

**ЗАЯВА**  
на проведення державної оцінки медичних технологій на лікарський засіб  
**ЕНТИВІО® (ведолізумаб),**  
порошок для концентрату для розчину для інфузій по 300 мг;  
порошок для концентрату для розчину для інфузій у флаконі,  
по 1 флакону у картонній коробці

**1. Інформація про заявника:**

ТОВ «Такеда Україна» від імені «Такеда Фарма А/С» (Данія) на підставі Довіреності від 23 жовтня 2023 року.

Адреса: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11

Контактна особа заявника: Станіслав Макаров, [stanislav.makarov@takeda.com](mailto:stanislav.makarov@takeda.com), +380504679339

**2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:**

1) торговельна назва лікарського засобу: ЕНТИВІО®

2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: ведолізумаб/  
Vedolizumab (далі – VDZ)

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

*діюча речовина:* ведолізумаб;

1 флакон містить 300 мг ведолізумабу;

*допоміжні речовини:* L-гістидин, L-гістидину моногідрохлорид, L-аргініну гідрохлорид, сахароза, полісорбат 80

4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів): порошок для концентрату для розчину для інфузій по 300 мг у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці

5) відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні: станом на січень 2022 ЛЗ зареєстрований наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.08.2021 № 1819, реєстраційне посвідчення UA/15405/01/01, термін дії реєстраційного посвідчення - необмежений з 27.08.2021

6) фармакологічна дія лікарського засобу: VDZ є селективним кишечним імуносупресивним біологічним препаратом. VDZ являє собою гуманізовані моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з інтегрином  $\alpha 4\beta 7$ , що експресується переважно на лімфоцитах класу Т-хелперів, які мають афінитет до тканин кишечника. Зв'язуючись з  $\alpha 4\beta 7$  цих лімфоцитів, ведолізумаб інгібує їх адгезію до адгезивних молекул адресину слизової оболонки кишечника 1 (MAdCAM-1), проте не інгібує їх адгезію до адгезивних молекул судинних клітин 1 (VCAM-1). MAdCAM-1 експресується переважно на ендотеліальних клітинах кишечника і відіграють принципово важливу роль у міграції Т-лімфоцитів до тканин шлунково-кишкового тракту. VDZ не зв'язується з інтегринами  $\alpha 4\beta 1$  і  $\alpha E\beta 7$  і не інгібує їхню функцію.

Інтегрин  $\alpha 4\beta 7$  експресується у певної підгрупи лімфоцитів пам'яті класу Т-хелперів, які мігрують переважно у тканини шлунково-кишкового тракту (далі - ШКТ) та викликають запалення, характерне для виразкового коліту і хвороби Крона, що є хронічними запальними імунологічно опосередкованими захворюваннями ШКТ. VDZ зменшує запалення ШКТ в пацієнтів з виразковим колітом (далі – ВК). Інгібування взаємодії  $\alpha 4\beta 7$  з MAdCAM-1 під дією VDZ перешкоджає трансміграції у тканини кишечника специфічних лімфоцитів пам'яті класу Т-хелперів через ендотелій судин в дослідженнях на тваринах та обумовлює оборотне 3-кратне збільшення вмісту цих клітин у периферичній крові. Мишачий прекурсор VDZ зменшував запалення ШКТ при коліті у дослідженнях на тваринах з використанням експериментальної моделі ВК.

У здорових добровольців, у пацієнтів з ВК та у пацієнтів з хворобою Крона VDZ не збільшує в периферичній крові вміст нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, В-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, лімфоцитів пам'яті класу Т-хелперів, моноцитів або клітин-кілерів, і при його застосуванні не спостерігалось лейкоцитозу.

VDZ не впливав на імунний нагляд та запалення в центральній нервовій системі (далі - ЦНС) при експериментальному аутоімунному енцефаломієліті у дослідженнях на тваринах, що є експериментальною моделлю розсіяного склерозу. VDZ не впливав на імунну відповідь при антигенній стимуляції дерми та м'язів. І навпаки, VDZ пригнічував імунну відповідь на введення антигенів ШКТ у здорових добровольців.

У клінічних дослідженнях, де VDZ застосовувався в дозах в діапазоні від 2 до 10 мг/кг, у пацієнтів спостерігалось насичення рецепторів  $\alpha 4\beta 7$  на підгрупах циркулюючих лімфоцитів, які беруть участь в імунному нагляді у кишковожолобі, більш ніж на 95 %.

