



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

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

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

_____ № _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за
скороченою процедурою: еміцизумаб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 06.10.2021, оновлення 01.09.2022.

У відповідь на лист МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 щодо внесення інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) додатково було проведено пошук цін на лікарський засіб (далі - ЛЗ) еміцизумаб у референтних країнах та країнах Східної Європи (таблиця 5) та аналіз рекомендацій організацій з оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) інших країн щодо ЛЗ еміцизумаб (таблиця 6).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 12.08.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

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

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

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

Заявник - Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ГЕМЛІБРА®.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Еміцизумаб / Emicizumab.

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

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

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

5) форма випуску:

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

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

6) спосіб застосування лікарського засобу:

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

Тільки для підшкірного введення.

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

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

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

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

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

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

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

ГЕМЛІБРА®, реєстраційне посвідчення: №UA/16914/01/01, термін дії РП з 30.08.2018 по 30.08.2023²;

ГЕМЛІБРА®, реєстраційне посвідчення: №UA/16914/01/02, термін дії РП з 30.08.2018 по 30.08.2023³.

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

Гемостатичні засоби для системного застосування. Код АТХ B02BX06.

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 зверненні МОЗ (лист від 13.09.2021 №25-01/26852/2) еміцизумаб для лікування дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії.

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

Рутинна профілактика з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

² <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=998D5F3C78D15BACC225873C002D275B>

³ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=27990ABEBB53BB72C225873C002D4A8B>

МОЗ України у відповідь на лист ТОВ «Рош Україна» від 06.09.2021 № 470 визначив підстави для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу еміцизумаб, а саме: виявлення лікарського засобу (ЛЗ), який є більш ефективним, безпечним, економічно доцільним порівняно з ЛЗ, включеним до відповідних переліків, списків, реєстрів з однаковими показаннями до застосування.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

За відкритими даними, опублікованими 08.07.2019 на офіційному сайті Національної академії медичних наук України,⁴ розповсюдженість гемофілії у більшості європейських країн становить 13-18 випадків на 100 тис. чоловічого населення, або за даними ВООЗ та Всесвітньої Федерації Гемофілії 1:10 000 новонароджених хлопчиків. У всьому світі нараховується біля 350 тис. хворих на гемофілію. Станом на 01 грудня 2013 р. в Україні на диспансерному обліку, за даними регіонів, перебувало 2076 хворих дорослого віку на гемофілію та хворобу Віллебранда. На сьогодні профілактичного лікування у постійному режимі потребують 245 дітей з гемофілією А, 36 дітей з гемофілією В та 4 дитини з третім типом хвороби Віллебранда. Із них станом на березень 2014 року на диспансерному спостереженні у м. Києві перебуває 31 дитина з гемофілією, у тому числі 18 дітей, що мають важку форму гемофілії типу А.

На офіційному сайті Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) доступний звіт даних Всесвітнього реєстру коагулопатій (World Bleeding Disorders Registry, WBDR) за 2020 рік⁵. В звіті представлені сукупні та неідентифіковані дані 7208 осіб, які отримали медичну допомогу у 86 центрах лікування гемофілії у 33 країнах світу. Діагноз гемофілія А встановлено 84% пацієнтам (з них тяжка форма у 87%), гемофілія В - у 15% (з них тяжка форма у 13%), з підрахунку виключені пацієнти, для яких не було зазначено тип гемофілії. Співвідношення дітей до дорослих пацієнтів 44% та 56% відповідно.

Встановлення діагнозу гемофілії у 2020 році - 136 пацієнтів з 7208 (2%), з них тяжкої форми - 45 з 3812 (33%). До реєстрації у WBDR мали інгібіторні форми гемофілії 393 з 6393 осіб (6%), з них пацієнти з тяжкою формою - 313 з 3514 осіб (9%).

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

З метою аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу при застосуванні дорослими пацієнтами з гемофілією А (вроджений

⁴ <http://amnu.gov.ua/zagolovok-292/>

⁵ <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1971.pdf>

дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII проведено пошук третинних, вторинних та первинних джерел інформації щодо доказових даних у реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

1. Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України: за даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁶ уніфікований клінічний протокол медичної допомоги для лікування гемофілії відсутній.

2. Рекомендації Всесвітньої федерації гемофілії щодо лікування гемофілії (WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, 2020)⁷.

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

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

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

Під час лікування епізодів гострих кровотеч при застосуванні еміцизумабу потрібна обережність, оскільки у пацієнтів може розвинутися або венозна тромбоемболія, або тромботична мікроангіопатія (ТМА) при одночасному введенні концентрату активованого протромбінового комплексу (аРСС).

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

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

⁶ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁷ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>

Примітка: До препаратів шунтуючої дії відносяться рекомбінантний активований фактор згортання крові VIIa (rFVIIa) або концентрат активованого протромбінового комплексу (aPCC).

3. Практичні вказівки Німецько-австрійсько-швейцарського товариства досліджень тромбозу та гемостазу (German, Austrian, Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research, GTN) щодо застосування еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А (Practical Guidance of the GTN Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A, 2020)⁸.

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

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

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

4. Рекомендації Медично-наукової консультативної ради Національного фонду боротьби з гемофілією (MASAC - Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation) щодо застосування та контролю перебігу захворювання еміцизумабом-kxwh (Hemlibra®) у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами до FVIII або без них (MASAC Document 258 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors, 2020)⁹

Еміцизумаб є рекомбінантним, гуманізованим, біспецифічним моноклональним антитілом G4, яке замінює частину функції кофактора активованого фактора VIII (FVIIIa) шляхом з'єднання активованого фактора IX (FIXa) та фактора X (FX). Він призначений для рутинної профілактики для запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей різного віку, хворих на гемофілію А з інгібіторами до FVIII та без них. Препарат вводять підшкірно в навантажувальній дозі 3 мг/кг/тиждень протягом перших 4 тижнів, після чого вводять підтримуючу дозу: або 1,5 мг/кг/тиждень, або 3 мг/кг кожні 2 тижні, або 6 мг/кг кожні 4 тижні. Існує значне зменшення кількості щорічних кровотеч на фоні всіх трьох режимів у всіх вікових групах пацієнтів з гемофілією А, з інгібіторами до FVIII або без них.

⁸ <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1127-6476>

⁹ <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>

Під час профілактичного застосування еміцизумабу лабораторний моніторинг не потрібен.

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

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

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

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

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

5. Рекомендації Британського товариства з гематології щодо застосування профілактичних факторів для дітей та дорослих з гемофілією А та В (Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, 2020)¹⁰.

Рекомендації підготовлені Британським товариством з гематології (British Society for Haematology, BSH).

Інгібіторна форма гемофілії А у дорослих. Еміцизумаб, що вводиться щотижня у дозі 1,5 мг/кг, асоціюється з меншою частотою річних епізодів кровотеч (annualized bleeding rate, ABR) порівняно з профілактичним введенням препаратів шунтуючої дії, зменшуючи частоту кровотеч у пацієнтів віком >12

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

років на 79% ($P < 0,001$). У осіб з інгібіторною формою гемофілії, які раніше лікувалися за потребою, випадки кровотеч зменшились на 87% ($P < 0,001$), ABR - 2,9 (95% CI 1,7–5,0). В окремому випробуванні, в якому досліджувалось дозування 6 мг/кг кожні 4 тижні ABR становив 2,4 (95% CI 1,4–4,3).

Рекомендації:

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

6. Тимчасові рекомендації Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation UKHCDO) щодо лікування епізодів кровотеч при гемофілії А, ускладненої утворенням інгібіторів до фактора VIII у пацієнтів, які отримували еміцизумаб (Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee, 2018)¹¹

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

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

Основні рекомендації:

- Перед початком застосування еміцизумабу слід виміряти титр інгібіторів FVIII.
- Перша лінія лікування епізодів кровотеч має бути проведена за допомогою rFVIIa. FVIII людини або рекомбінантний свинячий FVIII можуть

¹¹http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-Collins_et_al-2018-Haemophilia.pdf

бути застосовані, якщо кровотеча не зникає при введенні rFVIIa, а титр інгібіторів низький.

- Епізоди кровотеч не слід лікувати aPCC, крім випадку, коли немає інших варіантів. При використанні aPCC початкова доза не повинна перевищувати 50 ОД/кг.
- Якщо потрібна друга доза aPCC, пацієнт повинен бути госпіталізований для спостереження щодо потенційного розвитку ТМА.
- Клінічний гемостаз під час операції у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, непередбачуваний, а дані дуже обмежені. Велике оперативне втручання, яке може бути відкладене (не ургентне), слід відкласти до отримання додаткових даних.
- Через тривалий період напіввиведення еміцизумабу слід дотримуватися цих рекомендацій щодо лікування протягом 6 місяців після припинення прийому зазначеного ЛЗ.

