



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: фібриноген 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. Надані 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:
26.06.2024

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу фібриноген людини, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій/інфузій, по 1 г порошку у скляному флаконі; по 50 мл розчиннику (вода для ін'єкцій) у скляному флаконі, за показанням лікування кровотеч і періопераційна профілактика у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи

Фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, 26.06.2024

афібриногенемією зі схильністю до кровотеч була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (листи МОЗ України від 01.05.2024 №25-04/18396/2-24, від 07.05.2024 №25-04/19059/2-24 та від 15.05.2024 №25-04/20358/2-24).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 26.06.2024 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ФІБРИГА, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій/інфузій, по 1 г порошку у скляному флаконі; по 50 мл розчиннику (вода для ін'єкцій) у скляному флаконі.

Виробник - Октафарма АБ, Швеція; Октафарма Фармацевтика Продуктінсгес. м.б.Х., Австрія; Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина; Б. Браун Мелсунген АГ, Німеччина.

Заявник - Октафарма Фармацевтика Продуктінсгес. м.б.Х., Австрія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ФІБРИГА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Fibrinogen, human

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

діюча речовина: фібриноген людини;

1 флакон порошку для розчину для ін'єкцій/інфузій містить 1 г фібриногену людини;

допоміжні речовини: натрію хлорид; натрію цитрат, дигідрат; гліцин, L-аргініну гідрохлорид.

Розчинник: вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій/інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування слід проводити під наглядом лікаря, який має досвід у лікуванні порушень згортання крові.

Дози

Доза та тривалість замісної терапії залежать від тяжкості порушення, локалізації та об'єму кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта.

Слід визначати (функціональний) рівень фібриногену, щоб розрахувати індивідуальну дозу, і кількість і частоту введення слід визначати у кожного пацієнта окремо шляхом постійного вимірювання рівня фібриногену в плазмі крові

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

та безперервного моніторингу клінічного стану пацієнта та іншої замісної терапії, що використовується.

У разі обширного хірургічного втручання важливим є чіткий моніторинг замісної терапії за допомогою аналізу крові на гемостаз (аналіз коагулюючої активності).

Профілактика у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією та відомою схильністю до кровотеч.

Щоб запобігти надмірним кровотечам під час хірургічних операцій, рекомендується профілактичне лікування для підвищення рівнів фібриногену до 1 г/л та підтримання фібриногену на цьому рівні до досягнення гемостазу і понад 0,5 г/л до повного загоєння рани.

Біологічний період напіввиведення фібриногену становить 3–4 дні. Тому за відсутності споживання фібриногену під час операції повторне лікування людським фібриногеном зазвичай не потрібне. При накопиченні, що відбувається у разі повторного введення з профілактичною метою, дозу та частоту слід визначати відповідно до терапевтичних цілей лікаря для конкретного пацієнта.

Лікування кровотечі у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією

Кровотечі слід лікувати, щоб досягти рекомендованого цільового рівня фібриногену в плазмі крові 1 г/л. Цей рівень необхідно підтримувати до досягнення гемостазу.

Препарат ФІБРИГА слід вводити повільно внутрішньовенно з рекомендованою максимальною швидкістю 5 мл на хвилину пацієнтам із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією та з рекомендованою максимальною швидкістю 10 мл на хвилину пацієнтам із набутим дефіцитом фібриногену.

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

ФІБРИГА, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій/інфузій, по 1 г порошку у скляному флаконі; по 50 мл розчиннику (вода для ін'єкцій) у скляному флаконі, реєстраційне посвідчення: UA/18890/01/01, термін дій необмежений з 11.08.2021 по 11.08.2026.

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

Антигеморагічні засоби. Фібриноген людини. Код АТХ B02B B01.

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 додатку до листа звернення МОЗ (лист від 15.05.2024 №25-04/20358/2-24) вказане одне показання до медичного

застосування: лікування кровотеч і періопераційна профілактика у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч.

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

Лікування кровотеч і періопераційна профілактика у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч.

Як додаткова терапія до лікування неконтрольованих сильних кровотеч у пацієнтів із набутою гіпофібриногенемією в процесі хірургічного втручання.

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

У листі МОЗ України (лист від 01.05.2024 №25-04/18396/2-24) зазначено, що відповідно до пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (далі - Порядок), підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність незадоволеної потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я².

Як зазначено у листі МОЗ України, відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” пріоритетним напрямом є екстрена медична допомога та медицина катастроф, а також надання якісних та доступних медичних послуг пацієнтам у невідкладних станах³.

