



**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 за**  
**скороченою процедурою: інгібітор С1-естерази людини**

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

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 26.09.2022.**

*Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини за показанням лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 5 пункту 8 (лист МОЗ України від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22)*

*Інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

*та підпункту 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22).*

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

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

Станом на 08.09.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>  
два реєстраційні посвідчення:

СІНРАЙЗ/CINRYZE, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 500 МО у флаконі, реєстраційне посвідчення UA/17989/01/01 термін дії з 17.03.2020 до 01.04.2023;

виробник Бакстер АГ, Австрія; Санквін Діагностік БіВі, Нідерланди; ДіЕйчЕл Саплай Чейн (Нідерланди) БіВі /Зігфрід Хамельн ГмбХ (, Нідерланди/Німеччина; Санквін Плазма Продакс БіВі , Нідерланди; Шайер Інтернешнл Лайсензін БіВі , Нідерланди.

СІНРАЙЗ, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 500 МО, по 2 флакони з порошком, 2 флакони з розчинником, 2 пристрої для перенесення з фільтром, 2 одноразові шприци об'ємом 10 мл, 2 набори для венепункції і 2 захисних килимка у картонній коробці, реєстраційне посвідчення UA/18748/01/01 термін дії з 11.05.2021 до 11.05.2026;

виробник Бакстер АГ, Австрія; Зігфрід Хамельн ГмбХ, Німеччина.

Заявник - Шайер Сервісез, Бельгія.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

СІНРАЙЗ/CINRYZE

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

C1-inhibitor, plasma derived

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

*діюча речовина:* C1 inhibitor (human); 1 флакон з порошком містить 500 МО інгібітора C1 (людини), що після відновлення відповідає концентрації 100 МО/мл; загальний вміст білка у відновленому розчині становить  $15 \pm 5$  мг/мл; *допоміжні речовини* тринатрію цитрат, дигідрат; натрію хлорид; L-валін; L-аланін; L-треонін; сахароза; 1 флакон з розчинником містить води для ін'єкцій 5 мл.

**5) форма випуску:**

порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

<sup>1</sup> <http://www.drllz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=B06AC01>

*Дорослі.*

*Лікування нападів ангіоневротичного набряку*

- 1000 МО СІНРАЙЗ при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
- Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
- Пацієнтам з гортанними нападами або у разі затримки початку лікування другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.

*Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку*

Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО СІНРАЙЗ кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід систематично переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом СІНРАЙЗ.

*Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури*

1000 МО препарату СІНРАЙЗ протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.

*Діти віком від 12 років:* для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих.

*Діти віком від 2 до 11 років*

Лікування нападів ангіоневротичного набряку	Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури	Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
<p><u>Діти віком від 2 до 11 років, маса тіла яких &gt; 25 кг:</u></p> <p>1000 МО препарату Сінрайз при перших ознаках початку гострого нападу.</p> <p>Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.</p> <p><u>Діти віком від 2 до 11 років, маса тіла яких 10–25 кг:</u></p> <p>500 МО препарату Сінрайз при перших ознаках</p>	<p><u>Діти віком від 2 до 11 років, маса тіла яких &gt; 25 кг:</u></p> <p>1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.</p> <p><u>Діти віком від 2 до 11 років, маса тіла яких 10–25 кг:</u></p> <p>500 МО препарату Сінрайз</p>	<p><u>Діти віком від 6 до 11 років:</u></p> <p>Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 500 МО препарату Сінрайз кожні 3 або 4 дні. Інтервал дозування і дозу можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід систематично переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.</p>

*Інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

початку гострого нападу. Другу дозу 500 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.	протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.	
---	---	--

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

СІНРАЙЗ/CINRYZE, реєстраційне посвідчення UA/17989/01/01 термін дії з 17.03.2020 до 01.04.2023 та UA/18748/01/01 термін дії з 11.05.2021 до 11.05.2026.

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

Лікарські засоби, що застосовуються при спадковому ангіоневротичному набряку. Інгібітор С1, отриманий з плазми. Код АТХ В06А С01.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ (лист від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та лист від 20.06.2022 № 25-01/13739/2-22) вказане показання до медичного застосування: лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком.

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

Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур у дорослих і дітей (віком від 2 років) зі спадковим ангіоневротичним набряком (далі - САН).

Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих та дітей (віком від 6 років) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування.

**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:**

Дефіцит інгібітора С1-естерази (раніше за МКХ-10 це був код D84.1), що викликає спадковий ангіоневротичний набряк, 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.

На час проведення експертизи ЛЗ інгібітор С1-естерази людини включений до Номенклатури лікарських засобів за напрямом “Медикаменти для громадян, хворих на первинні (вроджені) імунодефіцити”, що затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 07 березня 2022 року №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них».

### **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)**

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) (Hereditary angioedema, HAE) - це рідкісне генетичне захворювання, яке характеризується транзиторною судинною реакцією глибоких дермальних/підшкірних тканин або слизових/підслизових тканин із локальним підвищенням проникності кровоносних судин, що призводить до набряку тканин.

САН типів 1 та 2 є рідкісним аутосомно-домінантним захворюванням, яке за оцінками вражає 1 із 50 000 осіб. САН типів 1 та 2 викликається через мутацію в гені SERPING1, який кодує інгібітор С1-естерази системи комплементу (С1-INH). На даний момент відомо понад 700 різних варіантів SERPING1, пов'язаних з САН типів 1 та 2. Приблизно у 20–25 % пацієнтів за виникнення захворювання відповідає мутація SERPING1 *de novo*. Дефіцит (САН тип 1) або дисфункція (САН тип 2) С1-INH призводить до надмірного вироблення брадикініну та активації рецепторів брадикініну В2, що підвищує проникність судин і призводить до нападів ангіоневротичного набряку.

САН типів 1 та 2 слід запідозрити, якщо в анамнезі пацієнта є рецидивуючий набряк шкіри (кінцівок, обличчя та статевих органів), шлунково-кишкові напади (болючі спазми в животі) та/або набряк гортані. Додаткова підозра на САН типів 1 та 2 посилюється, коли пацієнт повідомляє про будь-яке або все з наведеного нижче:

- сімейний анамнез (хоча він може не бути у 25% пацієнтів),
- поява симптомів у дитинство/підлітковий вік,
- періодичні та болісні абдомінальні симптоми,
- поява набряку верхніх дихальних шляхів,
- відсутність реакції на антигістамінні препарати, глюкокортикоїди, омалізумаб або адреналін,
- наявність продромальних ознак або симптомів перед набряками та відсутність пухирів.

За міжнародною класифікацією хвороб ВООЗ МКХ-11<sup>2</sup> спадковий ангіоневротичний набряк (САН) (Hereditary angioedema, HAE) має код 4A00.14.

За інформацією бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORD)<sup>3</sup> САН (HEA) - це рідкісне захворювання, яке однаково часто вражає чоловіків і жінок. Симптоми зазвичай починаються в ранньому дитинстві. Приблизно один із 50 000 до 150 000 осіб у всьому світі страждає від цього захворювання.

За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet) за кодом 91378 САН (Hereditary angioedema)<sup>4</sup> поширеність (Prevalence) може оцінюватися як 1/100 000. При цьому частота САН типу 1 складає 85% всіх випадків САН, частота САН типу 2 відповідно 15% (як серед чоловіків так і серед жінок).

За даними Національного протоколу діагностики та лікування спадкового ангіоневротичного набряку кількість хворих у Франції оцінюється приблизно в 1500 випадків<sup>5</sup>.

В США розрахункова поширеність САН типу I та II становить 1 на 50 000, що свідчить про те, що в Сполучених Штатах Америки є приблизно 6000 хворих<sup>6</sup>.

За даними публікації<sup>7</sup> з посиланням на висновок клінічного експерта (Opinia eksperta - Profesor Krystyny Obtulowicz, kierownika Zakładu Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie) кількість хворих на САН у 2011 році у Польщі оцінювалася у 236 осіб (дітей і дорослих). Однак деякі джерела (приблизні значення, розраховані на основі доступних епідеміологічних джерел) вказують, що у Польщі може проживати навіть 800-4000 людей з цією хворобою, але лише 150 особам було правильно діагностовано САН.

За даними українських фахівців<sup>8</sup> поширеність САН у популяції становить 1:50 000, тобто в Україні кількість таких пацієнтів у перерахунку на 42 млн населення має становити приблизно 840 осіб. Реальна кількість установлених діагнозів САН не перевищує півсотні. Тривала затримка зі встановленням діагнозу супроводжується проблемою неефективного лікування нападів і може спричинити розвиток небезпечних загострень, що зумовлює суттєве зниження якості життя пацієнтів.

<sup>2</sup> <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/795969334>

<sup>3</sup> <https://rare-diseases.org/rare-diseases/hereditary-angioedema/>

<sup>4</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=12136&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=91378&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12136&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=91378&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA)

<sup>5</sup> <https://www.snfmi.org/sites/default/files/uploads/PNDS-IBG.pdf>

<sup>6</sup> [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(20\)30878-3/fulltext#secsectitle0025](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(20)30878-3/fulltext#secsectitle0025)

<sup>7</sup> [https://journals.viamedica.pl/advances\\_in\\_respiratory\\_medicine/article/view/27510/31969](https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/27510/31969)

<sup>8</sup> <https://health-ua.com/article/64072-dagnostika-spadkovogo-angonevrotichnogo-nabryaku--v-ukran-skladnij-shlyah-p>

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком в Україні складає 65 осіб (56 дорослих пацієнтів і 9 дітей).

В Україні Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р<sup>9</sup>, та має на меті зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної 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.

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

З метою аналізу даних щодо рекомендацій до застосування інгібітору С1-естерази людини для лікування та профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей із САН проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію:

**До Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ<sup>10</sup> інгібітор С1-естерази людини не включений.**

### **Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України:**

1. В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>11</sup> **Уніфікований клінічний протокол відсутній, наявні Стандарт медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів» та Клінічна настанова, заснована на доказах «Первинні імунодефіцити», затверджені наказом МОЗ України від 31.12.2021 № 2952<sup>12</sup>, в яких зазначений САН як один з провідних симптомів первинного імунодефіциту (дизрегуляції імунної системи, а саме дефіцит С1-інгібітора естерази). Схема лікування не зазначена.**

<sup>9</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

<sup>10</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

<sup>11</sup> [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

<sup>12</sup> <https://www.dec.gov.ua/mtd/imunodeficyty/>

На дату проведення експертизи відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11 серпня 2022 року № 1447 затверджений Персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Спадковий ангіоневротичний набряк».<sup>13</sup>

**2. Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011<sup>14</sup> - інгібітор С1-естерази людини не включений.**

**Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:**

**1. Керівництво Міжнародної Алергологічної Організації у співпраці із Європейською академією алергології та клінічної імунології щодо ведення спадкової ангіоедеми (World Allergy Organization and European Academy of Allergy and Clinical Immunology WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema) переглянута та адаптована версія 2021<sup>15</sup>.**

***Лікування нападів ангіоневротичного набряку «на вимогу» (on-demand).***

Напади ангіоневротичного набряку верхніх дихальних шляхів можуть призвести до асфіксії. Абдомінальні напади набряку болючі і виснажливі. Периферичні напади ангіоневротичного набряку, такі як набряки рук або ніг, призводять до порушення їх функції.

- ❖ Рекомендовано всі напади лікувати у режимі «на вимогу» (98% згода, рівень доказовості D).
- ❖ Рекомендовано лікувати будь-який напад з ураженням або з потенційним ураженням верхніх дихальних шляхів (100% згода, рівень доказовості C).
- ❖ Рекомендовано лікувати напади якомога раніше (100% згода, рівень доказовості B).
- ❖ Для САН типів 1 та 2 ікатібант, екаллантід і інгібітор С1-естерази людини для в/в застосування є рекомендованими методами вибору лікування «на вимогу» (96% згода, рівень доказовості A).
- ❖ Рекомендовано розглядати інтубацію або хірургічне втручання на дихальних шляхах на ранніх стадіях прогресуючого набряку верхніх дихальних шляхів (100% згода, рівень доказовості D).
- ❖ Всі пацієнти повинні мати при собі ЛЗ «на вимогу» для лікування щонайменше двох нападів (100% згода, рівень доказовості D).

***Короткострокова профілактика нападів ангіоневротичного набряку (short-term prophylaxis, STP)***

<sup>13</sup> <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-11082022--1447-pro-vnesennja-zmin-do-punktu-1--nakazu--ministerstva-ohoroni-zdorov%e2%80%99ja-ukraini-vid-18-serpnja-2020-roku--1908>

<sup>14</sup> <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

<sup>15</sup> <https://www.worldallergyorganizationjournal.org/action/showPdf?pii=S1939-4551%2822%2900003-5>



Мета - мінімізація ризику розвитку ангіоневротичного набряку при ситуаціях, при яких існує підвищений ризик нападу.

- ❖ Рекомендовано короткострокову профілактику перед медичними, хірургічними або стоматологічними процедурами, а також при впливі інших подій, що викликають напад ангіоневротичного набряку (*94% згоди, рівень доказовості C*).
- ❖ Перша лінія короткочасної профілактики - плазмовий інгібітор С1-естерази для внутрішньовенного введення (в/в) (*91% згода, рівень доказовості C*).
- ❖ Запропоновано розглянути можливість профілактики перед контактом із специфічними для пацієнта ситуаціями, що викликають ангіоневротичний набряк (*90% згоди, рівень доказовості D*).

***Рутинна (довгострокова) профілактика (long-term prophylaxis, LTP) нападів ангіоневротичного набряку.***

Мета - досягнення повного контролю над захворюванням та нормалізація життя пацієнтів, який наразі можна досягти лише шляхом тривалого профілактичного лікування, яке також називають довгостроковою профілактикою, тобто рутинним прийомом ЛЗ, які зменшують тягар захворювання шляхом запобігання нападам.

- ❖ Перша лінія довгострокової профілактики - в/в плазмовий інгібітор С1-естерази (*87% згода, рівень доказовості A*).

Схвалені призначення різняться в усьому світі. Дозування слід застосовувати двічі на тиждень залежно від періоду напіврозпаду плазмового інгібітору С1-естерази. Для досягнення оптимальної ефективності може знадобитися коригування дози та/або частоти. Недавні дослідження<sup>16</sup> показують, що підшкірне введення плазмового інгібітору С1-естерази двічі на тиждень у дозі 60 МО/кг маси тіла забезпечило дуже хороші та дозозалежні профілактичні ефекти щодо запобігання виникненню нападів САН. Підшкірний шлях може забезпечити більш зручне введення, а також підтримувати покращену рівноважну концентрацію інгібітору С1-естерази людини у плазмі порівняно із в/в шляхом введення інгібітору С1-естерази людини, що дозволяє краще контролювати симптоми.