Пошук первинних та вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу у порівнянні з ептаког-альфа активованим (рекомбінантний фактор VIIa, rFVIIa) та антиінгібіторним коагулянтним комплексом (aPCC) у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку застосування еміцизумабу у порівнянні з іншими лікарськими засобами у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А.

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

ЛЗ порівняння: ептаког-альфа активований (rFVIIa) (B02BD08) та антиінгібіторний коагулянтний комплекс (aPCC) (B02BD03).

Досліджувана популяція: дорослі пацієнти з інгібіторною формою гемофілії типу А.

Основні досліджувані результати: частота епізодів кровотеч, суглобові кровотечі та кровотечі у суглоби-мішені (*мішеневий суглоб – це суглоб, в якому було 3 і більше спонтанних кровотеч поспідовно за 6-місячний період).

Стратегія пошуку даних: пошук даних проведено у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database. Роки публікацій з 2010 по 2020. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями.

Критерії включення: систематичні огляди та мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення застосування еміцизумабу у порівнянні з rFVIIa та aPCC у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А,

рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють ефективність та безпеку профілактичного введення еміцизумабу.

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

Ключові слова пошуку: emicizumab, adults, hemophilia, haemophilia, haemophilia A, hemophilia A with inhibitors, rFVIIa, aPCC. Під час пошуку інформації використано оператори «Boolean» (AND, OR, NOT) .

Узагальнення отриманих даних:

У результаті проведеного пошуку не знайдено систематичні огляди та мета-аналізи, що узагальнюють дані клінічних досліджень вивчення ефективності та безпеки еміцизумабу у порівнянні з rFVIIa та aPCC у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А.

Прямих та/або непрямих доказових даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з rFVIIa та aPCC не знайдено.

Ефективність та безпеку еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А вивчали у 4-х клінічних дослідженнях: HAVEN 1 (NCT02622321), HAVEN 2 (NCT02795767), HAVEN 3 (NCT02847637) та HAVEN 4 (NCT03020160). В дослідженні HAVEN 1 приймали участь підлітки (≥ 12 років) та дорослі з інгібіторною формою гемофілії А (N = 113). В дослідженні HAVEN 2 приймали участь діти (< 12 років) з інгібіторною формою гемофілії А (N = 88). В дослідженні HAVEN 3 приймали участь підлітки (≥ 12 років) та дорослі з гемофілією А без інгібіторів (N = 152). В дослідженні HAVEN 4 приймали участь підлітки (≥ 12 років) та дорослі з гемофілії А з інгібіторами та без (N = 48). Результати дослідження HAVEN 4 відсутні у відкритому доступі.

Таким чином, в рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою нижче наводяться результати відкритого, багатоцентрового, рандомізованого фази III клінічного дослідження HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017).¹²

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

Пацієнти були рандомізовані у групи:

- Група А - пацієнти, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування засобами шунтуючої дії (bypassing agents, ВРА) та які отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1 (N = 35).
- Група В - пацієнти, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування ВРА без профілактики еміцизумабом у HAVEN 1 (N = 18).

¹² https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068?query=recirc_curatedRelated_article

- Група С - пацієнти, які до включення у дослідження отримували профілактику ВРА та отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1 (N = 49).

- Група D - пацієнти, які отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1, але не були включені у дослідження у групи А, В, С по організаційним питанням (N = 7) (група D не включена до поточного аналізу через короткий період спостереження на момент зрізу даних).

Учасники групи В могли отримати профілактику еміцизумабом принаймні після 24 тижнів участі у дослідженні (і залишитися у групі В).

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

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

Вторинна кінцева клінічна точка: для груп А, В - усі епізоди кровотеч (як проліковані, так і не ліковані ВРА); проліковані епізоди спонтанних кровотеч; проліковані суглобові кровотечі; проліковані кровотечі у суглоби-мішені (target-joint bleeding); якість життя, пов'язана зі здоров'ям (health-related quality of life) та стан здоров'я.

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

Ефективність: результати клінічної ефективності представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати клінічної ефективності, отримані в дослідженні HAVEN1

Кінцеві точки	Група А, n=35 еміцизумаб+епізодичн е лікування ВРА до включення у РКД	Група В, n=18 без еміцизумабу+епізодичн е лікування ВРА до включення у РКД	Група С, n=49 еміцизумаб vs профілактика ВРА до включення у РКД
Медіана тривалості періоду лікування, тижні	29,29 (0,1-48,9)	24,14 (23,0-26,0)	19,14 (6,9-45,3)
Проліковані епізоди кровотеч (95% CI)	2,9 (1,7-5,0)	23,3 (12,3-43,9)	5,1 (2,28-11,2)
RR, P value	87% (0,13), P<0,0001		-

Усі епізоди кровотеч, n (95% CI)	5,5 (3,58; 8,6)	28,3 (16,79; 47,76)	6,5 (3,43; 12,43)
RR, P value	80% (0,20), P<0,0001		-
Проліковані епізоди спонтанних кровотеч, n (95% CI)	1,3 (0,73; 2,19)	16,8 (9,94; 28,30)	3,1 (1,20; 8,02)
RR, P value	92% (0,08), P<0,0001		-
Проліковані епізоди суглобових кровотеч, n (95% CI)	0,8 (0,26; 2,20)	6,7 (1,99; 22,42)	0,6 (0,21; 1,48)
RR, P value	89% (0,11), P=0,0050		-
Проліковані епізоди кровотеч у суглобимішені, n (95% CI)	0,1(0,03; 0,58)	3,0 (0,96; 9,13)	0,3 (0,10; 0,95)
RR, P value	95% (0,50), P=0,0002		-
Пацієнти з нульовою к-тю кровотеч, % (95% CI)	62,9 (44,9; 78,5)	5,6 (0,1; 27,3)	69,4 (54,6; 81,7)

Профілактика еміцизумабом мала переваги щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям та за станом здоров'я за даними шкали Наем-A-QoL (P = 0,002), EQ-5D-5L (P = 0,02).

Безпека:

У жодного учасника дослідження не виявлено антитіл до ЛЗ, однак у двох учасників були фармакокінетичні характеристики зі зменшенням експозиції до еміцизумабу, що потенційно може свідчити про наявність антитіл до ЛЗ. Після 24 тижнів лікування еміцизумабом титри інгібіторів до FVIII залишалися стабільними або мали тенденцію знижуватись з часом у більшості учасників. Результати щодо профілю безпеки представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Профіль безпеки за результатами дослідження HAVEN 1

Побічні реакції	Група А, n=35	Група В, n=18	Група С, n = 49
Загальна кількість	85	16	93
Grade ≥3, n (%)	3 (8,8)	1 (7,7)	4 (8,2)
ПР, пов'язані з лікуванням), n (%)	13 (38,2)	1 (7,7)	9 (18,4)
Серйозні побічні реакції, n (%)			
ТМА, n (%)	1 (2,9)	0	1 (2,0)
Некроз шкіри, n (%)	1 (2,9)	0	0
Тромбофлебіт поверхневих вен, n (%)	1 (2,9)	0	0

Залізодефіцитна анемія, n (%)	1 (2,9)	0	0
Гемартроз, n (%)	0	1 (7,7)	0

ТМА, некроз шкіри та тромбофлебіт поверхневих вен виникали у пацієнтів, які отримували кілька інфузій аРСС на фоні профілактики еміцизумабом до настання події. Обидві події ТМА минули після припинення лікування аРСС. Двом пацієнтам (1 з ТМА та 1 з тромбозом) відновили введення еміцизумабу.

Після зрізу даних первинного аналізу, ТМА розвинулася додатково у 1 пацієнта через 5 днів після попередньої дози еміцизумабу та через 4 дні поспіль лікування аРСС ректальної кровотечі; ректальна кровотеча закінчилася летально.

З 104 учасників, які отримували профілактику еміцизумабом, для лікування кровотеч застосовували аРСС 28 пацієнти (27%), rFVIIa - 34 (33%) та обидва засоби шунтуючої дії - 13 (12%).