Окрім звернення МОЗ щодо проведення державної ОМТ лікарського засобу фібриноген людини, уповноваженим органом було отримано 33 листи - звернення від департаментів та управлінь охорони здоров'я обласних адміністрацій, представників Київської міської ради, закладів охорони здоров'я, благодійного фонду “Діти з гемофілією”, громадської спілки “Орфанні захворювання України” та Асоціації неонатологів України щодо необхідності включення фібриногену людини до Національного переліку основних лікарських засобів (далі - Національний перелік), з метою можливості його закупівлі за кошти державного бюджету. В листах зазначено, що фібриноген людини є життєво необхідним для лікування кровотеч у пацієнтів з гіпофібриногенемією та афібриногенемією, а у практичному застосуванні зазначений лікарський засіб показав свою високу ефективність.

² Постанова Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 “Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-%D0%BF#Text>

³ Наказ МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

Спадковий дефіцит інших факторів згортання крові (МКХ-10 - D68.2), що включає в себе вроджену гіпофібриногенемію та вроджену афібриногенемію віднесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778⁴.

Забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових «Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки» (далі - Концепція). Метою цієї Концепції є 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. Мета і цілі цієї Концепції відповідають Цілям сталого розвитку на 2016 – 2030 роки, затвердженим Порядком денним в галузі розвитку на Саміті ООН, що відбувся у вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної Асамблеї ООН⁵.

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)

Захворювання, що впливають на рівень фібриногену, можуть бути спадковими або набутими. Причинами виникнення набутого дефіциту фібриногену є його знижений синтез, підвищене споживання або ж гемодилуція (англ. hemodilution) внаслідок хірургічних, акушерських кровотеч, травм, захворювань печінки та інших причин⁶.

На відміну від набутих, вроджені порушення фібриногену є наслідком мутацій у гомозиготному, гетерозиготному або складному гетерозиготному (англ. compound heterozygote) стані в одному з трьох генів, що кодують ланцюги фібриногену, що може впливати на синтез, збір, внутрішньоклітинний процес,

⁴Наказ МОЗ України від 27.10.2014 №778 “Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

⁵Розпорядження КМУ від 28.04.2021 р. № 377-р “План заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁶<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/JBM.S90693>

стабільність або секрецію фібриногену. Генетичне дослідження є ключовим моментом для підтвердження клінічного діагнозу. Ідентифікація точних генетичних мутацій вроджених розладів фібриногену є важливою для раннього тестування інших груп ризику та кращого розуміння кореляції між клінічним фенотипом і генотипом⁷.

Відповідно до міжнародної класифікації BOOЗ МКХ-11 спадковий дефіцит фактора I (фібриногену) має код 3B14.0 (3B14.0 Hereditary deficiency of factor I)⁸. Вроджені порушення фібриногену — рідкісна патологія гемостазу, що включає кількісні (афібриногенемія, гіпофібриногенемія) та якісні (дисфібриногенемія та гіподисфібриногенемія) порушення. Клінічний фенотип дуже неоднорідний, асоціюється з кровотечею, тромбозом або відсутністю симптомів. Вроджені розлади фібриногену можна розділити на розлади типу I та II. Розлади I типу (афібриногенемія та гіпофібриногенемія) впливають на кількість фібриногену в крові людини (рівень фібриногену знижується до менше 1,8 г/л), тоді як тип II (дисфібриногенемія та гіподисфібриногенемія) впливає насамперед на якість фібриногену в кровообігу^{9,10}. Відповідно до лабораторних параметрів, необхідних для визначення тяжкості захворювання, запропонованих Європейською мережею рідкісних порушень згортання крові (англ. European Network of Rare Bleeding Disorders) за підтримки Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Haemostasis), кількісний дефіцит фібриногену можна класифікувати як легку гіпофібриногенемію (нижня межа нормального рівня — 1,0 г/л), помірну гіпофібриногенемію (0,9–0,5 г/л), важку гіпофібриногенемію (0,5–0,1 г/л) і афібриногенемію (рівень фібриногену, який не піддається вимірюванню <0,1 г/л)^{11,12}.

За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів Orphanet за кодом ORPHA:98880 (сімейна афібриногенемія, англ. familial afibrinogenemia)¹³ за кодом ORPHA:101041 (сімейна гіпофібриногенемія, англ. Familial hypofibrinogenemia)¹⁴ поширеність афібриногенемії оцінюється 1/1 000 000, гіпофібриногенемія зустрічається частіше. Поширеність серед обох статей однакова. Дефіцит фібриногену може бути виявлено в будь-якому віці, але афібриногенемія зазвичай проявляється в ранньому дитинстві, частіше в неонатальному періоді.