- ❖ Перша лінія довгострокової профілактики- ланаделумаб (lanadelumab) (*89% згода, рівень доказовості A*).
- ❖ Перша лінія довгострокової профілактики - беротралстат (berotralstat) (*81% згода, рівень доказовості A*).

Настанова рекомендує будь-який із трьох ЛЗ першої лінії для довгострокового профілактичного лікування пацієнтів з САН типів 1 та 2, тобто

<sup>16</sup><https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1613627>

плазмовий інгібітор С1-естерази, ланаделумаб і беротралстат, на основі результатів рандомізованих контрольованих досліджень.

Альтернативні варіанти для довгострокової профілактики, за відсутності всіх трьох ЛЗ першої лінії, включають «off-label» застосування в/в рекомбінантного інгібітору С1-естерази.

- ❖ Застосовувати андрогени лише в якості препаратів другої лінії при довгострокової профілактиці (89% згода, рівень доказовості С).

Антифібринолітики, такі як транексамова кислота, не рекомендуються для тривалої профілактики. Дані про їхню ефективність значною мірою відсутні, але деякі пацієнти можуть вважати їх корисними. Вони, в основному, використовуються в разі недоступності варіантів профілактичного лікування першої лінії та протипоказань до застосування андрогенів. Профіль безпеки антифібринолітиків хороший. Найчастішим побічним ефектом є розлад шлунково-кишкового тракту. Протипоказання/запобіжні заходи включають наявність тромбофілії або підвищений тромботичний ризик або гострий тромбоз, наприклад, тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії. Використовувані дози транексамової кислоти коливаються від 30 до 50 мг/кг маси тіла на добу, розділених на дві або три дози, до максимальної дози 6 г на добу. Дослідження дозування та порівняння з іншими профілактичними препаратами не проводились.

### ***Ведення САН типів 1 та 2 у дітей.***

Дефект гена (мутація SERPING1) при САН типів 1 та 2 вже присутній при народженні, але симптоми є рідкісними у новонароджених і немовлят. Перші напади можуть виникнути в будь-якому віці, але зазвичай починаються в дитинстві або підлітковому віці. У половини всіх пацієнтів з САН перші напади виникають у віці до 12 років, а у 90% – до 23 років. Серед пацієнтів чоловічої статі з САН у 50% і 90% перші напади виникають у віці до 13 і 25 років відповідно. Більшість нападів проявляються ангіоневротичним набряком шкіри. Напади абдомінальної локалізації часто можуть залишатися нерозпізнаними у дітей. При ангіоневротичному набряку верхніх дихальних шляхів у дітей може швидко настати асфіксія, ймовірно, через малий діаметр дихальних шляхів. Чим раніше з'явилися симптоми, тим важчий подальший перебіг САН типів 1 та 2. Крайова еритема як продромальний ознака частіше зустрічається в педіатричній популяції та зустрічається в 42–58 % випадків.

- ❖ Для САН типів 1 та 2 інгібітор С1-естерази в/в застосування або ікатібант є рекомендованими методами вибору лікування «на вимогу» у дітей до 12 років (94% згода, рівень доказовості А).
- ❖ Як і у дорослих, рекомендовано розглянути короткострокову профілактику перед медичними, хірургічними або стоматологічними процедурами, а

також при впливі інших подій, що викликають напад ангіоневротичного набряку. Перша лінія короткочасної профілактики - в/в плазмовий інгібітор С1-естерази.

- ❖ Перша лінія довгострокової профілактики - в/в плазмовий інгібітор С1-естерази.
- ❖ Якщо плазмовий інгібітор С1-естерази недоступний для довгострокової профілактики, антифібринолітики (тобто транексамова кислота 20–50 мг/кг) є кращими перед андрогенами через їх кращий профіль безпеки; однак багато хто ставить під сумнів ефективність, а дані на підтримку його використання відсутні.

## **2. Міжнародне/Канадське керівництво із спадкової ангіоедеми (The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline)(2019)<sup>17</sup>**

### ***Невідкладна терапія («на вимогу») САН типів 1 та 2***

В/в плазмовий інгібітор С1-естерази є ефективною терапією для лікування нападів «на вимогу» (*рівень доказів - Високий, сила доказів - Сильна*).

Ікатібант є ефективним засобом для лікування нападів «на вимогу» (*Високий, Сильна*).

Екаллантид є ефективним засобом для лікування нападів «на вимогу» (*Високий, Сильна*).

В/в рекомбінантний інгібітор С1-естерази є ефективною терапією для лікування нападів «на вимогу» (*Високий, Сильна*).

Атенуйовані андрогени не слід використовувати для лікування нападів «на вимогу» (*Низький, Сильна*).

Транексамову кислоту не слід застосовувати для лікування нападів «на вимогу» (*Низький, Сильна*).

Заморожену плазму можна використовувати для невідкладного лікування нападів, якщо інші рекомендовані методи лікування недоступні (*Низький, Сильна*).

***Невідкладне лікування та короткочасна профілактика САН у вагітних***  
плазмовий інгібітор С1-естерази є препаратом вибору для лікування нападів ангіоневротичного набряку у вагітних пацієнток з САН типів 1 та 2 (*Консенсус, сильна*).

### ***Невідкладна терапія САН у дітей***

В/в плазмовий інгібітор С1-естерази є ефективною терапією для лікування нападів САН типів 1 та 2 «на вимогу» у педіатричних пацієнтів (*Помірний, Сильна*).

Ікатібант є ефективним засобом для лікування нападів САН типів 1 та 2 «на вимогу» у дітей (*Консенсус, сильна*).

<sup>17</sup> <https://aacijournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13223-019-0376-8.pdf>

*Інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

В/в рекомбінантний інгібітор С1-естерази є ефективною терапією для лікування нападів САН типів 1 та 2 «на вимогу» у педіатричних пацієнтів (*Консенсус, сильна*).

Екаллантид є ефективним засобом для лікування нападів САН типів 1 та 2 «на вимогу» у пацієнтів-підлітків (*Консенсус, сильна*).

#### ***Короткострокова профілактика***

Для короткострокової профілактики у пацієнтів з САН слід застосовувати в/в плазмовий інгібітор С1-естерази (*Консенсус, сильна*).

#### ***Довгострокова профілактика САН типів 1 та 2***

- ❖ плазмовий інгібітор С1-естерази є ефективною терапією для тривалої профілактики у пацієнтів з САН типів 1 та 2 (*Високий, Сильна*).

Ланаделумаб є ефективним засобом для тривалої профілактики у пацієнтів з САН типів 1 та 2 (*Високий, Сильна*).

Підшкірне введення інгібітору С1-естерази або ланаделумаб слід використовувати як терапію першої лінії для тривалої профілактики у пацієнтів із САН типів 1 та 2 (*Консенсус, Сильна*).

Атенуйовані андрогени та антифібринолітики не слід використовувати як терапію першої лінії для тривалої профілактики у пацієнтів з САН типів 1 та 2 (*Консенсус, Сильна*).

Атенуйовані андрогени є ефективною терапією для тривалої профілактики у деяких пацієнтів із САН типів 1 та 2 (*Помірний, Сильна*).

#### ***Довгострокова профілактика у вагітних пацієнток з САН***

Якщо показана довгострокова профілактика під час вагітності, плазмовий інгібітор С1-естерази є терапією вибору (*Консенсус, Сильна*).

Атенуйовані андрогени не слід застосовувати під час вагітності або в період годування груддю (*Консенсус, Сильна*).

#### ***Довгострокова профілактика у педіатричних пацієнтів з САН***

Якщо довгострокова профілактика показана педіатричним пацієнтам, плазмовий інгібітор С1-естерази є препаратом вибору (*Консенсус, Сильна*).

Андрогени не слід використовувати для тривалої профілактики у педіатричних пацієнтів (*Помірний, Сильна*).

**3. Керівництво з ведення спадкової ангіоедеми Медичної Консультативної Ради Асоціації спадкового ангіоневротичного набряку США (US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema)<sup>18</sup>**

#### ***Лікування нападів САН «на вимогу» (on-demand)***

<sup>18</sup> [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(20\)30878-3/fulltext#secsectitle0025](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(20)30878-3/fulltext#secsectitle0025)

Концентрати інгібітору С1-естерази людини, отримані з плазми (плазмовий інгібітор С1-естерази, торговельна назва (ТН) Verinert) і рекомбінантний інгібітор С1-естерази (ТН Ruconest) вводяться в/в.

Анаболічні андрогени та антифібринолітики не відіграють ролі в лікуванні «на вимогу».

### ***ЛЗ для короткострокової профілактики.***

В якості ЛЗ для короткострокової профілактики може бути одноразова доза плазмового інгібітору С1-естерази або курс анаболічного андрогену. Одноразову дозу 20 МО/кг плазмового інгібітору С1-естерази можна ввести за 1–12 годин до стресового фактора. Крім того, прийом анаболічних андрогенів (тобто 400-600 мг/день даназолу) можна розпочати за 5-7 днів до стресового фактора та продовжити протягом 2-5 днів після процедури.

Рекомбінантний інгібітор С1-естерази (50 МО/кг) також успішно використовувався для короткострокової профілактики, хоча даних і досвіду порівняно з препаратами плазмового інгібітору С1-естерази менше.

FFP (заморожена плазма) може використовуватися в тому випадку, якщо не має можливості отримати плазмовий інгібітор С1-естерази і немає достатньо часу для курсу анаболічних андрогенів.

### ***Довгострокова профілактика (LTP)***

*Терапія першої лінії* включає в/в введення плазмового інгібітору С1-естерази (ТН Cinryze), підшкірне введення плазмового інгібітору С1-естерази (ТН Haegarda) або моноклональний інгібітор калікреїну плазми (lanadelumab, Takhzyro).

*Терапія другої лінії* включає анаболічні андрогени (тобто даназол) і антифібринолітики (транексамова кислота або епсилон амінокапронова кислота).

US HAEA MAB (United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board) рекомендує використання будь-якого з ЛЗ першої лінії в разі потреби у проведенні LTP пацієнтам із САН.

**4. Французький Національний протокол діагностики та лікування “Спадковий ангіоневротичний набряк. Діагностика та лікування у дорослих і дітей” “ANGIOEDEME HÉRÉDITAIRE. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE CHEZ L’ADULTE ET CHEZ L’ENFANT”, Франція, 2021<sup>19</sup>**

### ***Медикаментозна терапія***

Плазмовий інгібітор С1-естерази (Ruconest®, Bérinert®, Cinryze®) підвищує циркулюючий рівень С1-INH і відновлює регуляцію вироблення брадикініну (БК).

<sup>19</sup><https://www.snfmi.org/sites/default/files/uploads/PNDS-IBG.pdf>

Атенуйовані андрогени, такі як даназол (Danatrol®), збільшують печінковий синтез С1-INH і прискорюють розпад БК шляхом підвищення рівня амінопептидази Р (APP).

Антифібринолітики, такі як транексамова кислота (Exacyl®, Spotof®), пригнічують активацію плазміну, таким чином обмежуючи петлю підсилення активації FXIIa та споживання С1-INH плазміном.

Ікатібант (Firazyr®) є антагоністом БК В2 рецепторів.

Ланаделумаб (Takhzyro®) пригнічує активність калікреїну.

Ікатібант (Firazyr®) – синтетичний декапептид, селективний конкурентний антагоніст рецептора брадикініну В2. Дозволений для лікування нападів у дорослих і у дітей старше 2 років. Слід уникати застосування ікатібанту: у пацієнтів з гострою ішемічною хворобою серця; під час ішемічного інсульту або в наступні тижні; не рекомендується використовувати після тромболізису (рекомендується концентрат інгібітору С1-естерази).

**Концентрати інгібітору С1-естерази: Bérinert®, Cinryze®.**

Bérinert®, лікарський засіб, отриманий з нанофільтрованої пастеризованої крові людини. Дозволений для застосування у дорослих і дітей будь-якого віку для лікування нападів і короткочасної профілактики перед стоматологічними або хірургічними процедурами. Його середній період напіввиведення становить 36 годин. Безпечний для використання дорослими, вагітними жінками та дітьми.

Незважаючи на те, що Bérinert® не ліцензований для довгострокової профілактики, Bérinert® також використовується за цим показанням у безпечний та ефективний спосіб за порадою експертів CREAK (Centre de référence des Angioedèmes, референтний центр ангіоневротичного набряку).

Cinryze®, отриманий з нанофільтрованої крові людини. Дозволений для застосування для дітей віком від 2 років і дорослих для лікування нападів і короткочасної профілактики перед втручанням, а також дозволений для дітей віком від 6 років і дорослих для довгострокової профілактики нападів. Його середній період напіввиведення становить 56 годин.

**Conestat alfa: Ruconest®**

Це єдиний наявний рекомбінантний С1-інгібітор, основними перевагами якого порівняно з продуктами, отриманими з крові, є зниження потенційних ризиків передачі вірусу, підвищення чистоти готового продукту та перспектива поставок, не обмежених донорською кров'ю. Ruconest® продукується клітинами молочної залози трансгенних кроликів і збирається з їх молока. Ruconest® дозволений у Франції для дорослих і підлітків для лікування нападів у рекомендованій дозі 50 МО/кг для пацієнтів вагою до 84 кг і 4200 МО (2 флакони) якщо вага більше, шляхом повільного в/в введення.

Застосування дітям та вагітним жінкам наразі не рекомендується.

### **Інгібітори калікреїну.**

#### **Lanadelumab: Takhzyro®**

Ланаделумаб є повністю людським моноклональним антитілом IgG1. Пригнічує протеолітичну активність активного калікреїну плазми. Ланаделумаб доступний для профілактики рецидивуючих нападів у пацієнтів віком від 12 років, коли терапія, призначена для планової профілактики, неефективна або недостатньо ефективна, погано переноситься, протипоказана або недоступна.

**Berotrastat BCX 7353 (Orladeyo®):** препарат у розробці. Berotrastat (BCX 7353) - пероральний інгібітор калікреїну у формі капсул для прийому один раз на добу, який зараз розробляється для профілактики нападів у пацієнтів віком від 12 років із спадковим ангіоневротичним набряком.