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено оцінку методологічної якості публікації Oldenburg et al., 2017 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Controlled Trials), за якою публікація відповідає більшості критеріям оцінки SIGN, однак враховуючи, що у дослідженні було відкритим, метод рандомізації не уточнюється, не повідомляється метод розподілу пацієнтів до груп лікування, не зазначається інформація чи усі учасники аналізувалися в тих групах, до яких вони були рандомізовані, дослідження має прийнятну методологічну якість.

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

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

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

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

Мета: оцінити вплив на бюджет включення лікарського засобу еміцизумаб до номенклатури закупівель за напрямом “Лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда” для

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

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

Лікарські засоби, що оцінюються:

- 1) еміцизумаб;
- 2) антиінгібіторний коагулянтний комплекс;
- 3) ептаког-альфа активований.

За даними, наданими у додатку 2 до листа МОЗ України №25-01/24841/2-21 від 13.09.2021 річна 100% потреба у лікарському засобі антиінгібіторний коагулянтний комплекс для лікування хворих з інгібіторною формою гемофілії типу А або В у грошовому вимірі становить 198 967 640 грн, а у лікарському засобі ептаког-альфа активований (рекомбінантний фактор VIIa) - 41 108 000 грн. Оскільки дозування даних лікарських засобів відрізняється, залежно від тяжкості кровотеч та режиму використання, було проведено верифікацію даних, стосовно кількості пацієнтів та клінічної практики лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А із клінічними експертами, зазначеними в листі МОЗ №25-05/28648/2-21 від 30.09.2021.

За даними, отриманими з національного реєстру НДСЛ ОХМАТДИТ, станом на жовтень 2021 рік кількість дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А становить 48 пацієнтів, із яких 14 пацієнтів отримують профілактичне лікування антиінгібіторним коагулянтним комплексом, 34 пацієнти отримують лікування “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом. Дані щодо лікування пацієнтів за допомогою ептакогу-альфа активованого відсутні.

Відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 кількість дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А - 49 за даними 2022 року. Відповідно до даних МОЗ, цей розрахунок проведено з виключенням дублів та підрахунком пацієнтів, які отримують еміцизумаб, АКК та ептаког альфа активований.

Аналіз впливу на бюджет проведено з використанням останніх доступних цін на лікарські засоби за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель на момент проведення державної ОМТ за скороченою процедурою та оновлення висновку від 06.10.2021, що представлено у таблиці 3.

Таблиця 3. Вхідні дані для аналізу впливу на бюджет

Параметр	Еміцизумаб	Антиінгібіторний коагулянтний комплекс	Ептаког альфа активований
----------	------------	--	---------------------------

Склад діючих речовин	1) 1 флакон містить 30 мг/1 мл еміцизумабу 2) 1 флакон містить 150 мг/1 мл еміцизумабу	1) на 1 мл розчину: білок плазми людини 10-30 мг, активність шунтуюча інгібітори до Фактора коагуляції крові людини VIII 25 Од. 2) на 1 мл розчину: білок плазми людини 20-60 мг, активність шунтуюча інгібітори до Фактора коагуляції крові людини VIII 50 Од.	1) 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) ептакогу альфа (активованого) 2) 1 флакон містить 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого)
Форма випуску та дозування	1) розчин для ін'єкцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці 2) розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл; по 0,4 мл (60 мг); по 0,7 мл (105 мг); по 1 мл (150 мг) у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці	1) порошок та розчинник для розчину для інфузій по 500 Од., порошок у флаконах; розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах; по 1 флакону з порошком у комплекті з 1 флаконом з розчинником та набором для розчинення і введення у коробці 2) порошок та розчинник для розчину для інфузій по 1000 Од.; порошок у флаконах; розчинник (вода для ін'єкцій) по 20 мл у флаконах; по 1 флакону з порошком у комплекті з 1 флаконом з розчинником та набором для розчинення і введення у коробці	1) порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 2 мг (100 КМО), 1 скляний флакон з ліофілізованим порошком у комплекті з 1 попередньо заповненим шприцом, який містить 2 мл розчинника (гістидин, вода для ін'єкцій), штоком поршня, перехідником для флакона в індивідуальній упаковці у картонній коробці 2) порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 5 мг (250 КМО), 1 скляний флакон з ліофілізованим порошком у комплекті з 1 попередньо заповненим шприцом, який містить 5 мл розчинника (гістидин, вода для ін'єкцій), штоком поршня, перехідником для флакона в індивідуальній упаковці у картонній коробці
Схема застосування	3 мг/кг 1 р./тиждень протягом 4 тижнів, в подальшому – підтримуюча доза: 1,5 мг/кг 1 р./тиждень або 3 мг/кг 1 р./2 тижні, або 6 мг/кг 1 р./4 тижні	100 Од/кг для помірних кровотеч 200 Од/кг для тяжких кровотеч	270 мкг/кг
Ціна, грн*	649,00 грн/мг ¹³	20,18 грн/Од ¹⁴	0,35 грн/Од ¹⁵

¹³закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 06.07.2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-06-001607-a>

¹⁴закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 23.11.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-005039-b>

¹⁵закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 07.06.2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-06-07-001379-a>

*відповідно до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro

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

Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з припущенням, що маса тіла пацієнта становить 70 кг. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням необхідної кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 4. Витрати на рік лікування одного пацієнта

Показник	Результати
Тривалість курсу лікування заявленим ЛЗ та компаратором, в тому числі очікувана кількість повторюваних курсів лікування	Часовий горизонт тривалості курсу лікування - 1 рік
Витрати на одного пацієнта заявленого ЛЗ (нової пропозиції), грн	Еміцизумаб для профілактики кровотеч: 3 816 120,00 грн Еміцизумаб (профілактика кровотеч)+лікування 3 епізодів кровотеч “на вимогу” ептакогом-альфа активованим*: 4 236 120,00 грн
Витрати на одного пацієнта із застосуванням компаратора, грн	1) Антиінгібіторний коагулянтний комплекс у дозі 100 ОД/кг - для профілактики кровотеч після невдалої індукції імунної толерантності (ІТІ) або коли ІТІ не розглядається: 25 779 950,00 грн** 2) Антиінгібіторний коагулянтний комплекс - для лікування 23 епізодів кровотеч “на вимогу”: 3 248 980,00 грн - у дозі 100 ОД/кг для помірних кровотеч 6 497 960,00 - у дозі 200 ОД/кг для тяжких кровотеч 3) Ептаког-альфа активований - для лікування 23 епізодів кровотеч “на вимогу” у дозі 270 мг/кг: 8 050 000,00 грн
Різниця у прямих витратах на заявлений лікарський засіб та компаратори на одного пацієнта, грн	1) Економія витрат у порівнянні з профілактикою антиінгібіторним коагулянтним комплексом: 21 963 830,00 грн 2) Економія витрат у порівнянні з лікуванням “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом для лікування тяжких кровотеч: 2 681 840,00 грн

	Додаткові витрати у порівнянні з лікуванням “на вимогу” антиінгібіторним коагулянтним комплексом для лікування помірних кровотеч: 567 140,00 грн 3) Економія витрат у порівнянні з лікуванням “на вимогу” ептакогом-альфа активованим: 4 233 880,00 грн
--	---

Примітка:

Відповідно до результатів клінічного дослідження HAVEN-1 (Oldenburg et al., 2017)¹⁶ при профілактичному застосуванні еміцизумабу у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А спостерігалось 3 епізоди кровотеч на рік, які вимагали лікування “на вимогу” засобами шунтуючої дії, та 23 епізоди кровотеч у пацієнтів, що не отримували профілактику еміцизумабом.

*Відповідно до рекомендацій Робочої групи та виконавчого комітету Центру гемофілії Великобританії (UKHCDO)¹⁷ для лікування епізодів кровотеч у пацієнтів, які отримували еміцизумаб, лікарським засобом “першої лінії” є ептаког-альфа активований (rFVIIa) у дозі 90 мкг/кг, зважаючи на високий ризик розвитку тромбозу при застосуванні вищих доз.

**Важливо зазначити, що під час профілактики антиінгібіторним коагулянтним комплексом, відповідно до результатів клінічного дослідження NCT00851721 (Antunes et al., 2013)¹⁸, частота кровотеч становила 7,9 епізодів на рік, що потребуватиме додаткових витрат на їх лікування за допомогою засобів шунтуючої дії та додатково підвищить витрати на даний сценарій.