VDZ не впливав на міграцію CD4+ і CD8+ клітин у ЦНС, що підтверджується відсутністю змін співвідношення CD4+/CD8+ у лікворі за результатами порівняння до та після введення VDZ здоровим добровольцям. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень на тваринах, що не виявили жодних ефектів препарату щодо імунного нагляду в ЦНС.

**7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:** селективні імуносупресанти. Код АТХ L04AA33.

**8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява:** Лікування активного перебігу неспецифічного виразкового коліту помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ).

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

- лікування активного перебігу неспецифічного ВК помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (далі - ФНП- $\alpha$ );

- лікування активного перебігу хвороби Крона помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або ФНП- $\alpha$ .

**10) спосіб застосування:** внутрішньовенно інфузійно. Відповідно до даних інструкції для медичного застосування ЕНТИВІО® рекомендована доза 300 мг на 0, 2 та 6 тижнях, після цього – кожні 8 тижнів. Продовження терапії переглянути, якщо протягом 10 тижнів не спостерігається ознак терапевтичного ефекту. Деякі пацієнти, у яких спостерігається зниження відповіді на лікування, можуть отримати користь від 300 мг кожні 4 тижні.

**11) 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:** Виходячи із всеохоплюючого переліку медичних послуг, що наразі покриваються державою та гарантовані Програмою медичних гарантій у 2024 році у розрізі надання первинної медичної допомоги, у амбулаторних та стаціонарних умовах та з огляду на Постанову КМУ від 22.12.2023 № 139 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році» і зважаючи на склад ЛЗ, що включені до Національного переліку основних лікарських засобів, можемо стверджувати, що ВК є пріоритетним захворюванням для України. Оскільки до Національного переліку включено ЛЗ для надання медичної допомоги пацієнтам з ВК (наприклад, сульфосалазин та глюкокортикостероїди – далі ГКС), а пакетами медичних гарантій на різних рівнях надання медичної допомоги гарантоване діагностування цього захворювання (наприклад, безкоштовними для пацієнтів є такі лабораторні дослідження як С-реактивний білок, аналіз калу на патогенну флору, аналіз калу на приховану кров, фекальний кальпротектин чи інструментальне обстеження таке як колоноскопія з біопсією ділянок прямої кишки, сигмоїдоскопія з контрастуванням та подібне), амбулаторне (наприклад, консультування сімейного лікаря, гастроентеролога та ін.) та стаціонарне ведення (навіть,

включаючи оперативне втручання). Далі про алгоритм надання медичної допомоги в Україні пацієнтам з ВК більш детально буде висвітлено у Досьє.

**3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу.**

Основна мета у лікуванні пацієнтів із ВК – досягти ремісії та підтримувати її з довгостроковими цілями запобігання інвалідності, колектомії та колоректальному раку. В розвинених країнах світу, пацієнти з ВК живуть тривалим життям, із відносно високою його якістю.

У світі існує цілий спектр ЛЗ призначених для довготривалого лікування пацієнтів з помірним/ тяжким ВК: ФНП- $\alpha$  (інфліксимаб, адаліумаб, голіумаб), інгібітор інтегрину  $\alpha 4\beta 7$  (ведоліумаб), інгібітор янус-кінази (тофацитиніб), інгібітори інтерлейкіну 12/23 (устекінумаб). В Україні, через обмежений доступ до біологічних препаратів (в Національному переліку основних лікарських засобів немає препаратів біологічної терапії для цього показу, є лише стандартна терапія), у пацієнтів практично немає опцій для лікування у випадку відсутності адекватної відповіді на стандартну терапію або терапію антагоністами фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ).

Застосування ведоліумабу для лікування дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді або непереносимості стандартної терапії рекомендоване Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», Американською гастроентерологічною асоціацією (AGA) та Європейською організацією з питань хвороби Крона та коліту (ECCO).

До розгляду надається пропозиція щодо включення лікарського засобу ЕНТИВІО® до до Національного переліку основних лікарських засобів для забезпечення лікування активного перебігу неспецифічного виразкового коліту помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ).

**Пункти 10—13 Досьє містять інформацію з обмеженим доступом (спеціальну цінову пропозицію та економічні розрахунки), тому дані пункти є конфіденційними.**

Керівник відділу з питань доступу до ринку  
та розвитку бізнесу ТОВ «Такеда Україна»



Станіслав Макаров

2 лютого 2024 року