**5. Настанова фінського медично-наукового товариства Duodecim Medical Publications Ltd ebm00300 Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) та ангіоневротичний набряк, індукований інгібіторами АПФ, 2018р.<sup>20</sup>**

#### ***Лікування нападу***

- Очищений інгібітор С1-естерази людини (Berinert®, Cinryze®), також може використовуватися під час вагітності.

- *Легкий набряк*, зокрема, набряк кінцівок: транексамова кислота 250 мг–1,5 г 2–3 рази на день (максимум 75 мг/кг в день)

- *Важкий набряк*, навколо тканин голови та шиї зокрема, або у випадку сильного абдомінального болю:

- Концентрат інгібітору С1-естерази (Berinert®, Cinryze®) 500–2000 МО на в/в інфузію або рекомбинантний інгібітор С1-естерази (Ruconest®) 50 МО/кг в/в (4200 М), якщо пацієнт важить понад 84 кілограми).

- Ікатібант (Firazyr®) 30 мг підшкірно. Ікатібант є інгібітором брадикінінових рецепторів 2 зі швидким початком дії та кращим ефектом, ніж у транексамової кислоти.

- Якщо інгібітор С1-естерази або ікатібант недоступні, може бути введена свіжозаморожена плазма (2–6 МО з огляду на відповідь).

- Метилпреднізолон (40-80) мг внутрішньовенно, оскільки деякі пацієнти можуть мати атопію.

#### ***Профілактика***

- Якщо у пацієнта повторні, важкі напади з набряком гортані, профілактичне використання препаратів слід розпочати з анаболічних стероїдів (станозолол або даназол). Початкова доза даназолу становить 400 мг на добу, а потім поступово зменшується до 50–200 мг на день, з огляду на відповідь. Даназол не використовується у дітей та вагітних жінок.

<sup>20</sup> <https://guidelines.moz.gov.ua/login?next=%2Fdocuments%2F4633>

- Транексамова кислота (0,5–1г три рази на день) є ще однією альтернативою для профілактики.

- У важких випадках можна використовувати інфузії концентрату інгібітору С1-естерази в дозі 500–1 000 МО один раз або двічі на тиждень.

- Короткострокову профілактику слід проводити перед стоматологічними або іншими хірургічними процедурами. Протягом 2 днів до процедури вводять транексамову кислоту (у дозі, яку зазначено вище) або даназол (200 мг × 3/24 год) протягом 5 днів до процедури. Профілактичне застосування ЛЗ слід продовжувати протягом 2 днів після процедури. Концентрат інгібітору С1-естерази також може бути використаний для профілактики, 500-1500 МО в/в протягом 1 години до процедури.

**6. Настанова Німецької асоціації наукових медичних товариств (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF) «Спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дефіциту інгібіторів С1»<sup>21</sup>.**

**Лікування.** Терапією вибору є застосування концентрату інгібітору С1-естерази або ікатібанту.

Дозування:

Для Cinryze® рекомендована виробником доза 1000 МО, незалежно від ваги, використовується для лікування нападу у дорослих і підлітків.

Berinert® 500 і Berinert® 1500 схвалені для лікування нападів САН типу I і II у дорослих, підлітків і дітей. При лікуванні ангіоневротичного набряку в області голови або шиї доза Berinert® 20 МО/кг маси тіла; у випадку набряку, який не загрожує життю, виправдано зосередитися на індивідуальних потребах пацієнта та, якщо необхідно, менша початкова доза 500 МО або 1000 МО на вибір.

**Ікатібант (Firazyr®)** схвалений для лікування гострих нападів САН у дорослих, підлітків і дітей, вводять підшкірно. Кожен попередньо заповнений шприц об'ємом 3 мл містить 30 мг ікатібанту, дозволену дозу для дорослих. Зазвичай достатньо одного попередньо заповненого шприца ЛЗ Firazyr®. Якщо полегшення недостатнє або симптоми повертаються, другу ін'єкцію можна зробити через шість годин. Якщо симптоми не зменшуються достатньою мірою або якщо симптоми з'являються знову після другої ін'єкції, третю ін'єкцію можна зробити ще через шість годин. Максимальна доза протягом 24 годин становить три підшкірні ін'єкції по 30 мг ікатібанту кожна. У дітей дозування адаптується до ваги.

<sup>21</sup> [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/061-0291\\_S1\\_Hereditaeres-Angiooedem-durch-C1-Inhibitor-Mangel\\_2019-01\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-0291_S1_Hereditaeres-Angiooedem-durch-C1-Inhibitor-Mangel_2019-01_01.pdf)



**Конестат альфа:** в Європі Ruconest® схвалений для використання підлітками та дорослими. Його вводять внутрішньовенно. За даними виробника, пацієнти з масою тіла до 84 кг отримують 50 МО на кг маси тіла, з більшою масою тіла 4200 ОД (дві ампули, кожна розчинена в 14 мл розчинника).

**Свіжозаморожена плазма (fresh frozen plasma, FFP)** також ефективна при гострих нападах САН завдяки вмісту С1-INН. Контрольованих досліджень щодо цього немає, лише серія індивідуальних спостережень ефективності 500 мл FFP. Однак, крім факторів згортання, FFP також містить білки калікреїн-кінінової системи, так що брадикінін може вироблятися ними, що потенційно може призвести до погіршення гострого нападу. Використання FFP при нападах САН слід розглядати, лише якщо немає жодного з перерахованих вище схвалених ЛЗ.

Кортикостероїди, антигістамінні препарати, адреналін або похідні адреналіну неефективні при ангіоневротичному набряку САН.

У Німеччині наразі доступні п'ять ЛЗ для лікування гострих нападів у дорослих: Berinert® (концентрат інгібітору С1-естерази), Cinryze® (концентрат інгібітору С1-естерази), Firazyr® (Icatibant), Ruconest® (рекомбінантний інгібітор С1-естерази) та свіжозаморожена плазма.

**Медикаментозне лікування нападів при вагітності та в період лактації.** Berinert® та Cinryze® добре підходить для терапії всіх нападів під час вагітності та лактації, лікування препаратом Firazyr® під час вагітності не рекомендується.

#### **Медикаментозне лікування нападів у дітей.**

Berinert® схвалений для лікування гострих нападів у дітей. Діти отримують таке ж дозування з урахуванням ваги, що й дорослі.

Cinryze® схвалений для дітей віком від двох років. Дітям від 2 до 11 років і масою тіла від 10 до 25 кг при необхідності призначають 500 МО, при масі тіла більше 25 кг 1000 МО внутрішньовенно.

З 2017 року Firazyr® схвалено для дітей та підлітків (від 2 до 17 років) з адаптацією до ваги для підшкірного введення.

Ruconest® дозволений для дітей старше дванадцяти років і підлітків.

#### **Довготривала медикаментозна профілактика**

**Концентрат інгібітору С1-естерази** можна використовувати не тільки для невідкладної терапії, але і для довгострокової профілактики.

**Атенуйовані** похідні андрогенів використовуються для довгострокової профілактики з 1976 року, тому накопичено достатньо досвіду щодо ефективності та безпеки. Застосовуються даназол і оксандролон. Дозування даназолу: 200 мг або менше на добу.

**Транексамова кислота.** Було показано, що два антифібринолітичні засоби є ефективними при САН, епсилонамінокапронова кислота (ЕАСА) і транексамова кислота. Транексамова кислота використовується для тривалого

лікування САН з 1972 року; вона краще переноситься, ніж ЕАСА. Дозування: починайте з 20-50 мг на кг маси тіла до максимуму 3 г для дорослих. Потім добову дозу слід титрувати до найменшої ефективної дози.

**Прогестини** можуть бути корисними при лікуванні жінок з САН. Немає схвалень або рандомізованих клінічних досліджень з цього приводу, але наявні звіти про успіхи терапії в серії випадків.

#### **Короткострокова профілактика**

За можливості, пацієнти з САН повинні отримувати концентрат інгібітору С1-естерази для короткострокової профілактики за годину до всіх втручань, пов'язаних з механічними впливами на верхні дихальні шляхи та травний тракт – наприклад, стоматологічні операції, видалення зубів, інші операції в ділянці ротоглотки, інтубація. Для Verinert® виробник рекомендує вводити 1000 МО для дорослих і від 15 до 30 МО/кг маси тіла для дітей і підлітків за шість годин до процедури, а для Cinryze® виробник рекомендує 1000 МО за 24 години до втручання.

Таким чином, при аналізі третинних джерел інформації (Міжнародної Алергологічної Організації у співпраці із Європейською академією алергології та клінічної імунології щодо ведення спадкової ангіоедеми (World Allergy Organization and European Academy of Allergy and Clinical Immunology WAO/EAAC); Керівництва з ведення спадкової ангіоедеми Медичної Консультативної Ради Асоціації спадкового ангіоневротичного набряку США (US HAAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema); Настанови фінського медично-наукового товариства Duodecim Medical Publications Ltd; Настанови Німецької асоціації наукових медичних товариств (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF)) встановлено, що:

в/в плазмовий інгібітор С1-естерази, ікатібант, в/в рекомбінантний інгібітор С1-естерази, екаллантід є ефективною терапією для лікування нападів САН типів 1 та 2 «на вимогу»;

крім того, плазмовий інгібітор С1-естерази є препаратом вибору для лікування нападів ангіоневротичного набряку у вагітних пацієнток з САН типів 1 та 2;

в/в плазмовий інгібітор С1-естерази, ікатібант, в/в рекомбінантний інгібітор С1-естерази, екаллантід є ефективною терапією для лікування нападів САН типів 1 та 2 «на вимогу» у педіатричних пацієнтів;

в/в плазмовий інгібітор С1-естерази, ланаделумаб і беротралстат є препаратами першої лінії для довгострокового профілактичного лікування пацієнтів з САН типів 1 та 2;

в/в плазмовий інгібітор С1-естерази є препаратом вибору для короткострокового профілактичного лікування пацієнтів з САН типів 1 та 2.

Уповноважений орган звертає увагу, що у листі-зверненні МОЗ для проведення порівняльної клінічної ефективності та безпеки інгібітору С1-естерази людини в якості лікарських засобів порівняння (компараторів) зазначені ікатібант, конестат альфа, екаллантід.

В той же час необхідно зазначити, що під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноважений орган з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) керується 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). Як зазначено у Настанові, яка згідно п. 4 Порядку, є нормативним документом, що містить рекомендації щодо проведення державної ОМТ з урахуванням випадків, підстав для її проведення та (або) виду заявленої медичної технології тощо, компаратором має бути будь-яка медична технологія - лікарський засіб, медичні вироби, медичні процедури або психологічні втручання, променева терапія, фізіотерапія, хірургічні процедури, поради (наприклад, щодо припинення куріння) та поєднання медичних втручань, що проводяться одночасно або послідовно, а також природний перебіг захворювання (без активного лікування).

Станом на дату підготовки висновку лікарські засоби ікатібант, конестат альфа, екаллантід не зареєстровані в Україні, а отже вони не є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, вони не можуть бути розглянуті в якості медичних технологій порівняння.

Враховуючи рекомендації Настанови, релевантним компаратором для державної ОМТ за скороченою процедурою, яка проводиться для оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки інгібітору С1-естерази людини для лікування і профілактики нападу ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком буде перебіг захворювання без специфічного лікування (тобто плацебо).

Також уповноважений орган звертає увагу, що на дату проведення експертизи в Державному реєстрі лікарських засобів зареєстрований 1 ЛЗ з діючою речовиною інгібітор С1-естерази людини/С1-inhibitor human, МНН С1-inhibitor, plasma derived за ТН Cinryze®. Даний ЛЗ є імунобіологічним ЛЗ, тому пошук клінічної ефективності та безпеки проведений для МНН С1-inhibitor, plasma derived саме за ТН Cinryze®.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки інгібітору С1-естерази людини порівняно із плацебо для лікування нападів і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей із спадковим ангіоневротичним набряком проведений у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Для проведення подальшого пошуку було сформульовано **клінічне питання:** визначення клінічної ефективності та безпеки застосування інгібітору

C1-естерази людини (плазмовий) для лікування та профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком порівняно з плацебо.

**Пошукова стратегія**

**Досліджувана популяція:** діти та дорослі з САН 1 та 2 типу.

**Досліджуваний лікарський засіб:** інгібітор C1-естерази людини (C1-inhibitor, plasma derived, pdC1-INH) для в/в застосування, ТН Cinryze®

**Медична технологія порівняння:** плацебо.

**Основні досліджувані результати:** зменшення проявів ангіоневротичного набряку, час до зменшення/час до повного зникнення набряку, кількість нападів ангіоневротичного набряку протягом кожного періоду профілактичного лікування, середня тяжкість нападів, середня тривалість нападів, побічні реакції (ПР).

**Критерії включення:** систематичні огляди (з/без мета-аналізами), що вивчали ефективність та безпеку застосування інгібітору C1-естерази людини для лікування та профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей з САН; у випадку відсутності систематичних оглядів та мета-аналізів в пошук додати рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження.

**Критерії виключення:** дослідження на тваринах, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку: *Hereditary angioedema, C1-esterase inhibitor, C1-esterase inhibitor human, type I or II hereditary angioedema, C1-INH, treatment, on-demand, prophylaxis, Long-term prophylaxis, LTP.*

Пошук літератури був обмежений англомовними статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

За результатами пошуку згідно визначених критеріїв у базі даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip database було знайдено 205 цитат, 21 публікацію, після вичитки заголовків було відібрано 16 публікацій для подальшого вивчення. Після повнотекстової вичитки 13 публікацій було відхилено через невідповідність клінічному питанню (*Pawel Kawalec et al., 2013*<sup>22</sup>, *Donald Levy et al., 2020*<sup>23</sup>, *Konrad Bork et al., 2020*<sup>24</sup>, *Timothy J. Craig et al., 2009*<sup>25</sup>, *Timothy J. Craig et al., 2011*<sup>26</sup>, *Konrad Bork et al., 2015*<sup>27</sup>, *Konrad Bork et al.,*

<sup>22</sup> [https://journals.viamedica.pl/advances\\_in\\_respiratory\\_medicine/article/view/27510/26064](https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/27510/26064)

<sup>23</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32953229/>

<sup>24</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059692/>

<sup>25</sup> <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2809%2901085-9>

<sup>26</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884533/>

<sup>27</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803207/>

*Інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

2003<sup>28</sup>, Nanda MK, et al., 2014<sup>29</sup>, Forrest A. et al., 2017<sup>30</sup>, William Lumry, 2017<sup>31</sup>, Dipti Pawaskar, 2018<sup>32</sup>, William Lumry, 2019<sup>33</sup>, Timothy Craig, 2019<sup>34</sup>.