Додаткові витрати на профілактику еміцизумабом виникають лише у разі порівняння вартості профілактики еміцизумабом з лікуванням “на вимогу” **помірних** кровотеч антиінгібіторним коагулянтним комплексом. Додаткові витрати у разі порівняння таких сценаріїв становитимуть 567 140,00 грн на одного пацієнта. Для того, щоб урівняти вартості цих сценаріїв, вартість еміцизумабу має становити 552,55 грн/мг, тобто необхідним є зниження ціни на 14,9%.

Відповідно до даних з додатків до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 кількість дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А, для яких планується закупівля лікарського засобу еміцизумаб для профілактичного використання на наступний звітний період, становить 34 пацієнти, тому розрахунки витрат на популяцію пацієнтів були проведені для 34 дорослих.

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали що витрати на закупівлю еміцизумабу на курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (ідентифікатор закупівлі: UA-2022-07-06-001607-a), що становить 649,00 грн/мг, становлять 3 816 120,00 грн для дорослого

¹⁶ https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068?query=recirc_curatedRelated_article

¹⁷ http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-Collins_et_al-2018-Haemophilia.pdf

¹⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910578/>

пацієнта, для лікування когорти пацієнтів (34 дорослих) становлять 129 748 080,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет еміцизумабу 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 застосуванні еміцизумабу, вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн), проте не перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Також, відповідно до листа МОЗ України від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22, 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 (таблиця 5).

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

Країна	Ціна за флакон	Ціна за флакон в еквіваленті*	Ціна за мг в еквіваленті*
Албанія ¹⁹	інформація недоступна		
Білорусь ²⁰	відсутня		
Болгарія ²¹	7 588,29 лев (150 мг/мл, 0,4 мл)	144 882,46 грн	2 414,71 грн
	13 279,48 лев (150 мг/мл, 0,7 мл)	253 543,78 грн	2 414,70 грн
	18 970,69 лев (150 мг/мл, 1 мл)	362 205,49 грн	2 414,70 грн
	3 794,13 лев (30 мг/мл, 1 мл)	72 440,94 грн	2 414,70 грн
Боснія і Герцеговина ²²	відсутня		
Греція ²³	4 636,32 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	173 103,96 грн	2 885,07 грн
	8 111,86 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	302 868,46 грн	2 884,46 грн
	11 587,41 євро (150 мг/мл, 1 мл)	432 633,33 грн	2 884,22 грн
	2 319,19 євро (30 мг/мл, 1 мл)	86 590,44 грн	2 886,35 грн

¹⁹<https://fsdksh.gov.al/wp-content /vendim-2022-04-13-230.pdf>

²⁰https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drurregprice/results

²¹<https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/view-medicament.xhtml>

²² <http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

²³<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihs-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

Естонія ²⁴	відсутня		
Латвійська Республіка ²⁵	відсутня		
Литва ²⁶	4 572,00 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	170 702,48 грн	2 845,04 грн
	8 001,00 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	298 729,34 грн	2 845,04 грн
	11 430,00 євро (150 мг/мл, 1 мл)	426 756,20 грн	2 845,04 грн
	2 286,00 євро (30 мг/мл, 1 мл)	85 351,24 грн	2 845,04 грн
Молдова ²⁷	відсутня		
Північна Македонія ²⁸	відсутня		
Республіка Польща ²⁹	відсутня		
Румунія ³⁰	22 539,52 румунських лей (150 мг/мл, 0,4 мл)	170 540,77 грн	2 842,35 грн
	39 391,01 румунських лей (150 мг/мл, 0,7 мл)	298 044,20 грн	2 838,52 грн
	56 242,50 румунських лей (150 мг/мл, 1 мл)	425 547,63 грн	2 836,98 грн
	11 305,19 румунських лей (30 мг/мл, 1 мл)	85 538,46 грн	2 851,28 грн
Сербія ³¹	відсутня		
Словацька Республіка ³²	відсутня		
Словенія ³³	3 151,25 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	117 656,65 грн	1 960,94 грн
	5 494,06 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	205 128,97 грн	1 953,61 грн
	7 836,88 євро (150 мг/мл, 1 мл)	292 601,67 грн	1 950,68 грн
	1 579,56 євро (30 мг/мл, 1 мл)	58 975,24 грн	1 965,84 грн
	1 465 708,00 форинтів	135 081,11 грн	2 251,35 грн

²⁴ <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

²⁵ https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti?utm_source=https%3A%2F%2Fwww.google.com.ua%2F

²⁶ <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos>

²⁷ <http://www.cnam.md/?page=157>

²⁸ https://fzo-org-mk.translate.googleusercontent.com/translate?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

²⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r>

³⁰ <https://cnas.ro/lista-medicamente/>

³¹ <https://www.rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

³² <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202207>

³³ <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

Угорщина ³⁴	(150 мг/мл, 0,4 мл)		
	2 564 989,00 форинтів (150 мг/мл, 0,7 мл)	236 391,95 грн	2 251,35 грн
	3 664 270,00 форинтів (150 мг/мл, 1 мл)	337 702,79 грн	2 251,35 грн
	732 854,00 форинтів (30 мг/мл, 1 мл)	67 540,56 грн	2 251,35 грн
Хорватія ³⁵	32 103,36 кун (150 мг/мл, 0,4 мл)	159 418,87 грн	2 656,98 грн
	56 070,69 кун (150 мг/мл, 0,7 мл)	278 435,83 грн	2 651,77 грн
	80 038,07 кун (150 мг/мл, 1 мл)	397 453,05 грн	2 649,69 грн
	16 110,89 кун (30 мг/мл, 1 мл)	80 003,46 грн	2 666,78 грн
Чеська Республіка ³⁶	108 187,06 чеська крона (150 мг/мл, 0,4 мл)	164 130,59 грн	2 735,51 грн
	189 306,96 чеська крона (150 мг/мл, 0,7 мл)	287 197,59 грн	2 735,22 грн
	274 892,33 чеська крона (150 мг/мл, 1 мл)	417 039,15 грн	2 780,26 грн
	55 137,13 чеська крона (30 мг/мл, 1 мл)	83 648,54 грн	2 788,28 грн
Чорногорія ³⁷	3 606,15 євро (150 мг/мл, 0,4 мл)	134 641,02 грн	2 244,02 грн
	6 300,23 євро (150 мг/мл, 0,7 мл)	235 228,54 грн	2 240,27 грн
	8 992,04 євро (150 мг/мл, 1 мл)	335 731,30 грн	2 238,21 грн
	1 808,20 євро (30 мг/мл, 1 мл)	67 511,86 грн	2 250,40 грн

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022³⁸

Отже, ціна еміцизумабу за результатами торгів проведених ДП «Медичні закупівлі України», що становить 649 грн/мг, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті. Відповідно до реєстру ОВЦ станом на 04.08.2022 ціна еміцизумабу, що задекларована наказом МОЗ від 25.02.2019 №470, становить 2 096,47 грн/мг. Ціна еміцизумабу з реєстру оптово-відпускних цін в Україні є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті, проте вищою, ніж ціна в Словенії.

³⁴http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurd_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pu_pha/Vegleges_PUPHA.html

³⁵<https://hzzo.hr/poslovni-subjekti/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

³⁶ <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

³⁷ https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20lijekova%20decembar%202022_g.pdf

³⁸ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates?date=01.07.2022&period=daily>

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 еміцизумаб (таблиця 6).

