м'язи (група епізодичного введення ВРА 4%, група профілактичного введення ВРА 3,6%). Не було зареєстровано жодного летального випадку та жоден учасник не вийшов із дослідження через ПЯ, був зареєстрований один тромбоемболічний випадок.

При непрямому порівнянні результатів дослідження HAVEN 1 та дослідження FEIBA NF (Antunes et al., 2014) частота кровотеч у пацієнтів при профілактичному введенні АКК приблизно у 3 рази більша порівняно частотою кровотеч у пацієнтів, які отримували препарат еміцизумаб (загальна кількість кровотеч RR 0,36, 95% CI від 0,32 до 0,40; спонтанні кровотечі RR 0,28, 95% CI від 0,24 до 0,33; внутрішньосуглобові крововиливи RR 0,32, 95% CI від 0,26 до 0,39); шанси відсутності кровотеч при застосуванні еміцизумаб були вищими (приблизно у 4 рази) порівняно з препаратом АКК (OR 0,25, 95% CI від 0,07 до 0,91). При лікуванні препаратом еміцизумаб порівняно з АКК (режим “за вимогою” та профілактика) продемонстрована порівнювана HRQoL (з тенденцією на користь препарату еміцизумаб) щодо зміни загального бала за шкалою оцінки якості життя від вихідного рівня та зміна оцінки за шкалою EQ-5D з використанням ВАШ від вихідного рівня. При непрямому порівнянні

результатів дослідження HAVEN 1 та дослідження Pro-FEIBA (Lessinger et al., 2011) частота кровотеч при введенні АКК у режимі профілактики приблизно у 3–6 раз більша порівняно з частотою кровотеч при введенні еміцизумабу (загальна кількість кровотеч RR 0,30, 95% CI від 0,18 до 0,49; внутрішньосуглобові крововиливи RR 0,25, 95% CI від 0,1 до 0,57 та крововиливи у суглоби-мішені RR 0,17, 95% CI від 0,12 до 0,23). Шанси відсутності кровотеч при застосуванні еміцизумаб вдвічі більше, ніж при введенні АКК, однак різниця у результаті не є статистично значущою при порівнянні з АКК у режимі профілактика (OR 0,47, 95% CI від 0,13 до 1,64).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування еміцизумабу як порівняно із профілактикою АКК, так і порівняно із епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК має додану користь та є менш витратним, отже заявлена медична технологія є домінуючою та має економічні переваги, що є коректним. Проте, варто зазначити, що при розгляді можливості змін вхідних параметрів за результатами альтернативно проведеного аналізу чутливості було встановлено, що збільшення ціни еміцизумабу на 10% або зменшення ціни АКК на 10% може призвести до того, що еміцизумаб стане більш ефективною та більш витратною технологією порівняно із лікуванням АКК “за вимогою”, проте еміцизумаб буде витрато-ефективною технологією, оскільки значення ICER не перевищуватиме 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн).

Аналіз впливу на бюджет лікарського засобу еміцизумаб показав, що повний перехід на застосування заявленого лікарського засобу із профілактичного застосування АКК або епізодичного застосування (лікування “за вимогою”) АКК призведе до заощаджень у розмірі до ██████████ грн та до ██████████ грн за 5 років відповідно. На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що щорічний вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році для пацієнтів дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII і перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ разів залежно від року прогнозування.

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

Відповідно до п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу еміцизумаб за показанням: для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямком “Лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда”, у тому числі шляхом укладення договорів керованого доступу згідно з Порядком укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 р. № 61.

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

Відповідно до рекомендації Всесвітньої федерації гемофілії (2020), Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією (2022), Німецько-австрійсько-швейцарського товариства досліджень тромбозу та гемостазу (2020) еміцизумаб рекомендований як профілактичне лікування дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А.

За результатами рандомізованого клінічного дослідження HAVEN 1 профілактичне лікування еміцизумабом призвело до статистично значущого ( $p=0,0001$ ) та клінічно значущого зниження частоти кровотеч на 87% для пролікованих епізодів кровотеч (ABR 2,9, 95% CI від 1,7 до 5,0) у порівнянні з відсутністю профілактичного лікування (ABR 23,3, 95% CI від 12,2 до 43,9).