Для подальшого аналізу було відібрано 3 публікації: Bruce L.Zuraw et al., 2010<sup>35</sup> (що відповідає PICO) та Emel Aygören-Pürsün et al., 2019<sup>36</sup> та Lumry W.et al., 2013<sup>37</sup> (з метою додаткової інформації).

**Метою** двох рандомізованих, подвійно засліплених, плацебо-контрольованих досліджень (частина А та частина В дослідження CHANGE), які описані у публікації Bruce L.Zuraw et al., 2010, є порівняння нанофільтрованого концентрату інгібітора С1-естерази (Cinryze) з плацебо для лікування гострого нападу та профілактики нападу ангіоневротичного набряку.

Дослідження CHANGE Trial складається з двох окремих рандомізованих досліджень (CHANGE частина А щодо лікування гострого нападу САН та CHANGE частина В щодо профілактики нападу).

#### **CHANGE частина А (лікування гострого нападу)**

Популяція у дослідженні була рандомізована на 2 групи:

група лікування інгібітором С1-естерази (отримували в/в концентрат інгібітору С1-естерази 1000 МО): 35 осіб, середній вік 36,7±17,9 років;

група плацебо (отримували в/в фізіологічний розчин): 33 особи, середній вік 36,2±13,8 років. В обох групах переважно абдомінальна локалізація нападів набряку (68,6% в групі лікування інгібітором С1-естерази та 78,8% в групі плацебо).

Якщо симптоми набряку не зникали або було відсутнє покращення у місці локалізації набряку через 60 хвилин після початкової ін'єкції досліджуваного препарату (інгібітор С1-естерази або плацебо), вводили другу ін'єкцію того самого досліджуваного препарату. Тяжкість симптомів оцінювали кожні 15 хвилин, починаючи з початкової ін'єкції та продовжуючи до тих пір, поки пацієнт не повідомить про однозначне полегшення у місці локалізації набряку, при цьому однозначне полегшення визначалося як три послідовні повідомлення про полегшення (зменшення) симптомів набряку. Якщо протягом 4 годин не було однозначного полегшення, оцінку припиняли та пропонували відкрите застосування інгібітору С1-естерази в якості невідкладної терапії.

**Критерії включення:** вік не менше 6 років, підтверджений діагноз спадкового ангіоневротичного набряку (включаючи низький рівень С4

<sup>28</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12956349/>

<sup>29</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928306/>

<sup>30</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491932/>

<sup>31</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391286/>

<sup>32</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29998524/>

<sup>33</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682573/>

<sup>34</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772477/>

<sup>35</sup> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805538>

<sup>36</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968444/>

<sup>37</sup> [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(12\)01364-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(12)01364-9/fulltext)

(компонент комплементу), нормальний рівень С1q (компонент комплементу) і низький рівень антигенного або функціонального С1-INH або мутацію гену С1-INH, який викликає спадковий ангіоневротичний набряк).

**Первинна кінцева точка** - час від введення досліджуваного ЛЗ до однозначного полегшення симптомів у місці локалізації набряку (тобто перше з трьох послідовних повідомлень про покращення).

**Вторинні кінцеві точки:** відсоток осіб, у яких настало однозначне полегшення протягом 4 годин після лікування, час до повного зникнення нападу (тобто всі симптоми набряку були відсутні), а також вплив лікування на рівень антигену і біохімічну функцію інгібітора С1-естерази і на рівень С4.

Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних реакцій, змін клінічних лабораторних показників, фізикальних результатів і життєво важливих ознак до та після ін'єкції.

#### **Результати.**

Оцінена медіана часу до настання однозначного полегшення становила 2 години в групі лікування інгібітором С1-естерази порівняно з більш ніж 4 годинами в групі плацебо (Hazard Ratio (HR) 2,41; 95% CI; від 1,17 до 4,95;  $p=0,02$ ).

Початок однозначного полегшення стану відбувся протягом 4 годин у 21 із 35 осіб у групі лікування інгібітором С1-естерази та у 14 із 33 осіб у групі плацебо (60% проти 42%,  $p=0,06$ ).

Потреба у введенні другої дози досліджуваного ЛЗ виникла у 23 осіб у групі лікування інгібітором С1-естерази і у 28 осіб у групі плацебо.

Медіана часу до повного зникнення симптомів становила 12,3 години в групі лікування інгібітором С1-естерази і 25,0 годин у групі плацебо ( $p=0,004$ ), незважаючи на те, що усі особи, які не мали істотного покращення до кінця 4-годинного періоду оцінки, отримали відкрито інгібітор С1-естерази.

Як рівень антигену, так і біохімічна функція С1-INH значно підвищились під час лікування в групі інгібітора С1-естерази, але не в групі плацебо ( $p<0,001$ ). Навпаки, рівні С4 не змінювалися суттєво протягом періоду спостереження (тобто перші 4 години) ( $p=0,86$  для порівняння між групами).

**Побічні реакції.** Під час дослідження лікування гострого нападу у 6 із 36 учасників групи інгібітора С1-естерази (17%), і у 7 із 35 осіб групи плацебо (20%), виникли побічні реакції. Лише 3 з цих реакцій було класифіковано як ймовірно пов'язані з досліджуваним ЛЗ (у групі плацебо — тетанія (спазм зап'ястного каналу) в 1 особи та контактний дерматит у 1 особи; у групі інгібітора С1-естерази висип у місці ін'єкції у 1 особи).

**CHANGE частина В (застосування з профілактичною метою** в/в концентрату інгібітора С1-естерази (1000 МО) двічі на тиждень протягом двох 12-тижневих періодів порівняно з плацебо). Дослідження *CHANGE частина В*

було з перехресним дизайном, яке складалося з двох послідовних 12-тижневих періодів лікування, протягом яких учасники отримували профілактичні ін'єкції кожні 3-4 дні. Право на включення мали також особи, що раніше були рандомізовані в групу лікування інгібітором С1-естерази у дослідженні лікування гострих нападів (*CHANGE частина А*), які також мали в анамнезі принаймні два напади на місяць. 11 осіб включені до групи плацебо та 11 до групи інгібітора С1-естерази для першого з двох 12-тижневих періодів, які після завершення цього періоду перейшли на перехресне лікування для другого періоду. Результати для обох періодів були включені в аналіз кінцевої точки. Під час другого періоду група інгібітора С1-естерази з першого періоду отримувала плацебо, а група плацебо - відповідно, отримувала інгібітор С1-естерази. Учасники дослідження повинні були вести щоденник симптомів протягом обох періодів дослідження. Усі учасники, у яких стався гострий напад ангіоневротичного набряку, отримували екстрене відкрите лікування інгібітором С1-естерази. Профілактичні досліджувані ін'єкції були відкладені принаймні на 24 години після відкритого невідкладного лікування гострого нападу.

**Первинна кінцева точка** - кількість нападів ангіоневротичного набряку протягом кожного періоду профілактичного лікування, яку дослідники нормалізували щодо кількості днів, протягом яких учасник брав участь у цьому періоді.

**Вторинні кінцеві точки:** середня тяжкість нападів, середня тривалість нападів, кількість відкритого застосування інгібітора С1-естерази та загальна кількість днів набряку. Крім того, оцінювали зміни рівня антигену і біохімічну функцію інгібітору С1 порівняно з початковим рівнем.

Оцінка безпеки включала: кількість і тяжкість побічних реакцій; зміни клінічних лабораторних показників, показників життєдіяльності та результатів фізикального обстеження, що визначалися кожні 3 місяці під час дослідження.

### **Результати.**

Середня нормалізована частота нападів для всіх 22 учасників протягом двох 12-тижневих перехресних періодів становила 6,26 і 12,73 нападів для групи інгібітора С1-естерази і групи плацебо відповідно. Розрахункова середня різниця в частоті нападів між групою інгібітора С1-естерази і групою плацебо становила 6,47 нападів (95% CI, 4,21–8,73;  $p < 0,001$ ).

Середній бал ( $\pm$ SD) тяжкості нападів (за 3-бальною шкалою, де 1 означає легкий, 2 помірний і 3 важкий) був значно нижчим в групі інгібітора С1-естерази, ніж в групі плацебо ( $1,3 \pm 0,85$  проти  $1,9 \pm 0,36$ ,  $p < 0,001$ ). Подібним чином загальна тривалість нападів була значно коротшою при застосуванні інгібітору С1-естерази, ніж при застосуванні плацебо ( $2,1 \pm 1,13$  проти  $3,4 \pm 1,39$  днів,  $p = 0,002$ ). За повідомленням авторів, загалом 11 учасників групи інгібітора С1-естерази, потребували відкритого застосування інгібітора С1-естерази (в якості

невідкладної терапії) порівняно з 22 учасниками групи плацебо. Застосування з профілактичною метою інгібітора С1-естерази було пов'язане з меншою кількістю відкритих ін'єкцій ( $4,7 \pm 8,66$  проти  $15,4 \pm 8,41$ ,  $p < 0,001$ ) і меншою кількістю днів набряку ( $10,1 \pm 10,73$  проти  $29,6 \pm 16,9$ ,  $p < 0,001$ ).

**Побічні реакції.** 21 з 24 учасників (88%) мали одну або більше побічних реакцій. Три побічні реакції (свербіж і висипання, запаморочення та лихоманка) були класифіковані як ймовірно пов'язані з досліджуваним ЛЗ.

**Продовження відкритого лікування.** Після завершення двох досліджень (*CHANGE частина А та CHANGE частина В*) 88 учасників взяли участь у відкритому розширеному дослідженні лікування гострих нападів. У середньому за 11 місяців 82 із залучених учасників отримували відкрите лікування інгібітором С1-естерази для загальної кількості 447 окремих нападів, причому кількість нападів на учасника коливається від 1 до 57 (медіана, 3). Середній час відповіді при цих 447 нападах становив 30 хвилин, незалежно від того, чи учасник отримував відкрите лікування інгібітором С1-естерази менше ніж 4 рази, від 4 до 9 разів або 10 разів або більше. Оцінка за методом Каплана-Майєра частки нападів, які відреагували на лікування протягом 4 годин, становила 93%.

Рандомізовані клінічні дослідження, що описані у публікації *Bruce L. Zuraw, 2010*, вивчали чітко визначені клінічні питання, клінічні результати чітко визначені. Результати представлені із зазначенням  $p$ -value та розрахованих довірчих інтервалів. Інформація щодо конфлікту інтересів авторів дослідження представлена. З урахуванням клінічних міркувань, оцінки використаних методів, публікація *Bruce L. Zuraw, 2010* відповідає більшості критеріям оцінки SIGN 50, дані клінічні дослідження прийнятної методологічної якості, є чіткі докази зв'язку між втручанням та результатом, отримані результати можна застосовувати безпосередньо до цільової групи пацієнтів. В цих дослідженнях було показано, що застосування концентрату інгібітору С1-естерази (CINRYZE®), що вводиться в/в в дозі 1000 ОД, є ефективним і безпечним засобом лікування гострих нападів набряку у пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком із скороченням тривалості нападів у порівнянні з плацебо, а також засобом довготривалої профілактики нападів набряку САН, що призводить до значного зменшення як тяжкості, так і тривалості нападів набряку у пацієнтів із САН, зменшення потреби у невідкладній терапії та загальної тривалості днів з набряками.

Уповноважений орган звертає увагу, що відповідно п.4.2.1 Настанови, у випадку застосування лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, необхідно врахувати весь спектр клінічних досліджень, тобто всі наявні доказові дані, включаючи рандомізовані клінічні дослідження (які закінчились та які тривають), дослідження без порівняння (англ. single arm study), спостережні дослідження та будь-які якісні доказові дані, пов'язані з досвідом



пацієнтів, та клінічних експертів, які використовували оцінювану технологію або знайомі з відповідним захворюванням.

З урахуванням рекомендацій Настанови, приймаючи до уваги орфанний статус захворювання САН, в якості додаткових даних розглянуте дослідження *Aygören-Pürsün et al., 2019*.

**Мета** багатоцентрового, рандомізованого, засліпленого, перехресного дослідження (NCT02052141) з діапазоном доз, що описано у публікації *Emel Aygören-Pürsün et al., 2019*<sup>38</sup>, оцінка безпеки та ефективності в/в застосування інгібітору С1-естерази людини (CINRYZE®) для профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дітей від 6 до 11 років зі спадковим ангіоневротичним набряком.

**Критерії включення:** вік  $\geq 6$  до  $< 12$  років, діагноз САН 1 або 2 типу, напади ангіоневротичного набряку в анамнезі.

Після скринінгу відбувся 12-тижневий базовий період спостереження, після якого пацієнти були рандомізовані на отримання 500 або 1000 МО інгібітору С1-естерази в/в кожні 3–4 дні протягом 12 тижнів до переходу до альтернативної дози протягом 12 наступних тижнів без періоду “вимивання” між дозами. Лише пацієнти та батьки/опікуни не мали інформації (були засліплені) про послідовність лікування та дозу. Напади класифікували як легкі, помірні або важкі (ступінь тяжкості 1, 2 або 3). Побічні реакції реєструвалися протягом усього дослідження. Аналіз ефективності включав пацієнтів із групи безпеки з  $\geq 1$  первинною оцінкою ефективності після вихідного рівня.

**Первинна кінцева точка:** нормалізована кількість нападів за місяць (*normalized number of attacks, NNA*) протягом 12-тижневого періоду лікування.

**Вторинні кінцеві точки:** кумулятивна тяжкість нападу (сума максимальних балів тяжкості симптомів, зареєстрованих для кожного нападу), кумулятивна добова тяжкість (сума балів тяжкості, зареєстрованих для кожного дня симптомів) і кількість нападів, які потребували невідкладне лікування.

Первинні та вторинні кінцеві точки були нормалізовані щодо кількості днів, протягом яких пацієнт брав участь у певному періоді, виражених як частота протягом місяця.

Дози інгібітора С1-естерази порівнювали за допомогою 2-стороннього парного t-тесту, проведеного при  $\alpha = 0,1$ . Був проведений ретроспективний аналіз частки пацієнтів зі зниженням NNA на  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$  і  $\geq 90\%$  порівняно з вихідним рівнем.