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

ОМТ організація	Рекомендація*
Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) ³⁹	Оцінка у розробці
Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC)	Оцінка не проводилась
Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS), 2019 ⁴⁰	Рішення на користь відшкодування для профілактики епізодів кровотечі у пацієнтів з гемофілією А, у яких розвинувся інгібітор фактора VIII, лише у випадку сильного типу інгібіторів. Ставка реімбурсації: 65% Фактична вигода (SMR) - суттєва. Фактична вигода Гемлібри є суттєвою для профілактики епізодів кровотечі лише у пацієнтів із вродженою гемофілією А, у яких розвинувся сильний інгібітор фактора VIII. Фактичних переваг Гемлібри недостатньо для відшкодування в інших клінічних ситуаціях. Покращення фактичної вигоди (ASMR) - II (значне), враховуючи те, що: - медична потреба покрита лише частково для лікування пацієнтів з вродженою гемофілією А, у яких розвинулися сильні інгібітори, - клінічні дослідження III фази, проведені виключно за участю пацієнтів, у яких розвинулися сильні інгібітори і більшість з яких страждають на важку форму гемофілії, - дані демонструють ефективність препарату Гемлібра у запобіганні кровотечам у цій популяції, особливо у дітей,

³⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11013>

⁴⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868847/fr/hemlibra-emicizumab-hemostatique

	- дані свідчать про більшу ефективність профілактики еміцизумабом, ніж профілактики за допомогою препаратів шунтуючої дії, - очікувана значна користь для показників якості життя порівняно з доступними альтернативами, - і незважаючи на невизначеність, пов'язану з його довгостроковим застосуванням в поточній практиці (вплив лікарської взаємодії з Фейбою на прогноз пацієнтів, які отримували лікування з приводу серйозних інтеркурентних кровотеч, лікування хірургічних втручань, застосування у найстарших пацієнтів, при коронарних або легких кровотечах, ризик розвитку інгібуючих антитіл до еміцизумабу, вплив на певні тести коагуляції), Комітет вважає, що Гемлібра забезпечує значне покращення фактичної вигоди (ASMR II) порівняно з препаратами шунтуючої дії (Фейба та Новосевен) у лікуванні пацієнтів із вродженою гемофілією А, у яких розвинувся сильний інгібітор фактора VIII. Комісією з економічної оцінки у сфері охорони здоров'я (CEESP) було проведено економічну оцінку Гемлібри⁴¹. Згідно з еталонним аналізом, прийнятим CEESP, з урахуванням часового горизонту 5 років, економічна доцільність еміцизумабу різниться залежно від віку початку лікування. Згідно з припущеннями та методологічними виборами, прийнятими CEESP, еміцизумаб порівняно із стандартною практикою (представленою профілактикою та лікуванням “на вимогу” препаратами шунтуючої дії) є домінуючим, коли його застосування розпочинають у віці від 0 до 18 років: еміцизумаб має 100% ймовірність того, що він буде рентабельним у дітей віком до 12 років і 90% у дітей віком від 12 до 17 років, при готовності платити до 100 000 євро/QALY (3 733 650,00 грн/QALY) та 200 000 євро/QALY (7 467 300,00 грн/QALY) відповідно. Проте, за умови зниження вартості препаратів шунтуючої дії на 10% та 15% призведе до того, що у популяції пацієнтів віком від 12 до 17 років ICER для еміцизумабу становитиме 75 885 євро/QALY (2 833 280,30 грн/QALY) та 230 648 євро/QALY (8 611 589,05 грн/QALY) відповідно. У дорослих у віці від 18 років ICER еміцизумабу в порівнянні із стандартною практикою (лікування “на вимогу” препаратами шунтуючої дії та профілактика кровотеч препаратами шунтуючої дії) становить 189 860 євро/QALY (7 088 707,89 грн/QALY). Необхідно прийняти поріг готовності платити не менше 400 000 євро/QALY (14 934 600,00 грн/QALY), щоб еміцизумаб мав 70% ймовірність того, що він буде економічно ефективним для популяції дорослих. Ціна еміцизумабу має важливий вплив на результати: після зниження ціни на 5,6% еміцизумаб стає домінуючою технологією. У випадках зниження ціни препаратів шунтуючої дії на
--	--

⁴¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/hemlibra_13122018_avis_efficiency.pdf

	10% або 15% ціна еміцизумабу повинна знизитися на 15% і 20% відповідно, щоб стати домінуючою стратегією. За ціни, заявленої виробником, вплив на бюджет еміцизумабу є від'ємним у порівнянні із препаратами шунтуючої дії і дозволяє заощадити приблизно 47,5 млн євро (1,77 млрд грн) протягом п'яти років (кількість пацієнтів є конфіденційною), що зумовлюється скороченням витрат, пов'язаних із лікуванням кровотеч за допомогою препаратів шунтуючої дії (-106 млн євро (-3,96 млрд грн)), лікуванням небажаних явищ та госпіталізацій (-1,4 млн євро (-52,27 млн грн)). Комітет наголошує, що наведені результати не враховують розширення показань до застосування еміцизумабу, заплановане на 2019 рік, для лікування пацієнтів без інгібіторів.
Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH), 2019⁴²	Проводилась оцінка лише за показанням лікування гемофілії без утворення інгібіторів фактора VIII. Крім того, проводилась економічна оцінка за показанням інгібіторної форми гемофілії А. У популяції дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А еміцизумаб є домінуючою технологією лікування порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії, але, порівняно з лікуванням “на вимогу”, ICUR для еміцизумабу становить 1 442 642 доларів США/QALY (52 755 398,24 грн/QALY), тобто необхідним є зниження ціни еміцизумабу на 42%, щоб технологія стала економічно ефективною за умовно прийнятого порогу готовності платити, що становить 50 000 доларів США (1 828 430,00 грн). Ціна еміцизумабу, використана у розрахунках, є конфіденційною ціною пропозицією виробника. За оцінками CADTH, відшкодування еміцизумабу для популяції пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А призведе до економії коштів, але відшкодування для популяції пацієнтів як з інгібіторною формою, так і без інгібіторів призведе до збільшення витрат, що становитиме 78 493 861 доларів США (2 870 410 605,36 грн) на третій рік лікування, якщо враховувати лише витрати на лікарські засоби. Аналіз сценарію з початковим віком від народження, що включає педіатричну популяцію, показує, що еміцизумаб домінує порівняно із профілактикою препаратами шунтуючої дії; однак, у порівнянні з лікуванням “на вимогу”, ICUR еміцизумабу становив 1 348 371 доларів США/QALY (49 308 039,75 грн/QALY). CADTH визначило ключове обмеження підходу виробника - використання моделі лише з двома станами, яка не дозволяє чітко моделювати ключові аспекти перебігу гемофілії чи її лікування. Це ускладнило оцінку валідності моделі; таким чином, результати ефективності витрат слід інтерпретувати з обережністю.
Австралійський консультативний комітет з	Розглянувши силу наявних доказів щодо порівняльної безпеки, клінічної ефективності та економічної доцільності, Консультативний комітет з медичних послуг Австралії (MSAC) не

⁴²<https://www.cadth.ca/hemlibra-emicizumab-economic-review-report>

фармацевтичних переваг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC), 2018⁴³	рекомендував відшкодування еміцизумабу для профілактики з метою запобігання кровотеч або зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами фактора VIII. MSAC визнав наявність переконливих доказів того, що еміцизумаб суттєво знижує частоту епізодів кровотеч; однак MSAC був стурбований тим, що економічне обґрунтування фінансування ґрунтується на зменшенні витрат на поточну практику, для якої також не було встановлено доведеної прийнятної ефективності витрат. Замість того, щоб консолідувати потенційно витрато-неефективну практику, MSAC звернувся з проханням визначити економічну доцільність поточної практики для подальшого визначення економічної доцільності еміцизумабу в запропонованій популяції. MSAC зазначив, що еміцизумаб був домінуючим в економічному аналізі із застосуванням конфіденційної ціни як порівняно із профілактикою так і із лікуванням “на вимогу” препаратами шунтуючої дії. Аналіз чутливості показав, що еміцизумаб зберіг домінування майже за всіма сценаріями. MSAC вважає, що це не обов’язково означає, що еміцизумаб є економічно доцільним, оскільки препарати шунтуючої дії самі по собі не пройшли аналізу ефективності витрат, а лише домінування недостатньо для прийняття рішень у цьому контексті. MSAC також вважає, що може бути неправдоподібним припущення про те, що пацієнти протягом усього життя приймають профілактику препаратами шунтуючої дії, враховуючи те, що пацієнти не віддають перевагу такому підходу, і тому це може бути нереалістичним компаратором у довгостроковій перспективі.
Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC), 2020⁴⁴	ЛЗ відшкодовується за певних умов. З 1 грудня 2020 року ціна виробника на ЛЗ встановлена на рівні: 1) 30 мг/1 мл = 3 570 новозеландських доларів (81 880,81 грн) 2) 60 мг/0,4 мл = 7 138 новозеландських доларів (163 715,74 грн) 3) 105 мг/0,7 мл = 12 492 новозеландських доларів (286 514,01 грн) 4) 150 мг/1 мл = 17 846 новозеландських доларів (409 312,29 грн) Конфіденційна знижка була застосована до вищезазначеної ціни Гемлібра, що зменшило її чисту ціну для закупівельника. До 1 грудня 2023 року Гемлібра має захист від змін ціни та змін у фінансуванні. Умови відшкодування вартості ЛЗ: Критерії початкового призначення гематологом (дійсне 6 місяців) - усе з переліченого: 1) Пацієнт має важку вроджену гемофілію А та кровотечу в анамнезі та використання шунтуючих засобів протягом останніх шести місяців; і 2) Або: 2.1) Протягом останніх 6 місяців у пацієнта було 6 або більше