Відповідно до інформації, отриманої від клінічних експертів Національної дитячої спеціалізованої лікарні “Охматдит” (далі - НДСЛ “Охматдит”), достовірної інформації щодо загальної кількості пацієнтів в Україні із вродженою

⁷<https://www.mdpi.com/2075-4418/11/11/2140>

⁸ <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1452989457>

⁹<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4616>

¹⁰ <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0033-1349222>

¹¹ <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/11/2140>

¹² [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)06463-7/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)06463-7/fulltext)

¹³ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/98880?name=afibrinogenemia&mode=name>

¹⁴ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/101041?name=hypofibrinogenemia&mode=name>

гіпофібриногенемією чи афібриногенемією немає. За міжнародними даними частота цих захворювань складає в середньому 1 випадок на 1 млн населення. Вроджені порушення фібриногену становлять приблизно 8% рідкісних порушень згортання крові. В Центрі патології гемостазу НДСЛ “Охматдит” діагностовані та знаходяться на диспансерному обліку 13 дітей: 12 пацієнтів з гіпофібриногенемією та 1 пацієнт з афібриногенемією.

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

З метою аналізу рекомендацій щодо застосування фібриногену людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч 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 щодо третинних джерел:

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)¹⁵ не включений фібриноген людини.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні чинні клінічні протоколи та стандарти медичної допомоги для лікування пацієнтів із гіпофібриногенемією чи афібриногенемією¹⁶.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. **Настанова щодо діагностики та лікування рідкісних порушень згортання крові організації лікарів Центру гемофілії Великої Британії від імені Британського комітету зі стандартів у гематології, 2014. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, 2014¹⁷.**

Дефіцит фібриногену – це аутосомно-рецесивний або домінантний розлад, при якому кількісні (афібриногенемія або гіпофібриногенемія) або якісні (дисфібриногенемія) дефекти білкових ланцюгів фібриногену Aα, Bβ або γ призводять до зниження функціонального фібриногену.

Рекомендації:

¹⁵<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadcatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

¹⁶ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹⁷ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13058>

1. При сильній кровотечі або великому хірургічному втручанні у пацієнтів із афібриногенемією, гіпофібриногенемією або геморагічною дисфібриногенемією слід розглянути концентрат фібриногену 50–100 мг/кг, при необхідності менші дози повторюють з інтервалом 2–4 дні для підтримання активності фібриногену $>1,0$ г/л. *Клас рекомендацій ІІС.*

2. Рекомендовано розглянути можливість довготривалої профілактики у випадках, коли в особистому або сімейному анамнезі є випадки тяжких кровотеч або активність фібриногену $<0,1$ г/л, використовуючи концентрат фібриногену спочатку 50–100 мг/кг один раз на тиждень, скоригований для підтримання активності фібриногену $>0,5$ г/л. *Клас рекомендацій ІІС.*

3. Жінкам з активністю фібриногену $<0,5$ г/л або з попередніми несприятливими наслідками вагітності розглянути можливість профілактики протягом всієї вагітності з використанням концентрату фібриногену спочатку 50–100 мг/кг двічі на тиждень, скоригованого для підтримання активності фібриногену >1 г/л. *Клас рекомендацій ІІС.* Рекомендовано розглянути можливість додаткового введення концентрату фібриногену при встановленій пологовій діяльності для забезпечення активності фібриногену $>1,5$ г/л протягом щонайменше 3 днів. *Клас рекомендацій ІІС.*

4. Рекомендовано розглянути кріопреципітат зі зниженим вмістом патогенів 15–20 мл/кг, якщо концентрат фібриногену недоступний. *Клас рекомендацій ІІС.*

2. Рекомендації Національного фонду боротьби з гемофілією схвалені медичною та науково-консультативною радою фонду щодо засобів, ліцензованих для лікування гемофілії та окремих розладів системи згортання крові. MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Selected Disorders of the Coagulation System, 2023¹⁸.

Лікування пацієнтів із рідкісними вродженими порушеннями згортання крові.

Для лікування дефіциту фібриногену доступні два концентрати фібриногену, отримані з плазми. Один продукт концентрату фібриногену (людини) нагрівають у водному розчині (пастеризованому) при 60°C протягом 20 годин. Інший доступний концентрат фібриногену проходить обробку розчинником/детергентом і нанофільтрацію. Обидва препарати можна використовувати для лікування пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією та афібриногенемією. Жоден продукт не був схвалений для використання пацієнтами з дисфібриногенемією.