Також оцінювали якість життя, пов'язану із здоров'ям (*health-related quality of life, HRQoL*) за допомогою 5-вимірної описової системи EuroQoL для молоді (EQ-5D-Y). Пацієнти/опікуни використовували електронні щоденники

<sup>38</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968444/>

дослідження для запису інформації про напади ангіоневротичного набряку та заповнення анкет EQ-5D-Y.

Було включено 12 пацієнтів. Всі мали діагноз САН 1 типу. Більшість пацієнтів отримували невідкладне лікування нападу ангіоневротичного набряку “на вимогу” протягом 3 місяців перед скринінгом. Жоден пацієнт не отримував довготривалу профілактику САН за 3 місяці до скринінгу або періоду спостереження.

П’ять пацієнтів були включені до групи послідовності лікування 500/1000 МО інгібітору С1-естерази, сім пацієнтів до послідовності 1000/500 МО. Пацієнти мали середнє значення (SD) NNA 3,72 (3,15) під час періоду спостереження.

**Результати.** Більше зниження показника NNA (normalized number of attacks) при отриманні дозування 1000 МО проти дози 500 МО інгібітору С1-естерази порівняно з вихідним рівнем.

Середній % зниження NNA від вихідного рівня становив 76,2% при отриманні 500 МО інгібітора С1-естерази і 87,4% при отриманні 1000 МО. Зниження NNA було значно більшим ( $p = 0,035$ ; 90% CI, від -0,706 до -0,102) при отриманні дози 1000 МО проти дози 500 МО інгібітора С1-естерази (середня (SD) різниця в межах пацієнта, -0,4).

Зменшення NNA на  $\geq 70\%$  від вихідного рівня було досягнуто у 58,3% пацієнтів при отриманні дози 500 МО інгібітора С1-естерази та у 91,7% пацієнтів із отриманням дози 1000 МО.

П’ять із 12 пацієнтів (42%) не мали нападів протягом  $\geq 1$  періоду лікування будь-якою дозою.

Середня (SD) нормалізована кількість днів без нападів становила 28,2 (2,7) при 500 МО інгібітора С1-естерази і 29,3 (1,7) при 1000 МО.

Тяжкість нападу та кількість гострих нападів, які лікувалися невідкладними препаратами, були зменшені. Нормалізована за місяць кумулятивна тяжкість нападу, кумулятивна добова тяжкість і кількість вилікуваних гострих нападів були зменшені порівняно з періодом спостереження. Середня (SD) зміна від періоду спостереження щодо кумулятивної тяжкості нападу становила -5,2 (5,4) (90% CI, від -8,0 до -2,4) при 500 МО інгібітора С1-естерази і -5,8 (5,5) (90% CI, від -8,7 до -3,0) при дозі 1000 МО.

За повідомленням авторів, за допомогою двостороннього парного t-тесту при  $\alpha = 0,1$  була виявлена значуща різниця між будь-якою дозою для кількості нападів ангіоневротичного набряку ( $p = 0,03$ ), сукупної тяжкості нападу ( $p = 0,05$ ), сукупної добової тяжкості ( $p = 0,04$ ), і кількість пролікованих гострих нападів ( $p = 0,07$ ).

Безпека. Обидві дози інгібітора С1-естерази були безпечними та добре переносилися. Протягом 24 годин після прийому досліджуваного ЛЗ найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були втома та/або дратівливість. Один напад САН в 1 особи дослідник вважав пов'язаним із інгібітором С1-естерази (1000 МО), а у 2 осіб в основному легкі побічні реакції, втома (18 подій) і дратівливість (14 подій) вважалися пов'язаними з обома дозами інгібітору С1-естерази. Одинадцять важких проривних нападів САН виникли у п'яти осіб (6 під час лікування 500 МО інгібітору С1-естерази, 3 після отримання дози 1000 МО і 2 під час подальшого спостереження). Крім того, в 1 особи стався випадок сильного карієсу зубів, пов'язаний з лікуванням. Серйозних побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням або припинення лікування не було.

Показник HRQoL покращився, особливо при дозуванні 1000 МО інгібітора С1-естерази. Більшість осіб не відчували жодних проблем за будь-яким виміром опитувальника EQ-5D-Y.

За повідомленням авторів, застосування інгібітора С1-естерази для профілактики нападів САН безпечно та добре переноситься дітьми віком 6–11 років, які зазнавали повторних нападів ангіоневротичного набряку. Крім того, результати *post-hoc* аналізу вказують на суттєве покращення якості життя пацієнтів із САН.

Уповноважений орган також в якості джерела додаткових даних розглянув публікацію *Lumry W. et al., 2013*.

**Мета** дослідження (*post hoc* аналіз), що описане у публікації *Lumry W. et al., 2013*<sup>39</sup>, оцінка застосування нанофільтрованого інгібітору С1-естерази, (CINRYZE) для невідкладного лікування та профілактики нападів спадкового ангіоневротичного набряку в підгрупі дітей і підлітків, які брали участь у 2 плацебо-контрольованих дослідженнях (описані в публікації *Bruce L. Zuraw et al., 2010*) і 2 відкритих розширеннях цих досліджень (описані у публікаціях *Riedl M.A. et al., 2012*<sup>40</sup> та *Bruce L. Zuraw et al., 2012*<sup>41</sup>).

За повідомленням авторів, у проспективних ключових рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях (*Bruce L. Zuraw et al., 2010*) і відкритих розширених дослідженнях (*Riedl M.A. et al., 2012* та *Bruce L. Zuraw et al., 2012*) щодо дослідження застосування інгібітору С1-естерази у пацієнтів з САН популяція складається з дітей, підлітків і дорослих.

У цьому *post hoc* аналізі (*Lumry W. et al., 2013*) були зібрані та описані дані щодо підгрупи дітей (віком <18 років), які брали участь у зазначених вище дослідженнях, автори звертають увагу на те, що всі підсумкові дані мають описовий характер.

<sup>39</sup> [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(12\)01364-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(12)01364-9/fulltext)

<sup>40</sup> [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(11\)00859-3/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(11)00859-3/fulltext)

<sup>41</sup> [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(12\)00381-6/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(12)00381-6/fulltext)

**Результати.** 46 дітей і підлітків віком від 2 до 17 років отримали загалом 2237 інфузій інгібітору С1-естерази у 4 дослідженнях, включаючи 49 інфузій 3 пацієнтам віком 2-5 років, 1056 інфузій 17 пацієнтам віком 6-11 років та 1132 інфузії 26 пацієнтам віком 12-17 років.

#### **Лікування гострого нападу**

За даними плацебо-контрольованого дослідження *Bruce L.Zuraw et al., 2010*, 12 дітей (5 віком 6-11 років і 7 віком 12-17 років) отримували лікування (7 в групі інгібітора С1-естерази і 5 в групі плацебо). Ще 3 дітей отримували відкрите лікування інгібітором С1-естерази для лікування ангіоневротичного набряку гортані та/або перед екстремими хірургічними процедурами.

За винятком 1 нападу в кожній групі лікування з помірним набряком обличчя, визначальним місцем симптому для всіх нападів був шлунково-кишковий біль. Однозначне полегшення визначального симптому почалося протягом 4 годин після початкового лікування у 5 із 7 пацієнтів, які отримували інгібітор С1-естерази, порівняно з 2 із 5 пацієнтів, які отримували плацебо.

Для тих пацієнтів, які досягли однозначного полегшення, середній час до початку однозначного полегшення становив 0,5 години (діапазон 0,25-2,25 години) в групі інгібітора С1-естерази порівняно з 2 годинами (0,5-3,5 годин) в групі плацебо.

Середній вік пацієнтів, які отримували інгібітор С1-естерази, становив 11 років (діапазон 6-16 років), а середня вага становила 56,7 кг (діапазон 24,5-85,3 кг).

За даними відкритого розширеного дослідження *Riedl M.A. et al., 2012*, 22 особи, включені до аналізу ефективності, зазнали загалом 121 нападу набряків, найчастіше спостерігалися набряки шлунково-кишкової локалізації (53%) та набряки обличчя (23%). 88 нападів лікували 1 дозою інгібітора С1-естерази, а 33 напади лікували 2 дозами. Однозначне полегшення почалося протягом 1 години після отримання початкової дози інгібітора С1-естерази у 79% нападів і протягом 4 годин після початкової дози у 89% нападів.

У більшості набряків ларингеальної локалізації (67%; 6 з 9) однозначно полегшення почалося протягом 1 години після початкової дози, і жодна дитина не потребувала інтубації чи госпіталізації через ларингеальний напад. Швидкість відповіді протягом 4 годин і час до початку полегшення залишалися незмінними незалежно від кількості або місця локалізації нападу.

Загалом для оцінки ефективності було проаналізовано 117 нападів, з них 113 нападів (97%) мали клінічне полегшення протягом 4 годин після отримання першої дози інгібітора С1-естерази.

Аналіз 117 нападів з оцінкою симптомів після лікування показав, що лише 4 напади (2 шлунково-кишкові та 2 особи) не досягли клінічного полегшення протягом 4 годин.

**Безпека.** У базовому дослідженні лікування гострого нападу побічних реакцій не було зареєстровано. Під час відкритого продовження лікування 9 із 24 пацієнтів (38%) повідомили про побічні реакції. За винятком стрептококового фарингіту (2 пацієнти), усі інші побічні реакції (тобто біль у верхній частині живота, акне, запор, кашель, екзема, перелом руки, фаринголарингеальний біль, висип, закладеність пазух, синусит, інфекція верхніх дихальних шляхів, бактеріальний вагініт та вульвовагінальна мікотична інфекція) повідомили по 1 пацієнту. Автори дослідження не вважали жодну побічну реакцію під час відкритого продовження лікування, пов'язаною із застосуванням інгібітору С1-естерази.

#### **Довгострокова (рутинна профілактика)**

За даними плацебо-контрольованого дослідження *Bruce L.Zuraw et al., 2010*, 4 дітей (віком 9-17 років) взяли участь у базовому дослідженні щодо профілактичного застосування інгібітора С1-естерази та завершили його. Діти мали майже 2-кратне зменшення кількості нападів САН під час отримання з профілактичною метою інгібітора С1-естерази порівняно з періодом часу, протягом якого вони отримували плацебо (середня кількість нападів, 7,0 проти 13,0 протягом 12 тижнів). Середня оцінка тяжкості під час кожного періоду кросоверу становила 1,6. Середня тривалість нападів становила 2,3 дня під час терапії інгібітором С1-естерази і 2,6 дня під час терапії плацебо. У середньому 6,8 доз інгібітора С1-естерази були потрібні для лікування гострих нападів, виниклих під час довгострокової профілактики інгібітором С1-естерази порівняно з 15,0 відкритими дозами під час отримання плацебо. Середня тривалість набряку в 2 групах становила 9,0 днів і 20,8 днів відповідно

Під час відкритого розширеного дослідження *Bruce L.Zuraw et al., 2012*, 23 дитини отримали відкрите застосування інгібітора С1-естерази з метою довгострокової профілактики. Результати по вікових підгрупах щодо впливу застосування з метою рутинної профілактики інгібітору С1-естерази зазначені у таблиці 1.

Таблиця 1. Підсумок впливу інгібітора С1-естерази на частоту нападів САН під час відкритого профілактичного дослідження

	Вікові групи		
	2-5 років	6-11 років	12-17 років
Кількість пацієнтів отримало інгібітор С1-естерази	2	9	12

Тривалість періоду отримання доз(дні), медіана (діапазон)	155 (22-288)	301 (64-923)	273 (97-760)
Загальна кількість профілактичних інфузій	46	732	760
Профілактичні інфузії на пацієнта, медіана (діапазон)	23,0 (4-42)	41,0 (10-258)	68,0 (15-121)
Кількість нападів на місяць на одного хворого Середнє (SD)	0,69 (0,977)	0,35 (0,453)	0,71 (0,897)
Медіана (діапазон)	0,69 (0-1,38)	0,16 (0-1,33)	0,47 (0-3,36)

Загалом, середня частота нападів протягом місяця, про яку повідомляли пацієнти, до включення у дослідження становила 3,0 (діапазон 0,5-28,0) і знизилася до 0,39 (діапазон 0-3,36) під час профілактичного застосування інгібітора С1-естерази. Більшість пацієнтів (87%; 20 з 23) переживали не більше 1 нападу на місяць, а 22% (5 з 23) повідомили про відсутність нападів протягом періоду дослідження.

Рівні С1-INH і С4 вимірювали кожні 12 тижнів під час відкритого профілактичного дослідження. Протягом цих моментів часу середнє підвищення антигену С1-INH від отримання лікування до 1 години після лікування коливався від 6,7 до 10,1 мг/дл. Середній відсоток збільшення функціонального С1-NH коливався від 27,0% до 45,9%. Значення С4 через 1 годину після лікування істотно не змінилися порівняно зі значеннями перед лікуванням (середня зміна від -1,5 до 0,3 мг/дл).

Безпека. У одного пацієнта в основному профілактичному дослідженні виникла гарячка, яку вважали ймовірно пов'язаною з досліджуваним ЛЗ. У відкритому продовженні профілактичного курсу 17 із 23 пацієнтів (74%) повідомили про побічні реакції. Два пацієнти повідомили про 3 побічні реакції, які вважалися пов'язаними із застосуванням інгібітора С1-естерази; у 1 пацієнта були головний біль і нудота, у іншого – еритема в місці інфузії. Усі 3 ці події були легкого ступеня тяжкості.

За повідомленням *Lumry W.et al., 2013*, застосування інгібітора С1-естерази для лікування нападів та профілактичне застосування (як передпроцедурне, так і рутинне) у дітей з САН добре переносилися, забезпечували полегшення симптомів нападів спадкового ангіоневротичного набряку та знижували частоту нападів.

Слід зазначити, що автори звертають увагу на деякі обмеження цього дослідження при інтерпретації результатів. Насамперед, *post hoc* аналіз не може замінити добре розроблене, проспективне, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження у дітей з САН. Однак, враховуючи поточну доступність схвалених методів лікування та загальну рідкість захворювання, вплив плацебо на велику кількість дітей був б неетичним. Крім того, дослідження терапії рідкісних захворювань у дітей з контрольованою вагою та залежною від дози, особливо у дітей віком до 10 років, є матеріально неможливими через велику кількість пацієнтів, необхідних для достатньої потужності таких досліджень. Тому, за відсутності добре контрольованих педіатричних досліджень автори мали на меті узагальнення результатів педіатричних підгруп із більших досліджень, які були частиною загального дослідження застосування інгібітора С1-естерази.