⁴³[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/EA958A977512234CCA2581AA001CA0F1/\\$File/1510%20-%20Final%20PSD_redacted.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/EA958A977512234CCA2581AA001CA0F1/$File/1510%20-%20Final%20PSD_redacted.pdf)

⁴⁴<https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2020-11-11-decision-to-fund-emicizumab-for-patients-with-severe-haemophilia-a-and-inhibitors-of-factor-viii/>

	задокументованих та пролікованих спонтанних кровотеч, якщо він перебував на схемі лікування “на вимогу”; або 2.2) Протягом останніх 6 місяців у пацієнта було більше 2 задокументованих і вилікованих спонтанних кровотеч, якщо він перебував на профілактичному режимі лікування; і 3) Пацієнт має високий титр інгібітора фактора VIII (більше або дорівнює 5 одиницям Бетезда на мл), який зберігається протягом шести місяців або більше; і 4) У планах не передбачається великої операції протягом наступних 12 місяців; і 5) Або: 5.1) У пацієнта була невдала індукція імунної толерантності (ІТІ) після початкового періоду 12 місяців; або 5.2) Група лікування гемофілії вважає, що пацієнт не є придатним кандидатом для ІТІ; і 6) Лікування проводитиметься в максимальній дозі 3 мг/кг щотижня протягом 4 тижнів, а потім еквівалентно 1,5 мг/кг щотижня. Критерії поновлення призначення гематологом (дійсне 6 місяців) - усе з переліченого: 1) У пацієнта було не більше двох спонтанних та клінічно значущих кровотеч після закінчення періоду введення навантажувальної дози (тобто після перших чотирьох тижнів лікування до кінця 24-тижневого періоду лікування); і 2) Лікування залишається відповідним, і пацієнт отримує користь від лікування.
Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG), 2018⁴⁵	Додаткова користь не доведена через відсутність відповідних даних досліджень. Компанія визначила річні витрати на лікування еміцизумабом у розмірі 520 020,65 євро (19 415 751,00 грн) на пацієнта. Вони відповідають вартості лікарських засобів і залежать від обраного розрахунку споживання.
Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), 2018⁴⁶	Лікарський засіб відшкодовується за показанням рутинної профілактики епізодів кровотеч у пацієнтів із вродженою гемофілією А та інгібіторами фактора VIII. Крім того, уточнюється, що за вказаним показанням ЛЗ гарантовано доступ до Фонду інноваційних ліків (закон № 232 від 11.12.2016). Препарату були приписані: помірна терапевтична потреба, важлива додаткова терапевтична цінність та низька якість доказів. За показанням лікування рідкісного клінічного стану препарат визнаний інноваційним.⁴⁷

⁴⁵ <https://www.iqwig.de/en/projects/a18-20.html>

⁴⁶ <https://www.aifa.gov.it/-/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-hemlibra>

⁴⁷ https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/HEMLIBRA_v1.0.pdf

	Ціна виробника, без ПДВ (клас відшкодування "А"): 1) 30 мг/1 мл = 2 313,90 євро (86 392,93 грн) 2) 60 мг/0,4 мл = 4 627,80 євро (172 785,85 грн) 3) 105 мг/0,7 мл = 8 098,65 євро (302 375,25 грн) 4) 150 мг/1 мл = 11 569,50 євро (431 964,64 грн) Обов'язковою є знижка від ціни виробника для державних медичних установ, зокрема приватних медичних закладів, акредитованих Національною службою охорони здоров'я, на погоджених умовах.⁴⁸
Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT), 2019⁴⁹	Рада з прозорості вважає за доцільне включити препарат Гемлібра (еміцизумаб) для лікування пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами фактора VIII - у рамках модуля 4 програми політики охорони здоров'я під назвою «Національна програма лікування хворих на гемофілію та супутні геморагічні захворювання на 2019–2023 роки» за умови, що цільова популяція обмежена пацієнтами з інгібіторами фактора VIII, у яких спроби викликати імунотолерантність за допомогою стандартного лікування не мали успіху або були протипоказані. Міністерство охорони здоров'я визначило доросле та підліткове населення з гемофілією А, ускладненою наявністю інгібітора фактора VIII, як пріоритетне. Таким чином, оцінка була обмежена використанням еміцизумабу в лікуванні пацієнтів віком від 12 років з гемофілією А, ускладненою наявністю інгібітора фактора VIII. Був проведений аналіз «витрати-корисність» застосування еміцизумабу замість АКК та rFVIIa, проте інформація є конфіденційною. В рамках власних розрахунків Агентства з урахуванням середнього споживання АКК та rFVIIa на пацієнта у 2018 р. використання еміцизумабу замість препаратів шунтуючої дії є дорожчим та більш ефективним варіантом. Рада вважає фінансування запропонованої технології виправданим за умови, що цільова популяція обмежена пацієнтами, у яких наявні інгібітори фактора VIII, у яких спроби викликати імунотолерантність за допомогою стандартного лікування не мали успіху або були протипоказані.
Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів (Zorginstituut Nederland, ZIN), 2020⁵⁰	Проводилась оцінка лише за показанням лікування гемофілії без утворення інгібіторів фактора VIII. Міністерство охорони здоров'я, соціального забезпечення та спорту виключило препарат еміцизумаб (Гемлібра®) із гарантованого пакету страхування 20 березня 2019 року за показанням «важка форма гемофілії А без утворення інгібіторів фактора VIII». Для раніше зареєстрованого показання «гемофілія А з утворенням інгібіторів фактора VIII» еміцизумаб вже автоматично увійшов до базового пакету. Для моніторингу належного використання еміцизумабу у

⁴⁸ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Determina_1846-2018_Hemlibra.pdf

⁴⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6148-141-2019-zlc>

⁵⁰ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2020/09/04/weesgeneesmiddelenarrangement-emicuzimab-hemlibra-bij-de-indicatie-ernstige-hemofilie-a-met-en-zonder-remmers-tegen-factor-viii>

	голландській лікувальній практиці у НемоNED буде запрошено інформацію з Голландського реєстру гемофілії. НемоNED щорічно звітуватиме про належне використання еміцизумабу в Нідерландах на агрегованому рівні.
Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic Review, ICER), 2018⁵¹	Профілактика еміцизумабом призвела до меншої кількості випадків кровотечі, однакових років життя, підвищення QALY та нижчих витрат порівняно як з відсутністю профілактики, так і з профілактикою препаратами шунтуючої дії. Для пацієнтів віком 12 років і старше було оцінено, що профілактика еміцизумабом дозволила уникнути загалом 606 кровотеч протягом життя порівняно з відсутністю профілактики та 114 порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії, тоді як отримані QALY становили 0,91 і 0,20 порівняно з відсутністю профілактики та профілактикою препаратами шунтуючої дії відповідно. Для пацієнтів віком до 12 років очікуване зниження кількості кровотеч протягом життя становило 1091 порівняно з відсутністю профілактики та 217 порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії з відповідним збільшенням QALY на 2,39 і 0,38. Додаткові витрати протягом усього життя на профілактику еміцизумабом були приблизно на 8,9 мільйона доларів нижчими порівняно з відсутністю профілактики та на 71 мільйон доларів нижчими порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії для пацієнтів віком 12 років і старше. Для пацієнтів віком до 12 років додаткові витрати на еміцизумаб протягом життя були на 10 мільйонів доларів США (365,69 млн грн) нижчими порівняно з відсутністю профілактики та на 78,5 мільйонів доларів США (2,87 млрд грн) нижчими для еміцизумабу порівняно із профілактикою препаратами шунтуючої дії. Розрахований показник ICER для базового сценарію для еміцизумабу (як порівняно із відсутністю профілактики, так і порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії) є від'ємним, що вказує на те, що еміцизумаб, як очікується, заощадить кошти та збільшить кількість QALY за рахунок зменшення кількості кровотеч (без впливу на отримані роки життя, оскільки використано припущення про однакову смертність для кожного препарату порівняння в базовому сценарії).