При проведенні інтраіндивідуального порівняння профілактичне лікування еміцизумабом значно зменшило ABR у порівнянні з попереднім профілактичним лікуванням препаратами шунтуючої дії тих самих пацієнтів (ABR 3,3, 95% CI 1,3 - 8,1 vs ABR 15,7, 95% CI 11,1 - 22,3), що становило зниження частоти пролікованих епізодів кровотеч на 79% ( $p<0,001$ ).

При непрямому порівнянні результатів дослідження HAVEN 1 та досліджень FEIBA NF і Pro-FEIBA частота кровотеч у пацієнтів при лікуванні АКК (режим “за вимогою” та режим профілактики) приблизно у 3 - 6 рази більша порівняно частотою кровотеч у пацієнтів, які отримували препарат еміцизумаб. Загалом виникає більше побічних явищ (незалежно від ступеня або серйозності)



при застосуванні еміцизумабу порівняно з застосуванням АКК (режим “за вимогою” та режим профілактики).

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником встановлено, що застосування еміцизумабу забезпечує додаткові 2,91 LYS та 5,94 QALY для дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, порівняно із лікуванням «за вимогою» АКК, враховуючи дисконтування. Порівняно із профілактикою АКК еміцизумаб забезпечує додаткові 4,72 QALY, проте не забезпечує додаткових LYS. Сукупні витрати на застосування еміцизумабу (██████████ грн) є меншими за сукупні витрати на профілактику АКК (██████████ грн) у ██████████ разів та у ██████████ раз меншими за витрати на епізодичне застосування (лікування “за вимогою”) АКК (██████████ грн) для дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII.

Застосування еміцизумабу є домінуючою технологією як порівняно із профілактикою АКК, так і порівняно із епізодичним застосуванням АКК у режимі “за вимогою”. За умови сталості цінової пропозиції заявника на лікарський засіб еміцизумаб (██████████ грн/1 мг) та за умови, що ціна на АКК не буде меншою ніж ██████████ грн/МО, заявлена медична технологія залишатиметься домінуючою порівняно із профілактикою АКК та порівняно з лікуванням “за вимогою” АКК.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що щорічний вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (понад 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ разів, залежно від року прогнозування. Проте, за результатами аналізу впливу на бюджет повний перехід на застосування лікарського засобу еміцизумаб призведе до сукупних заощаджень у розмірі до ██████████ грн за 5 років порівняно із профілактикою АКК та до ██████████ грн за 5 років порівняно з епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення лікарського засобу еміцизумаб до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямком “Забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда”, в т. ч. шляхом укладення договорів керованого доступу згідно з Порядком укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 р. № 61, для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, відповідно до критеріїв включення (виключення)

лікарських засобів до (з) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я встановлено:

- профілактика еміцизумабом рекомендована дорослим пацієнтам з інгібіторною формою гемофілії А (рекомендації Всесвітньої федерації гемофілії 2020 року, Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією 2022 року, Німецько-австрійсько-швейцарського товариства досліджень тромбозу та гемостазу 2020 року. Станом на дату підготовки висновку відсутні галузеві стандарти в сфері охорони здоров'я України (клінічні протоколи надання медичної допомоги, стандарт медичної допомоги) щодо ведення пацієнтів з гемофілією);

- за результатами порівняльної клінічної ефективності встановлено, що еміцизумаб порівняно з препаратами шунтуючої дії мав вищу клінічну ефективність щодо кількості пролікованих епізодів кровотеч: ABR 2,9 (еміцизумаб) vs ABR 23,3 (препарати шунтуючої дії “за вимогою”) у дослідженні HAVEN 1. При інтраіндивідуальному порівнянні ABR 3,3 (еміцизумаб) vs ABR 15,7 (профілактика препаратами шунтуючої дії). При непрямому порівнянні даних HAVEN 1 та досліджень FEIBA NF і Pro-FEIBA частота кровотеч у пацієнтів при лікуванні АКК (режим профілактики та режим “за вимогою”) приблизно у 3 - 6 рази більша порівняно з частотою кровотеч у пацієнтів, які отримували препарат еміцизумаб.