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

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

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

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом відповідно до методології був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичну технологію з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі САН.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до листів

*Інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22).

Відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності та безпеки, уповноваженим органом було встановлено, що ЛЗ інгібітор С1-естерази людини є єдиним специфічним ЛЗ для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі САН, що доступний для пацієнтів України.

Вхідні дані для розрахунків представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування інгібітора С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі САН на одного пацієнта

<b>Заявлений ЛЗ - інгібітор С1-естерази людини</b>			
Форма випуску та дозування	порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 500 МО у флаконах; порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 500 МО, по 2 флакони з порошком, 2 флакони з розчинником, 2 пристрої для перенесення з фільтром, 2 одноразові шприци об'ємом 10 мл, 2 набори для венепункції і 2 захисних килимка у картонній коробці		
Ціна за 1 флакон, грн*	10 500,00 <sup>42</sup>		
	<b>Дорослі та діти віком від 12 років</b>	<b>Діти віком від 2 до 11 років з масою тіла</b>	
		<b>&gt; 25 кг</b>	<b>10-25 кг</b>
<b>Лікування нападів ангіоневротичного набряку</b>			
Спосіб застосування ЛЗ	1 000 МО. Якщо пацієнт не відреагував адекватно - вводиться друга доза 1 000 МО	500 МО. Якщо пацієнт не відреагував адекватно - вводиться друга доза 500 МО	
Кількість флаконів на 1 введення	2	1	

<sup>42</sup> ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Інгібітор С1-естерази людини 1 МО)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 19.11.21 №09/389-11/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-04-008402-b>



*Інгібітор СІ-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

Витрати на 1 введення, грн	21 000,00	10 500,00
Витрати на лікування 1 нападу, якщо пацієнт відреагував адекватно, грн	21 000,00	10 500,00
Витрати на лікування 1 нападу, якщо пацієнт не відреагував адекватно, грн	42 000,00	21 000,00
<b><i>Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури</i></b>		
Спосіб застосування ЛЗ	1 000 МО протягом 24 годин перед процедурою	500 МО протягом 24 годин перед процедурою
Кількість флаконів на 1 введення	2	1
Витрати на 1 введення, грн	21 000,00	10 500,00
	<b>Дорослі та діти віком від 12 років</b>	<b>Діти віком від 6 до 11 років</b>
<b><i>Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку</i></b>		
Спосіб застосування ЛЗ	1 000 МО кожні 3 або 4 дні з можливістю коригування інтервалу дозування	500 МО кожні 3 або 4 дні з можливістю коригування інтервалу дозування і дози
Кількість флаконів на 1 введення	2	1
Витрати на 1 введення, грн	21 000,00	10 500,00
Кратність застосування в рік з інтервалом введення 3 дні	122	
Витрати на пацієнта на 1 рік з інтервалом введення 3 дні, грн	2 562 000,00	1 281 000,00
Кратність застосування в рік з інтервалом введення 4 дні	92	

*Інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

Витрати на пацієнта на 1 рік з інтервалом введення 4 дні, грн	1 932 000,00	966 000,00
---	--------------	------------

*\*Відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 для проведення розрахунків було використано останню доступну ціну лікарського засобу за результатами торгів, проведених ДП “Медичні закупівлі України”, що доступна в електронній системі публічних закупівель.*

Отже, витрати на лікування нападу ангіоневротичного набряку ЛЗ інгібітор С1-естерази людини одного пацієнта віком від 12 років та від 2 до 11 років з масою тіла > 25 кг за адекватної реакції на лікування становлять 21 000,00 грн, за відсутності адекватної реакції - 42 000,00 грн; витрати на одного пацієнта віком від 2 до 11 років з масою тіла 10-25 кг за адекватної реакції на лікування становлять 10 500,00 грн, за відсутності адекватної реакції - 21 000,00 грн. Витрати на проведення профілактики нападу ангіоневротичного набряку перед проведенням медичної, стоматологічної або хірургічної процедури ЛЗ інгібітор С1-естерази людини на одного пацієнта віком від 12 років та від 2 до 11 років з масою тіла > 25 кг становлять 21 000,00 грн, на одного пацієнта віком від 2 до 11 років з масою тіла 10-25 кг - 10 500,00 грн. Витрати на одне введення ЛЗ інгібітор С1-естерази людини для проведення рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку на одного пацієнта віком від 12 років становлять 21 000,00 грн, на одну дитину віком 6-11 років - 10 500,00 грн; відповідно, річні витрати на одного пацієнта віком від 12 років з інтервалом введення 3 дні становлять 2 562 000,00 грн, з інтервалом введення 4 дні - 1 932 000,00 грн, на одного пацієнта віком від 6 до 11 років - 1 281 000,00 грн та 966 000,00 грн відповідно.

Згідно з додатковими матеріалами, наданими у листі МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, кількість пацієнтів зі САН у 2022 році, що потребують лікування, становить 65 осіб (56 дорослих і 9 дітей), 26 з яких використовують ЛЗ інгібітор С1-естерази людини кожні 2-4 дні, що відповідає режиму рутинної профілактики, інші пацієнти використовують ЛЗ для лікування нападів ангіоневротичного набряку та/або профілактики нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур.

У зв'язку із неможливістю використання ЛЗ ікатібант, конестат альфа, екаллантід як медичних технологій порівняння, а також відсутності доступних пацієнтам України інших специфічних ЛЗ для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку, уповноважений орган зазначає про відсутність “нового сценарію”. Тому уповноваженим органом було проведено розрахунок впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів ЛЗ інгібітор С1-естерази людини (“діючий сценарій”) (таблиця 3). Розрахунки проведено за індивідуалізованим підходом (відповідно

*Інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

до наданих у додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 даних для кожного пацієнта щодо кількості МО ЛЗ на рік застосування).

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні ЛЗ інгібітор С1-естерази людини: діючий сценарій

	1 рік
<b>Кількість пацієнтів</b>	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22)	65
• дорослі	56
• діти	9
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>	
Витрати на інгібітор С1-естерази людини та вплив на бюджет	83 013 000,00
• Лікування нападів ангіоневротичного набряку та/або профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур	23 793 000,00
- дорослі (31 пацієнт)	20 937 000,00
- діти (8 пацієнтів)	2 856 000,00
• Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку	59 220 000,00
- дорослі (25 пацієнтів)	58 128 000,00
- діти (1 пацієнт)	1 092 000,00

Отже, витрати на закупівлю ЛЗ інгібітор С1-естерази людини для когорт пацієнтів (56 дорослих і 9 дітей) для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі САН за індивідуалізованим підходом до розрахунків становлять 83 013 000,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет інгібітора С1-естерази людини було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на

бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі інгібітора С1-естерази людини, вплив на бюджет на 1 рік буде середнім (знаходитиметься в діапазоні 38 млн грн - 100 млн грн) та меншим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.08.2022. Встановлено, що ціна флакону ЛЗ інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”) у Румунії становить 2 854,93 румунських лей<sup>43</sup>, що за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022<sup>44</sup> еквівалентно 21 601,26 грн. ЛЗ інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”) не було знайдено у реєстрах цін ЛЗ станом на 01.08.2022 Албанії<sup>45</sup>, Білорусі<sup>46</sup>, Болгарії<sup>47</sup>, Боснії і Герцеговини<sup>48</sup>, Греції<sup>49</sup>, Естонії<sup>50</sup>, Латвійської Республіки<sup>51</sup>, Литви<sup>52</sup>, Молдови<sup>53</sup>, Північної Македонії<sup>54</sup>, Республіки Польща<sup>55</sup>, Сербії<sup>56</sup>, Словацької Республіки<sup>57</sup>, Словенії<sup>58</sup>, Угорщини<sup>59</sup>, Хорватії<sup>60</sup>, Чеської Республіки<sup>61</sup>, Чорногорії<sup>62</sup>.

Отже, ціна на ЛЗ інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”) за результатами торгів, проведених ДП “Медичні закупівлі України” на рівні 10 500,00 грн за 1 флакон, є нижчою за ціну ЛЗ у Румунії у гривневому еквіваленті.

Також відповідно до листа МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 щодо доцільності укладання договорів керованого доступу уповноваженим органом було додатково проаналізовано рекомендації організацій з ОМТ інших країн щодо ЛЗ інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”) (таблиця 4).

<sup>43</sup> <https://cnas.ro/lista-medicamente/>

<sup>44</sup> <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

<sup>45</sup> <https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

<sup>46</sup> [https://www.rceth.by/Refbank/reestr\\_drureregprice/results](https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drureregprice/results)

<sup>47</sup> <https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

<sup>48</sup> <http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

<sup>49</sup> <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihsh-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhsh-xrhshs-menswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

<sup>50</sup> <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

<sup>51</sup> <https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

<sup>52</sup> <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritysygydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos/aktualijos-4>

<sup>53</sup> <https://amd.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>

<sup>54</sup> [https://fzo-org-mk.translate.googleusercontent.com/translate\\_c?x\\_tr\\_sl=mk&x\\_tr\\_tl=ru&x\\_tr\\_hl=ru&x\\_tr\\_pto=sc](https://fzo-org-mk.translate.googleusercontent.com/translate_c?x_tr_sl=mk&x_tr_tl=ru&x_tr_hl=ru&x_tr_pto=sc)

<sup>55</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>

<sup>56</sup> <http://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

<sup>57</sup> <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

<sup>58</sup> <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

<sup>59</sup> [http://www.neak.gov.hu/felso\\_menu/szakmai\\_oldalok/gyogyszerek/segedeszkok\\_gyogyfurdo\\_tamogatasi\\_egeszsegugyi\\_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges\\_PUPHA.html](http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszerek/segedeszkok_gyogyfurdo_tamogatasi_egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html)

<sup>60</sup> <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

<sup>61</sup> <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrozenych-ze-zdrav-pojisteni>

<sup>62</sup> [https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder\\_13/Lista%20lijekova%20decembar%202022\\_g.pdf](https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20lijekova%20decembar%202022_g.pdf)

Таблиця 4. Рекомендації організацій з ОМТ в інших країнах щодо ЛЗ інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”)

ОМТ організація	Рекомендація*
<p><b>Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)</b></p>	<p>Оцінка не проводилась.</p>
<p><b>Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC)</b></p>	<p>Оцінка не проводилась.</p>
<p><b>Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS)</b>  <b>“CINRYZE”, 20.06.2012<sup>63</sup></b>  <b>“CINRYZE (інгібітор С1-естерази людини, антифібринолітик)”, 06.12.2017<sup>64</sup></b>  <b>“CINRYZE (інгібітор С1-естерази людини)”, 25.07.2018<sup>65</sup></b></p>	<p>В оцінці “CINRYZE” від 20.06.2012 зазначено, що Комітет з питань прозорості рекомендує включити ЛЗ інгібітор С1-естерази людини (ТН “CINRYZE”) до переліку ЛЗ, дозволених для використання в лікарнях та державних установах за показанням лікування та передопераційна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і підлітків зі САН; рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і підлітків із тяжкими та рецидивуючими нападами САН, які не переносять або отримують недостатній ефект від застосування пероральних профілактичних методів лікування, або у пацієнтів, які не отримують належного ефекту від повторного лікування гострого нападу. Встановлено, що фактична вигода (SMR) є значною. У стратегії лікування САН ТН “CINRYZE” не забезпечує покращення фактичної вигоди (ASMR V) порівняно з іншими доступними методами лікування.</p> <p>В оцінці “CINRYZE (інгібітор С1-естерази людини, антифібринолітик)” від 06.12.2017 (причина проведення оцінки - розширення показання для медичного застосування) зазначено, що ЛЗ інгібітор С1-естерази людини рекомендовано включити у додатковий перелік ЛЗ, дозволених для використання в лікарнях. Встановлено, що фактична вигода (SMR) є значною. ТН “CINRYZE” не забезпечує покращення фактичної вигоди (ASMR V) при лікуванні нападів ангіоневротичного набряку та передпроцедурній</p>

<sup>63</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1264432/en/cinryze](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1264432/en/cinryze)

<sup>64</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2814681/en/cinryze-c1-esterase-inhibitor-human-antifibrinolytic](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2814681/en/cinryze-c1-esterase-inhibitor-human-antifibrinolytic)

<sup>65</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2873701/en/cinryze-human-c1-esterase-inhibitor](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2873701/en/cinryze-human-c1-esterase-inhibitor)

	<p>профілактиці нападів ангіоневротичного набряку, а також при рутинній профілактиці нападів ангіоневротичного набряку у дітей із тяжкими та рецидивуючими нападами ангіоневротичного набряку.</p> <p>В оцінці “CINRYZE (інгібітор С1-естерази людини)” від 25.07.2018 (причина проведення оцінки - проведення переоцінки фактичної вигоди (SMR) та покращення фактичної вигоди (ASMR)) зазначено, що фактична вигода (SMR) CINRYZE є значною відповідно до затверджених показань для медичного застосування. CINRYZE не забезпечує покращення фактичної вигоди (ASMR V) у дорослих, підлітків і дітей при лікуванні гострих нападів ангіоневротичного набряку, при профілактиці нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур або при плановій профілактиці важких та рецидивуючих нападів при САН.</p> <p>Інформація щодо економічної доцільності у вищезазначених звітах відсутня.</p>
<p><b>Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (The Canadian Agency for Drugs &amp; Technologies in Health, CADTH) “Медикаментозна терапія для довгострокової профілактики нападів ангіоневротичного набряку при САН”, 19.12.2019<sup>66</sup></b></p>	<p>У звіті зазначено, що довгострокова профілактика (рутинна профілактика) для запобігання гострим нападам ангіоневротичного набряку при САН є важливою опцією лікування для пацієнтів із САН у зв'язку з дефіцитом С1-INH (С1-INH САН), оскільки такі методи лікування можуть зменшити частоту нападів та покращити якість життя пацієнтів, пов'язану зі здоров'ям. Очікується, що пацієнти з частими та важкими нападами, особливо якщо це пов'язано із тяжким захворюванням та зниженням здатності виконання повсякденних функцій, отримають найбільшу користь від проведення довгострокової профілактики. Використання ЛЗ для довгострокової профілактики нападів ангіоневротичного набряку при САН різко зростає в Канаді, і за поточними цінами жодна з терапій, призначених для довгострокової профілактики, не є економічно доцільною. Збільшення рівня використання та високі ціни на ЛЗ для довгострокової профілактики нападів С1-INH САН має значний вплив на бюджет для держави як платника. Ретельний відбір пацієнтів і значне зниження ціни на ЛЗ можуть бути факторами, які слід розглянути для забезпечення стабільного доступу до цих методів лікування в Канаді.</p> <p><i>Економічна оцінка:</i> у базовому послідовному аналізі інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) на доданий рік життя, скоригований за якістю (QALY) ТН “Cinryze” (інгібітор С1-естерази людини для внутрішньовенного введення) становить 673 632,00 канадських доларів (19 182 210,11 грн) порівняно з відсутністю довгострокової профілактики, тоді як ICER на QALY для ланделумабу порівняно з ТН “Cinryze” становить 12 992 477,00</p>