*для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022⁵²

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

⁵¹ https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia_Final_Evidence_Report_041618.pdf

⁵² <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

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

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2016 № 1050 “Про затвердження Положення про здійснення відбору лікарських засобів для внесення до Національного переліку основних лікарських засобів” Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів (далі-Експертний комітет) було проведено оцінку порівняльної ефективності (результативності), порівняльної безпеки та економічної доцільності лікарського засобу еміцизумаб за показанням рутинного профілактичного лікування, запобігання або зниження частоти епізодів кровотеч у дорослих і дітей з гемофілією А (вроджений дефіцит фактору VIII) і наявністю інгібіторів до фактору VIII. Було надано наступні висновки та рекомендації Експертного комітету щодо лікарського засобу, включаючи текст пропонованих змін до Національного переліку, зроблених на підставі розгляду заяви заявника №7/з від 05.02.2018:

Лікарський засіб Гемлібра (еміцизумаб)/HEMLIBRA® (emicizumab) може бути рекомендований для включення у Національний перелік за наступних умов:

- закупівлі мають бути реалізовані тільки на центральному рівні, з огляду на те, що станом на 2019 рік центральні закупівлі є єдиним існуючим механізмом, що забезпечує контроль над обсягами замовлень.

-зниження ціни на еміцизумаб приблизно на 51% до рівня вартості лікування препаратом Фейба на режимі лікування “на вимогу” враховуючи те, що більшість дітей до 18 років (70%) знаходиться на режимі “на вимогу”, цей режим вважати стандартною практикою і альтернативою для порівняння при встановленні економічно виправданої ціни для еміцизумаб.

-переведення пацієнтів з режиму профілактики препаратом Фейба на режим профілактики з використанням препарату Гемлібра.

-призначення профілактики з еміцизумабом дітям до 5 років, що не мають системних уражень суглобів (згідно з реєстру пацієнтів відділення гемостазу

Охматдит станом на вересень 2018 року переведення на еміцизумаб показано для 12-20 дітей з інгібіторною формою гемофілії А).

Висновки та рекомендації Експертного комітету, включаючи текст пропонуваніх змін до Національного переліку (за наявності): Колегіально, шляхом голосування, на засіданні 21.11.2018 було прийнято рішення надати позитивну оцінку лікарському засобу Гемлібра (еміцизумаб)/HEMLIBRA® (emicizumab), флакони по 30 мг/мл, 60 мг/0,4 мл, 105 мг/0,7 мл та 150 мг/мл з врахуванням вищезазначених умов та рекомендацій.

Станом на 06.10.2021 відповідно до звернення МОЗ України від 13.09.2021 №25-01/26852/2-21 уповноваженим органом було проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу еміцизумаб для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII.

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

За результатами аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII та пошуку третинних джерел інформації щодо доказових даних встановлено:

- За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наразі відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги для лікування гемофілії.
- Для пацієнтів з тяжкою формою гемофілією А та з інгібіторами до FVIII **Всесвітня федерація гемофілії (WFH)** рекомендує надати більшу перевагу еміцизумабу порівняно з препаратами шунтуючої дії для зменшення епізодів кровотеч. Для пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які отримують еміцизумаб, WFH рекомендує ретельно проходити клінічний моніторинг щодо розвитку тромбозу, побічних реакцій та тромботичної мікроангіопатії.
- **Медично-наукова консультативна рада Національного фонду боротьби з гемофілією (MASAC - Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation)** надає рекомендації щодо лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до FVIII: слід уникати застосування aPCC для лікування епізоду кровотечі у пацієнтів, які отримують профілактику еміцизумабом. rFVIIa має бути першим варіантом лікування епізодів гострих кровотеч, оскільки застосування цієї комбінації не змінює профіль безпеки rFVIIa. Якщо використовується aPCC, його слід застосовувати у дозі не більше ніж 50 МО/кг, що вводиться як початкова доза, і не перевищувати

100 МО/кг/добу. Тривалість терапії аРСС також слід звести до мінімуму, оскільки тривале застосування протягом > 24 годин з дозами вище 100 МО/кг/добу може бути пов'язане з тромбозом та розвитком тромботичної мікроангіопатії. Виходячи з даних клінічних досліджень, пацієнти з інгібіторною формою гемофілії А, що мають спонтанні або травматичні епізоди кровотеч, незалежно від тактики їх введення (епізодичне або профілактичне введення препаратів шунтуючої дії), швидше за все, отримають значну користь від профілактичного введення еміцизумабу, який слід розглядати як І лінію терапії. Для пацієнтів, які отримують засоби шунтуючої дії з профілактичною метою та мають невелику кількість епізодів кровотеч, можна розглянути можливість переходу з профілактики засобами шунтуючої дії на профілактику еміцизумабом. Даний перехід зумовлений даними економічної ефективності та більш простого введення ЛЗ. Під час профілактичного застосування еміцизумабу лабораторний моніторинг не потрібен.

- **Німецько-австрійсько-швейцарське товариство досліджень тромбозу та гемостазу (German, Austrian, Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research, GTH)** рекомендує індивідуально приймати рішення щодо профілактичного застосування еміцизумабу, враховуючи індивідуальну ситуацію пацієнта (наприклад, пацієнти із стійкими інгібіторами до FVIII, венозний доступ, фенотип кровотечі) та фактори ризику.

- **Британське товариство з гематології** наголошує, що перш ніж змінювати схему лікування, слід проконсультувати пацієнта та звернути увагу на спосіб життя, особливо що стосується рівня його активності. У пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А та утворенням інгібіторів до FVIII в анамнезі слід періодично вводити FVIII для підтримки толерантності. Призначення еміцизумабу та моніторинг за станом пацієнтів з тяжкою гемофілією А, які отримують еміцизумаб, слід проводити дотримуючись національних керівництва про всі побічні реакції слід подавати у національний реєстр.

- **Робоча група та виконавчий комітет Центру гемофілії Великобританії (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation UKHCDO)** в тимчасових рекомендаціях 2018 року зазначає, що перед початком застосування еміцизумабу слід виміряти титр інгібіторів FVIII. Перша лінія лікування епізодів кровотеч має бути проведена за допомогою rFVIIa. FVIII людини або рекомбінантний свинячий FVIII можуть бути застосовані, якщо кровотеча не зникає при введенні rFVIIa, а титр інгібіторів низький; епізоди кровотечі не слід лікувати аРСС, крім випадку, коли немає інших варіантів. При використанні аРСС початкова доза не повинна перевищувати 50 ОД/кг. Якщо потрібна друга доза аРСС, пацієнт повинен бути госпіталізований для спостереження щодо потенційного розвитку ТМА.

За результатами проведеного пошуку не знайдено систематичні огляди та мета-аналізи, що узагальнюють дані клінічних досліджень вивчення ефективності

та безпеки еміцизумабу у порівнянні з rFVIIa та aPCC у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А. Первинних прямих та/або непрямих доказових даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з rFVIIa та aPCC не знайдено. Ефективність та безпеку еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А вивчали у 4-х клінічних дослідженнях: HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 та HAVEN 4.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою для аналізу були взяті результати відкритого, багатоцентрового, рандомізованого фази III клінічного дослідження HAVEN 1 за участі підлітків (≥ 12 років) та дорослих з інгібіторною формою гемофілії А (N = 113) (Oldenburg et al., 2017)⁵³ прийнятної методологічної якості.

Порівнюючи результати пацієнтів, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування засобами шунтуючої дії та які отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1 (група А) і пацієнтів, які отримували до включення у дослідження епізодичне лікування ВРА без профілактики еміцизумабом у HAVEN 1 (група В) спостерігалась статистично достовірна різниця кількості пролікованих кровотеч – 2,9 (95% CI 1,7-5,0) vs 23,3 (95% CI 12,3-43,9) (RR 0,13, P<0,0001) відповідно; щодо усіх епізодів кровотеч (з/без лікування ВРА) – 5,5 (95% CI 3,58; 8,6) vs 28,3 (95% CI 16,79; 47,76) (RR 0,203, P<0,0001); щодо пролікованих епізодів спонтанних кровотеч – 1,3 (95% CI 0,73; 2,19) vs 16,8 (95% CI 9,94; 28,30) (RR 0,08, P<0,0001); щодо пролікованих епізодів суглобових кровотеч – 0,8 (95% CI 0,26; 2,20) vs 6,7 (95% CI 1,99; 22,42) (RR 0,11, P=0,0050); щодо пролікованих епізодів кровотеч у суглоби-мішені – 0,1 (95% CI 0,03; 0,58) vs 3,0 (95% CI 0,96; 9,13) (RR 0,50, P=0,0002). Відсоток пацієнтів з нульовою кількістю кровотеч становив у групі А 62,9% (95% CI 44,9; 78,5) vs 5,6% (95% CI 0,1; 27,3).