- за результатами аналізу порівняльної безпеки найчастішими побічними явищами у дослідженні HAVEN 1 були реакції у місці ін'єкції, усі вони були легкої інтенсивності; було зареєстровано три випадки розвитку тромботичної мікроангіопатії і два випадки появи тромботичних порушень, всі тромботичні події були зворотними; протягом неінтервенційного дослідження найбільш поширеними побічними явищами були артралгія, вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів і гарячка; був зареєстрований один тромбоемболічний випадок;

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу ефективності витрат еміцизумабу порівняно з профілактичним застосуванням АКК, а також епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК показали, що заявлена медична технологія є домінуючою для популяції дорослих пацієнтів, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, оскільки забезпечує додаткові QALY при менших витратах за заявленою ціною пропозицією заявника.

- аналіз впливу на показники бюджету показав, що перехід на закупівлю еміцизумабу призведе до заощаджень у розмірі ██████████ грн та ██████████ грн за 5 років порівняно із профілактичним застосуванням АКК та епізодичним застосуванням (лікуванням “за вимогою”) АКК відповідно; вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (понад 100 млн грн) та

перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] разів, залежно від року прогнозування;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (спадкова недостатність фактора VIII, гемофілія А внесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними Реєстру хворих на спадкові коагулопатії в Україні на сьогоднішній день нараховується 1230 дорослих пацієнтів з діагнозом гемофілія А (включаючи 39 дітей, яким у 2022 році виповниться 18 років), серед них 1180 дорослих пацієнтів (в т.ч. 35 дітей, яким у 2022 році виповнилось 18 років) не мають інгібіторів до фактору VIII. У 50 пацієнтів (в т.ч. 4 дітей, яким у 2022 році виповнилось 18 років) наявні інгібітори до фактору VIII. Однак необхідно зважати на той факт, що реєстр хворих на спадкові коагулопатії знаходиться на етапі наповнення бази даних, деяка інформація у ньому не відображається, що призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров’я);

- орієнтовно потреба в лікарському засобі еміцизумаб відповідно до інформації досьє становить від 53 пацієнтів у 2023 році до 83 пацієнтів у 2027 році. Проте необхідно зважати, що при розрахунку потреби показник смертності був врахований некоректно та наразі відсутні такі дані у Національному Реєстрі хворих на спадкові коагулопатії. Таким чином, прогнозована когорта пацієнтів на 5 років аналізу потенційно може змінитись;

- відсутність генеричних лікарських засобів на ринку України для лікарського засобу еміцизумаб.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано продовжити забезпечення доступу пацієнтів до ефективного та безпечного лікарського засобу еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А з утворенням інгібіторів до фактора VIII, та продовжити закупівлю за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я за напрямком “Забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда” за ціною, що не перевищує заявлену конфіденційну цінову пропозицію ([REDACTED] грн/мг). Враховуючи чутливість результатів фармакоеконічного аналізу до зміни ціни на заявлений лікарський засіб і лікарський засіб порівняння (зокрема, для лікування в режимі “за вимогою”), для реалізації умов продовження забезпечення і переведення пацієнтів на еміцизумаб рекомендовано у разі необхідності розглянути можливість переговорів щодо договорів керованого доступу. Питання щодо забезпечення лікарськими засобами пацієнтів, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII доцільно розглядати комплексно,

*Еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII, 19.09.2023*

з урахуванням того, що антиінгібіторний коагулянтний комплекс включено до переліку лікарських засобів, що закуповуються за договорами керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 09 грудня 2022 р. №1373.

Для клінічної оцінки препарату при його довгостроковому застосуванні пацієнтами з інгібіторною формою гемофілії А рекомендовано проводити збір реальних даних щодо ефективності та безпеки застосування еміцизумабу з подальшим їх аналізом та доцільно актуалізувати розробку галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Гемофілія».

#### **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.