<sup>66</sup> <https://www.cadth.ca/drug-therapies-long-term-prophylaxis-hereditary-angioedema-attacks>

	<p>канадських доларів (369 971 176,56 грн). ТН “Cinryze” має невелику ймовірність бути рентабельним (2%) при значенні порогу платоспроможності (WTP) 50 000,00 канадських доларів (1 423 790,00 грн) на QALY. Для досягнення умовно прийнятого порогового значення WTP у 50 000,00 канадських доларів (1 423 790,00 грн) ціна на ТН “Cinryze” має знизитися на 70%.</p> <p>Якщо ТН “Haegarda” (інгібітор С1-естерази людини для підшкірного введення) продаватиметься за тією ж ціною, що і ТН “Cinryze” (найдешевша опція довгострокової профілактики), то ТН “Haegarda” буде найдешевшим варіантом лікування, який характеризується нижчою вартістю та більшою кількістю QALY порівняно з відсутністю довгострокової профілактики і ТН “Cinryze” (тобто ТН “Haegarda” буде домінантною технологією порівняно з відсутністю довгострокової профілактики і ТН “Cinryze”). Результати моделі були найбільш чутливими до тривалості нападу. За умови, що всі напади, що лікуються, зникають протягом 48 годин, а ті, які не лікуються - протягом 72 годин, ICER на QALY для ТН “Cinryze” порівняно з відсутністю довгострокової профілактики зменшується до 284 233,00 канадських доларів (8 093 762,06 грн), тоді як ICER на QALY для ланаделумабу порівняно з ТН “Cinryze” зменшується до 9 470 001,00 канадських доларів (269 665 854,48 грн).</p> <p>Оскільки витрати, пов’язані з втратою заробітної плати та витрати, які несуть пацієнти, які страждають на гострі напади, є невеликими порівняно із загальними витратами на лікування С1-INH САН, проведення аналізу з соціальної перспективи (включаючи прямі витрати на охорону здоров’я та непрямі витрати пацієнта) призвело до ICER, співставного з отриманим у рамках базового сценарію.</p> <p><i>Вплив на показники бюджету:</i> для базового сценарію поточний вплив на бюджет концентрату інгібітору С1-естерази людини та ікатібанту оцінюється в 81 861 027,00 канадських доларів (233 105 803,33 грн) щорічно та 245 043 080,00 канадських доларів (6 977 797 737,46 грн) протягом трьох років. Порівняно з базовим сценарієм, запровадження нових методів довгострокової профілактики (ТН “Haegarda” та ланаделумаб) призведе до економії коштів у 18 506 975,00 канадських доларів (527 000 918,71 грн) протягом трьох років. Результати аналізу чутливості свідчать про те, що в усіх сценаріях, якщо тільки всі пацієнти не використовують ТН “Berginert” (інгібітор С1-естерази людини для внутрішньовенного введення) підшкірно в нижчій дозі, запровадження нових методів лікування забезпечує економію коштів порівняно з поточною практикою лікування. Поточна практика лікування, за якої ТН “Berginert” і ТН “Cinryze” є єдиними методами довгострокової профілактики, вплив на бюджет довгострокової профілактики порівняно з її відсутністю оцінюється в 56 882 033,00 канадських доларів (1 619 761 395,30 грн) на рік або 170 646 098,00 канадських доларів (4 859 284 157,43 грн) протягом трьох років. Результати</p>
--	---

	<p>аналізу чутливості свідчать про те, що у всіх досліджуваних сценаріях профілактика не є варіантом економії коштів порівняно з відсутністю профілактики. Довгострокова профілактика є менш дорогою у сценаріях, де пацієнти, які потребують довгострокової профілактики, мають більш високе значення базової частоти нападів.</p>
<p><b>Австралійський дорадчий комітет щодо медичних послуг (Medical Services Advisory Committee, MSAC) “Заява № 1394 - концентрат інгібітор С1-естерази людини для лікування САН”, 30-31.07.2015<sup>67</sup></b></p>	<p>Розглянувши наявні докази щодо безпеки, клінічної ефективності та економічної доцільності концентрату інгібітору С1-естерази людини, MSAC повідомив міністру та Юрисдикційному комітету крові (JBC), що комітет підтримує включення концентрату інгібітору С1-естерази людини (ТН “Cinryze” і ТН “Berinert”) до Національного переліку продуктів і послуг (NPSL) згідно з Національною угодою про кров (NBA) для лікування гострих нападів САН типу I та II, за ціною, визначеною на основі аналізу мінімізації витрат у порівнянні з ікатібантом.</p> <p>Крім того, MSAC повідомив, що концентрат інгібітору С1-естерази людини також має бути включений до NPSL для передпроцедурної та рутинної профілактики САН типу I та II за зниженою ціною. Відповідно до дозволів Управління з терапевтичних товарів Австралії (TGA), ця рекомендація щодо профілактики стосується лише ТН “Cinryze”. MSAC також порадив надати вказівки лікарям, які призначають ЛЗ, що передпроцедурна профілактика має бути обмежена хірургічним втручанням у групі ризику та що рутинна профілактика виправдана з точки зору економічної ефективності лише у тому разі, якщо у пацієнтів до початку рутинної профілактики виникало 8 і більше гострих нападів на місяць. MSAC запропонував розглянути можливість запровадження механізму застосування знижок, щоб будь-які витрати на концентрат інгібітору С1-естерази людини, що виходять за межі фінансових прогнозів, покривала компанія “Shire” (виробник ТН “Cinryze”).</p> <p>Економічна оцінка складається з трьох окремих аналізів:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Концентрат інгібітору С1-естерази людини проти ікатібанту для лікування гострих нападів САН у дорослих та підлітків</li></ol> <p>Було проведено аналіз мінімізації витрат. Результати розрахунків у звіті відсутні у зв'язку з конфіденційністю наданої заявником цінової пропозиції на ЛЗ, проте зазначено, що лікування гострих нападів і ТН “Cinryze”, і ТН “Berinert” пов'язане з вищими витратами, ніж лікування ікатібантом.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2) Передпроцедурна профілактика концентратом інгібітору С1-естерази людини з можливістю спільного (або самостійного) застосування порівняно з введенням в умовах лікарні у пацієнтів, які не переносять або отримують недостатній ефект від пероральної терапії.</li></ol>

<sup>67</sup>[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/DC572CB3CD42BD2FCA25801000123BFE/\\$File/1394-FinalPSD-C1%20Esterase.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/DC572CB3CD42BD2FCA25801000123BFE/$File/1394-FinalPSD-C1%20Esterase.pdf)



	<p>Було проведено аналіз мінімізації витрат. Результати розрахунків у звіті відсутні у зв'язку з конфіденційністю наданої заявником цінової пропозиції на ЛЗ, проте зазначено, що за умови доступу до спільного застосування ЛЗ за заявленою ціною і ТН “Cinryze”, і ТН “Berinert” є економічно доцільними ЛЗ.</p> <p>3) Рутинна профілактика концентратом інгібітору С1-естерази людини порівняно з відсутністю профілактики у пацієнтів, які не переносять або отримують недостатній ефект від пероральної терапії</p> <p>Було проведено аналіз вартість-користь. Результати розрахунків у звіті відсутні у зв'язку з конфіденційністю наданої заявником цінової пропозиції на ЛЗ, проте зазначено, що у базовому сценарії вартість профілактики ТН “Cinryze” протягом місяця є вищою, порівняно з відсутністю профілактики. QALY для ТН “Cinryze” становить 3,7132, для відсутності профілактики - 2,7349. ICER на QALY є значно вищим за економічно доцільне значення.</p>
<p><b>Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC)</b></p>	<p>Оцінка не проводилась.</p>
<p><b>Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG)</b></p>	<p>Оцінка не проводилась.</p>
<p><b>Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)</b></p>	<p>Оцінка не проводилась.</p>
<p><b>Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT)</b></p>	<p>Оцінка не проводилась.</p>

<p><b>Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів (Zorginstituut Nederland, ZIN)</b></p>	<p>Оцінка не проводилась.</p>
<p><b>Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic Review, ICER) “Профілактика САН за допомогою ланаделумабу та інгібіторів С1-естерази: ефективність і цінність”, 15.11.2018<sup>68</sup> Оновлення на основі обсерваційних реальних даних (real world evidence) “Профілактика САН за допомогою ланаделумабу (ТН “Takhzyro”) та інгібіторів С1-естерази: ефективність і цінність”, 24.08.2021<sup>69</sup></b></p>	<p>У звіті “Профілактика САН за допомогою ланаделумабу та інгібіторів С1-естерази: ефективність і цінність” від 15.11.2018 наведено результати аналізу вартість-ефективність, проведеного за допомогою моделі Маркова, у якій було порівняно три ЛЗ, схвалені для довгострокової профілактики САН (ТН “Cinryze”, ТН “Haegarda” (інгібітор С1-естерази людини для підшкірного введення) та ланаделумаб) з відсутністю профілактики. Відповідно до проведеного аналізу загальна вартість позитивної терапії з перспективи системи охорони здоров'я США ТН “Cinryze” становить 14 396 000,00 доларів США (526 441 565,60 грн) (з них вартість ЛЗ - 9 469 000,00 доларів США (346 268 073,40 грн)), відсутність профілактики - 9 953 000,00 доларів США (363 967 275,80 грн) (різниця витрат - 4 443 000,00 доларів США (162 474 289,80 грн)). Кількість доданих років життя (LY) як для ТН “Cinryze”, так і для відсутності профілактики становить 23,55. QALY для ТН “Cinryze” становить 18,21, для відсутності профілактики - 17,47 (різниця - 0,75). Кількість нападів ангіоневротичного набряку при терапії ТН “Cinryze” становить 843, при відсутності профілактики - 1 703 (різниця - 860 нападів). Відповідно, ICER на QALY з перспективи системи охорони здоров'я США становить 5 954 000,00 доларів США (217 729 444,40 грн). Вартість уникнення нападу ангіоневротичного набряку з перспективи системи охорони здоров'я США - 5 168,00 доларів США (188 986,52 грн). Проведений однофакторний аналіз чутливості свідчить про те, що у жодній симуляції ТН “Cinryze” не досягла порогу економічної доцільності, що становить 500 000,00 доларів США (18 284 300,00 грн). Також у звіті зазначено, що ціна виробника за упаковку ТН “Cinryze”, 500 МО (2 флакони) становить 2 759,00 доларів США (100 892,77 грн), нетто ціна за упаковку - 2 012,00 доларів США (73 576,02 грн). Для досягнення порогу 50 000,00 доларів США (1 828 430,00 грн) на QALY ціна ЛЗ має становити 1 096,00 доларів США (40 079,19 грн), для досягнення порогу 100 000,00 доларів США (3 656 860,00 грн) - 1 104,00 доларів США (40 371,73 грн), для досягнення порогу 150 000,00 доларів США (5 485 290,00 грн) - 1 112,00 доларів США (40 664,28 грн), для досягнення порогу 200 000,00 доларів США (7 313 720,00 грн) - 1 120,00 доларів США (40 956,83 грн), для</p>

<sup>68</sup> [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_HAE\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_111518-1.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf)

<sup>69</sup> [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Action\\_RWE\\_HAE\\_Report\\_082421.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Action_RWE_HAE_Report_082421.pdf)

	<p>досягнення порогу 300 000,00 доларів США (10 970 580,00 грн) - 1 137,00 доларів США (41 578,50 грн), для досягнення порогу 500 000,00 доларів США (18 284 300,00 грн) - 1 169,00 доларів США (42 748,69 грн).</p> <p>У звіті “Профілактика САН за допомогою ланаделумабу (ТН “Takhzyro”) та інгібіторів С1-естерази: ефективність і цінність” від 24.08.2021 представлено результати оновлення попередньої оцінки економічної доцільності ТН “Takhzyro”, ТН “Haegarda” та ТН “Cinryze” з використанням останніх доступних реальних даних (real world evidence). Оновлені результати для відсутності профілактики: загальні витрати - 6 780 000,00 доларів США (247 935 108,00 грн), кількість нападів - 926, QALY - 18,00, LY - 23,30; для ТН “Cinryze”: загальні витрати - 16 880 000,00 доларів США (617 277 968,00 грн) (з них витрати на ЛЗ - 13 520 000,00 доларів США (494 407 472,00 грн)), кількість нападів - 458, QALY - 18,33, LY - 23,30. Відповідно, ICER на QALY для ТН “Cinryze” порівняно з відсутністю профілактики становить 30 070 000,00 доларів США (1 099 617 802,00 грн) (результати, опубліковані у попередньому звіті - 5 950 000,00 доларів США (217 583 170,00 грн)). Річна вартість лікування ТН “Cinryze” за оптовою ціною виробника (WAC) становить 548 563,00 доларів США (20 060 180,92 грн). Для досягнення порогу 100 000,00 доларів США (3 656 860,00 грн) річна вартість лікування має становити 139 742,00 доларів США (5 110 169,30 грн), для досягнення порогу 150 000,00 доларів США (5 485 290,00 грн) - 140 550,00 доларів США (5 139 716,73 грн). Для досягнення порогу 100 000,00 доларів США (3 656 860,00 грн) та 150 000,00 доларів США (5 485 290,00 грн) знижки на ціну виробника (list price) мають становити 74,5% та 75,4% відповідно (за результатами розрахунків, опублікованих у попередньому звіті - 59,7% та 60,0% відповідно).</p>
--	---

\*Для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022<sup>70</sup>.

За результатами додатково проведеного пошуку публікацій, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі САН (ТН “СІНРАЙЗ”), встановлено відсутність повнотекстових публікацій у відкритому доступі.