Аналізуючи дані пацієнтів, які до включення у дослідження отримували профілактику ВРА та отримували профілактику еміцизумабом у HAVEN 1 (група С), встановлено, що кількість пролікованих кровотеч – 5,1 (95% CI 2,28-11,2); всі епізоди кровотеч (з/без лікування ВРА) – 6,5 (95% CI 3,43; 12,43); проліковані епізоди спонтанних кровотеч – 3,1 (95% CI 1,20; 8,02); проліковані епізоди суглобових кровотеч – 0,6 (95% CI 0,21; 1,48); проліковані кровотечі у суглоби-мішені – 0,3 (95% CI 0,10; 0,95). Відсоток пацієнтів з нульовою кількістю кровотеч становив 69,4% (95% CI 54,6; 81,7).

У жодного учасника дослідження не виявлено антитіл до ЛЗ. Відсоток пацієнтів, які мали побічні реакції Grade ≥ 3 , був порівняний серед трьох груп дослідження. Відсоток побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, у групі А становив 38,2%, групі В – 7,7%, групі С – 18,4%.

⁵³ https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068?query=recirc_curatedRelated_article

Серед серйозних побічних реакцій спостерігались ТМА у групі А - 1(2,9%), групі С - 1 (2,0%), некроз шкіри, тромбофлебіт поверхневих вен, залізодефіцитна анемія лише у групі А 1 (2,9%), 1 (2,9%), 1 (2,9%), відповідно.

ТМА, некроз шкіри та тромбофлебіт поверхневих вен виникали у пацієнтів, які отримували кілька інфузій аРСС на фоні профілактики еміцизумабом до настання події. Обидві події ТМА минули після припинення лікування аРСС. З 104 учасників, які отримували профілактику еміцизумабом, для лікування кровотеч застосовували аРСС - 28 пацієнтів (27%), rFVIIa - 34 (33%) та обидва засоби шунтуючої дії - 13 (12%).

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

Таким чином, наразі відсутні прямі порівняльні дослідження клінічної ефективності та безпеки еміцизумабу з rFVII або аРСС (в режимі профілактичного введення та лікування “на вимогу”). Клінічна ефективність та безпека еміцизумабу у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А вивчалась у клінічному дослідженні HAVEN 1, яке є рандомізованим, але відкритим, за участі невеликої кількості пацієнтів (група А - 35, група В - 18, група С - 49). Медіана тривалості періоду лікування в групі А – 29,29 тижні (0,1-48,9), в групі В - 24,14 (23,0-26,0), в групі С - 19,14 (6,9-45,3). Результати групи С представлені для пацієнтів, які до включення у дослідження отримували профілактику ВРА і у дослідженні отримували профілактику еміцизумабом.

Даний висновок від 06.10.2021 було оновлено після отримання листа МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 з метою врахування положень постанови Кабінету Міністрів України від 22.07.2022 № 816 “Про внесення змін до постанов Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 р. № 1300 і від 27 січня 2021 р. № 61” при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою та внесення у висновок уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу еміцизумаб інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу.

У Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216⁵⁴ еміцизумаб включений для лікування дітей з інгібіторною формою гемофілії типу А або В (30, 60, 105 мг) та для лікування дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А у режимі профілактики (30, 60, 105, 150 мг).

Слід відзначити, що розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепція розвитку системи надання

⁵⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки⁵⁵. З урахуванням положень Концепції рекомендовано продовжити забезпечення пацієнтів, які страждають на гемофілію А та В специфічним лікуванням. Відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 кількість пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії типу А - 49 дорослих за даними 2022 року.

За результатами аналізу встановлено, що вплив на бюджет еміцизумабу для лікування 34 пацієнтів на 1 рік становить 129 748 080,00 грн і є великим (перевищує 100 млн грн), але меншим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році.

Додаткові витрати на профілактику еміцизумабом виникають лише у разі порівняння вартості профілактики еміцизумабом з лікуванням “на вимогу” помірних кровотеч антиінгібіторним коагулянтним комплексом. Додаткові витрати у разі порівняння таких сценаріїв становитимуть 567 140,00 грн на одного пацієнта на 1 рік. Для того, щоб урівняти вартості цих сценаріїв, вартість еміцизумабу має становити 552,55 грн/мг, тобто необхідним є зниження ціни на 14,9%.

Ціна еміцизумабу за результатами торгів проведених ДП «Медичні закупівлі України» станом на липень 2022 року, що становить 649 грн/мг, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті. Відповідно до реєстру ОВЦ станом на 04.08.2022 ціна еміцизумабу, що задекларована наказом МОЗ від 25.02.2019 №470, становить 2 096,47 грн/мг. Ціна еміцизумабу з реєстру оптово-відпускних цін в Україні є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті, проте вищою, ніж ціна в Словенії.

За результатами аналізу рекомендацій організацій з ОМТ інших країн щодо лікарського засобу еміцизумаб виявлено наступну інформацію: позитивні рекомендації, проте з урахуванням відповідних умов - HAS (Франція) (ICER/QALY порівняно із стандартною практикою становить 189 860 євро/QALY для дорослих пацієнтів), AOTMiT (Польща), PHARMAC (Нова Зеландія), AIFA (Італія); не рекомендовано - PBAC (Австралія) (еміцизумаб був домінуючою технологією із застосуванням конфіденційної ціни як порівняно із профілактикою так і із лікуванням “на вимогу” препаратами шунтуючої дії); оцінка триває - NICE (Велика Британія); оцінка не проводилась - SMC (Шотландія); оцінка проводилась, проте відсутня рекомендація - IQWiG (Німеччина), ICER (США) (показник ICER для еміцизумабу як порівняно із лікуванням “на вимогу”, так і порівняно з профілактикою препаратами шунтуючої дії є від’ємним, тобто технологія є домінуючою), CADTH (Канада) (еміцизумаб є домінуючою технологією для дорослих пацієнтів порівняно з профілактикою препаратами

⁵⁵ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

шунтуючої дії, ICUR для еміцизумабу становить 1 442 642 доларів США/QALY порівняно з лікуванням “на вимогу”), ZIN (Нідерланди).

Враховуючи додаткове звернення МОЗ щодо надання інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу звертаємо увагу, що державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення фармакоекономічного аналізу і висновки має певні обмеження, а саме відсутні результати розрахованого інкрементального показника ефективності витрат ICER (якщо доцільно) та рекомендований відсоток знижки, необхідні для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», що відбулось 30.08.2022, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи невизначеність кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленої медичної технології, а також великий вплив на бюджет (перевищує 100 млн грн), рекомендовано застосування процедури договорів керованого доступу до лікарського засобу еміцизумаб за показанням профілактики кровотеч у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А.

Поряд з тим, при порівнянні вартості профілактики еміцизумабом з лікуванням “на вимогу” помірних кровотеч антиінгібіторним коагулянтним комплексом виникають додаткові витрати. Для зрівняння вартості цих сценаріїв потрібно знизити ціну на еміцизумаб на 14,9%.

Для досягнення ефективності витрат рекомендовано оцінити вплив на бюджет усіх лікарських засобів, які застосовуються в терапії гемофілії А та закуповуються централізовано. Наразі у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7.03.2022 р. №216, включено антиінгібіторний коагулянтний комплекс, еміцизумаб та ептаког альфа активований.

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

Еміцизумаб – інноваційний препарат, показаний для рутинної профілактики з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у хворих на гемофілію А.

Застосування еміцизумабу має великий вплив на бюджет та несе додаткові витрати порівняно із лікуванням епізодів помірних кровотеч «на вимогу» антиінгібіторним коагулянтним комплексом. При цьому є невизначеності у

кількості пацієнтів, які будуть застосовувати еміцизумаб, а також тих, які будуть мати епізоди кровотеч та будуть потребувати лікування «на вимогу».

За результатами проведеної оцінки медичної технології також рекомендовано:

- розробити Уніфікований клінічний протокол для лікування гемофілії;
- визначити чіткі критерії для призначення еміцизумабу для профілактики кровотеч у дорослих пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А;
- проводити збір реальних даних щодо ефективності та безпеки застосування еміцизумабу для клінічної оцінки препарату при довгостроковому застосуванні з подальшим їх аналізом з метою повторної оцінки медичної технології на основі отриманих даних.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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