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу**

<sup>70</sup> <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

**порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником**

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

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

Станом на 07.09.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 № 25-01/13739/2-22 проведена оцінка медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5, 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстав оцінки доцільності виключення лікарського засобу з номенклатури, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та щодо доцільності укладання договорів керованого доступу до лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини.

Відповідно до п.22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами аналізу наявності лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб інгібітор С1-естерази людини не включено у Державний формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011; відсутній Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги ведення спадкового ангіоневротичного набряку. На дату проведення експертизи

відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11 серпня 2022 року № 1447 затверджений Персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Спадковий ангіоневротичний набряк».

У міжнародних рекомендаціях наукових товариств щодо ведення пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком (Керівництво Міжнародної Алергологічної Організації у співпраці із Європейською академією алергології та клінічної імунології щодо ведення спадкової ангіоедеми, 2021; Міжнародне/Канадське керівництво із спадкової ангіоедеми, 2019; Керівництво з ведення спадкової ангіоедеми Медичної Консультативної Ради Асоціації спадкового ангіоневротичного набряку США, 2020; Французький Національний протокол діагностики та лікування спадкового ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей, 2021; Настанова фінського медично-наукового товариства Duodecim, 2018; Настанова Німецької асоціації наукових медичних товариств, 2019) інгібітор С1-естерази людини для внутрішньовенного введення є рекомендованим лікарським засобом вибору для лікування гострого нападу ангіоневротичного набряку (лікування «на вимогу»), а також в якості лікарського засобу першої лінії для короткострокової профілактики та лікарського засобу першої лінії при довгостроковій профілактиці САН, в тому числі, у дітей та вагітних.

Клінічна ефективність та безпека застосування інгібітору С1-естерази людини для внутрішньовенного введення для лікування гострого нападу набряку (лікування «на вимогу», *on-demand*) та довгострокової профілактики у дорослих і дітей із САН порівняно з плацебо була проаналізована у рандомізованому, подвійно засліпленому, плацебо-контрольованому дослідженні, що описане у публікації *Bruce L.Zuraw et al., 2010*.

За даними дослідження було показано, що в/в застосування концентрату інгібітора С1-естерази, в дозі 1000 МО, є ефективним і безпечним засобом лікування гострих нападів набряку із скороченням тривалості нападів у порівнянні з плацебо та довготривалої профілактики нападів набряку САН, що призводить до значного зменшення як тяжкості, так і тривалості нападів набряку у пацієнтів із САН, зменшення потреби у невідкладній терапії та загальної тривалості днів з набряками.

#### *Лікування гострих нападів.*

Медіана часу до настання однозначного полегшення становила 2 години в групі інгібітора С1-естерази порівняно з більш ніж 4 годинами в групі плацебо ( $p=0,02$ ). Початок однозначного полегшення стану відбувся протягом 4 годин у 21 із 35 осіб у групі інгібітора С1-естерази та у 14 із 33 осіб у групі плацебо (60% проти 42%,  $p=0,06$ ). Медіана часу до повного зникнення симптомів становила 12,3 години в групі інгібітора С1-естерази і 25,0 годин у групі плацебо ( $p=0,004$ ).

Під час дослідження лікування гострого нападу у 6 із 36 учасників групи інгібітора С1-естерази (17%), і у 7 із 35 осіб групи плацебо (20%), виникли побічні реакції. Лише 3 з цих реакцій було класифіковано як ймовірно пов'язані з досліджуваним ЛЗ (у групі плацебо - тетанія (спазм зап'ястного каналу) в 1 особи та контактний дерматит у 1 особи; у групі інгібітора С1-естерази висип у місці ін'єкції у 1 особи).

#### *Довгострокова профілактика.*

Розрахункова середня різниця в частоті нападів між групою інгібітора С1-естерази і групою плацебо становила 6,47 нападів (95% СІ, 4,21–8,73;  $P < 0,001$ ).

Середній бал ( $\pm$ SD) для тяжкості нападів (за 3-бальною шкалою, де 1 означає легкий, 2 помірний і 3 важкий) був значно нижчим в групі інгібітора С1-естерази ніж в групі плацебо ( $1,3 \pm 0,85$  проти  $1,9 \pm 0,36$ ,  $P < 0,001$ ). Подібним чином загальна тривалість нападів була значно коротшою в групі інгібітора С1-естерази, ніж при застосуванні плацебо ( $2,1 \pm 1,13$  проти  $3,4 \pm 1,39$  днів,  $P = 0,002$ ).

Застосування профілактичного лікування інгібітором С1-естерази було пов'язане з меншою кількістю ін'єкцій інгібітору С1-естерази для невідкладної терапії («на вимогу»), в разі виникнення гострого нападу ( $4,7 \pm 8,66$  проти  $15,4 \pm 8,41$ ,  $P < 0,001$ ) і меншою кількістю днів набряку ( $10,1 \pm 10,73$  проти  $29,6 \pm 16,9$ ,  $P < 0,001$ ). 21 з 24 учасників (88%) мали одну або більше побічних реакцій. Три побічні реакції (свербіж і висипання, запаморочення та лихоманка) були класифіковані як ймовірно пов'язані з досліджуваним ЛЗ.

Враховуючи, що лікарський засіб інгібітор С1-естерази людини є єдиним специфічним лікарським засобом для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, що доступний для пацієнтів України, уповноваженим органом було проведено розрахунок впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів інгібітором С1-естерази людини («діючий сценарій»).

Витрати на лікування нападу ангіоневротичного набряку ЛЗ інгібітор С1-естерази людини одного пацієнта віком від 12 років та від 2 до 11 років з масою тіла  $> 25$  кг за адекватної реакції на лікування становлять 21 000,00 грн, за відсутності адекватної реакції - 42 000,00 грн; витрати на одного пацієнта віком від 2 до 11 років з масою тіла 10-25 кг за адекватної реакції на лікування становлять 10 500,00 грн, за відсутності адекватної реакції - 21 000,00 грн. Витрати на проведення профілактики нападу ангіоневротичного набряку перед проведенням медичної, стоматологічної або хірургічної процедури ЛЗ інгібітор С1-естерази людини на одного пацієнта віком від 12 років та від 2 до 11 років з масою тіла  $> 25$  кг становлять 21 000,00 грн, на одного пацієнта віком від 2 до 11 років з масою тіла 10-25 кг - 10 500,00 грн. Витрати на одне введення ЛЗ інгібітор С1-естерази людини для проведення рутинної профілактики нападів

ангіоневротичного набряку на одного пацієнта віком від 12 років становлять 21 000,00 грн, на одну дитину віком 6-11 років - 10 500,00 грн; відповідно, річні витрати на одного пацієнта віком від 12 років з інтервалом введення 3 дні становлять 2 562 000,00 грн, з інтервалом введення 4 дні - 1 932 000,00 грн, на одного пацієнта віком від 6 до 11 років - 1 281 000,00 грн та 966 000,00 грн відповідно.

Витрати на закупівлю лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини у рамках “діючого сценарію” для лікування когорти пацієнтів (56 дорослих і 9 дітей) для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком за індивідуалізованим підходом до розрахунків становлять 83 013 000,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет інгібітора С1-естерази людини було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі інгібітора С1-естерази людини, вплив на бюджет на 1 рік буде середнім (знаходитиметься в діапазоні 38 млн грн - 100 млн грн) та меншим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Щодо доцільності укладання договорів керованого доступу на звернення МОЗ України уповноваженим органом було додатково проаналізовано ціни на лікарський засіб інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”) в референтних країнах та країнах Східної Європи, рекомендації організацій з ОМТ в інших країнах щодо лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”) та пошук публікацій, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”).

Встановлено, що ціна на лікарський засіб за результатами торгів, проведених ДП “Медичні закупівлі України” станом на листопад 2021 року на рівні 10 500,00 грн за 1 флакон, є нижчою за ціну ЛЗ у Румунії у гривневому еквіваленті за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022.

За результатами аналізу рекомендацій організацій з ОМТ інших країн щодо лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини виявлено наступну інформацію: позитивна рекомендація, проте з урахуванням відповідних умов - HAS (Франція) - 2012, 2017, 2018 рік, MSAC (Австралія) - 2015 рік; проведена оцінка, що не передбачає надання рекомендацій - CADTH (Канада) - 2019 рік, ICER (США) - 2018, 2021 рік; оцінка не проводилась - NICE (Велика Британія), SMC (Шотландія), PHARMAC (Нова Зеландія), IQWiG (Німеччина), AIFA (Італія), AOTMiT (Польща), ZIN (Нідерланди).

За результатами додатково проведеного пошуку публікацій, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини (ТН “СІНРАЙЗ”), встановлено відсутність повнотекстових публікацій у відкритому доступі.

Таким чином, за результатами проведеної ОМТ за скороченою процедурою на основі даних з відкритих джерел інформації, застосування інгібітора С1-естерази людини продемонструвало ефективність у дорослих та дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком:

*в разі застосування з профілактичною метою:*

щодо зменшення частоти нападів набряку (розрахункова середня різниця в частоті нападів між групою профілактичного лікування інгібітором С1-естерази і групою плацебо становила 6,47 нападів ( $p < 0,001$ );

щодо тяжкості набряку (середній бал за 3-бальною шкалою був значно нижчим в групі профілактичного лікування інгібітором С1-естерази ніж в групі плацебо ( $p < 0,001$ ));

загальної тривалості нападів (значно коротшою в групі профілактичного лікування інгібітором С1-естерази ніж в групі плацебо ( $p = 0,002$ ));

*в разі застосування для лікування гострих нападів ангіоневротичного набряку:*

щодо скорочення часу до настання покращення (зменшення набряку) в групі лікування інгібітором С1-естерази порівняно з групою плацебо ( $p = 0,02$ ).

Наразі інгібітор С1-естерази людини забезпечується пацієнтам в Україні за державні кошти з 2019 року (постанова Кабінету Міністрів України від 13 березня 2019 р. №255). На даний час інгібітор С1-естерази людини включений до Номенклатури лікарських засобів за напрямом “Медикаменти для громадян, хворих на первинні (вроджені) імунодефіцити”, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров’я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216.

Враховуючи додаткове звернення МОЗ щодо надання інформації щодо доцільності укладання договорів керованого доступу звертаємо увагу, що державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення фармакоеконічного аналізу і висновок має певні обмеження, а саме відсутні результати розрахованого інкрементального показника ефективності витрат ICER (якщо доцільно) в Україні та рекомендований відсоток знижки, необхідні для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Заявлений лікарський засіб інгібітор С1-естерази людини є високовартісним та єдиним специфічним лікарським засобом для лікування і



профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, що доступний для пацієнтів України.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», що відбулось 23.09.2022, було надано наступні рекомендації:

Враховуючи рекомендації міжнародних наукових товариств щодо ведення пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН), для лікування гострого нападу САН (лікування «на вимогу»), а також в якості лікарського засобу першої лінії для короткострокової профілактики та лікарського засобу першої лінії при довгостроковій профілактиці САН, в тому числі, у дітей та вагітних, рекомендованим лікарським засобом вибору є інгібітор С1-естерази людини для внутрішньовенного введення. Доведена клінічна ефективність та безпека інгібітора С1-естерази людини порівняно з плацебо.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів зі САН в Україні складає 65 осіб (56 дорослих пацієнтів і 9 дітей). Однак, за даними українських фахівців, поширеність САН у популяції становить 1:50 000, тобто в Україні кількість таких пацієнтів у перерахунку на 42 млн населення має становити приблизно 840 осіб.

Лікарський засіб інгібітор С1-естерази людини є єдиним специфічним лікарським засобом для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі САН, що доступний для пацієнтів України.

Беручи до уваги середній вплив на бюджет лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини та потенційно більшу, ніж зареєстрована, реальну кількість пацієнтів із САН, доцільно застосувати процедуру договору керованого доступу.

Враховуючи вищезазначене рекомендовано:

- проводити ретельний відбір пацієнтів, які вимагають лікування та профілактики інгібітором С1-естерази людини;

- розробити та затвердити галузеві стандарти медичної допомоги за темою «Спадковий ангіоневротичний набряк» з метою актуалізації процесу надання медичної допомоги за визначеною нозологією, обсягу та її результатів, показників ефективності інгібітора С1-естерази людини;

- знизити ціну на 74% для дорослих та дітей віком від 12 років і на 48% для дітей віком від 6 до 11 років, враховуючи, що вартість рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку для однієї дитини даної вікової категорії лікарським засобом інгібітор С1-естерази людини з інтервалом введення 3 дні, становить 1 281 000,00 грн на рік. Консервативно припускаючи, що інгібітор С1-естерази людини може створити 1 рік доданого життя (повністю відновлює здоров'я пацієнта з нульової позначки якості життя), оціночний інкрементальний

показник ефективності витрат (ICER) буде становити 1 281 000,00 грн (річна вартість лікування)/1 рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) (припущення щодо впливу на здоров'я) = 1 281 000 грн/QALY. Крайнє порогове значення 5-ВВП на душу населення за даними 2021 року становить 131 944,00 грн \* 5 = 659 720,00 грн.

За результатами вивчення інформації про соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти, пов'язані із включенням (виключенням) відповідного лікарського засобу до Національного переліку та (або) Номенклатури представлено, що:

– спадковий ангіоневротичний набряк (D84.1) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року.

– в Україні розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р затверджена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, яка має на меті зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

Беручи до уваги середній вплив на бюджет лікарського засобу інгібітор С1-естерази людини та потенційно більшу, ніж зареєстрована, реальну кількість пацієнтів із САН, доцільно застосувати процедуру договору керованого доступу.

Враховуючи вищезазначене рекомендовано:

– проводити ретельний відбір пацієнтів, які вимагають лікування та профілактики інгібітором С1-естерази людини;

– розробити та затвердити галузеві стандарти медичної допомоги за темою «Спадковий ангіоневротичний набряк» з метою актуалізації процесу надання медичної допомоги за визначеною нозологією, обсягу та її результатів, показників ефективності застосування ЛЗ інгібітор С1-естерази людини;

– знизити ціну на 74% для дорослих та дітей віком від 12 років і на 48% для дітей віком від 6 до 11 років, враховуючи, що вартість рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку для однієї дитини даної вікової категорії лікарським засобом інгібітор С1-естерази людини з інтервалом введення 3 дні, становить 1 281 000 грн на рік.

*Інгібітор С1-естерази людини для лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих і дітей зі спадковим ангіоневротичним набряком, 26.09.2022*

**5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:**

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