Оскільки кріопреципітат не пройшов жодних етапів ослаблення вірусу, кріопреципітат не слід використовувати для лікування пацієнтів з афібриногенемією, за винятком випадків, що загрожують життю, коли концентрат фібриногену недоступний.

¹⁸ https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/272_Treatment.pdf

Додатково було проаналізовано пропозиції Французького референтного центру з гемофілії та рідкісних розладів згортання крові щодо лікування рідкісних спадкових розладів згортання крові. **Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders, 2023¹⁹.**

Метою замісної терапії концентратом фібриногену для лікування гострих кровотеч є досягнення рівня фібриногену >1 г/л при незначних кровотечах і $>1,5$ г/л при великих кровотечах (*Клас рекомендація ІІС*).

Якщо рівень фібриногену невідомий, у надзвичайних ситуаціях можна ввести початкову дозу (50–70 мг/кг). При афібриногенемії 50–70 мг/кг фібриногену підвищує рівень фібриногену в плазмі до ~ 1 г/л. Дози та частота ін'єкцій після першої інфузії фібриногену зазвичай становлять 2–4 дні, але їх необхідно адаптувати відповідно до клінічної ситуації та лабораторних результатів. Період напіввиведення фібриногену *in vivo* оцінюється приблизно в 3–4 дні. У дітей з масою тіла <40 кг дозу фібриногену необхідно збільшити на ~ 20 мг/кг порівняно з дорослими (*Клас рекомендації ІІС*).

Деякі непорівняльні дослідження підтвердили ефективність і безпеку концентрату фібриногену для профілактики перед операцією. Залежно від типу операції та ризику кровотечі мінімальний рівень фібриногену щонайменше 1–1,5 г/л до загоєння рани є адаптованим до більшості ситуацій. Під час великої операції або сильної кровотечі можна використовувати фібриноген (50–100 мг/кг) у 1-й день для досягнення цільового рівня фібриногену $>1,5$ г/л (*Клас рекомендації ІІС*); потім дозу можна адаптувати для підтримки мінімального рівня 1,0–1,5 г/л до загоєння рани.

У додатках до листа МОЗ України від 15.05.2024 № 25-04/20358/2-24 для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу фібриноген людини зазначено, що компаратором є кріопреципітат.

Кріопреципітат - компонент плазми, отриманий із свіжозамороженої плазми шляхом преципітації білків методом заморожування-розморожування з подальшим концентруванням і ресуспендуванням осаджених білків у малому об'ємі плазми. Кріопреципітат включений до Додатку 1 “Номенклатура донорської крові та компонентів крові” Порядку дотримання показників безпеки та якості донорської крові та компонентів крові, затвердженого наказом МОЗ від 09.03.2010 № 211, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 08.06.2010 за № 368/17663. В Україні прийнятними результатами показників якості кріопреципітату є вміст

¹⁹ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nejh.13941>

фібриногену вище або дорівнює 140 мг в дозі та фактору VIIIc - вище або дорівнює 70 міжнародних одиниць в дозі²⁰.

З метою проведення аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки фібриногену людини з релевантним компаратором в Україні для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, уповноваженим органом був проведений аналіз інформації щодо реальної клінічної практики ведення пацієнтів з вродженою гіпофібриногенемією та афібриногенемією в Україні.

На момент проведення державної ОМТ за скороченою процедурою відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, чинний уніфікований клінічний протокол лікування вродженої афібриногенемії чи гіпофібриногенемії в Україні. У міжнародній практиці аналіз третинних джерел показав, що фібриноген людини рекомендовано як терапію першої лінії для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, за його відсутності рекомендовано застосування кріопреципітату за даними рекомендацій Центру гемофілії Великої Британії від імені Британського комітету зі стандартів у гематології (2014), Національного фонду боротьби з гемофілією (2023).

Кріопреципітат вперше включений до 23 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих, 2023 року та до 9 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дітей (WHO Model List of Essential Medicines) для використання при гемофілії А, хворобі фон Віллебранда, акушерських кровотечах та при порушенні згортання крові, пурпурі або інших геморагіях чи пов'язаних з ними станами, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу. В Національному переліку кріопреципітат на момент проведення державної ОМТ за скороченою процедурою відсутній.

За даними Державного реєстру лікарських засобів в Україні зареєстровано 1 лікарський засіб для лікування пацієнтів з вродженою афібриногенемією чи гіпофібриногенемією, а саме - фібриноген людини.

У статті О.В. Стасишин, д. мед. н., старшого наукового співробітника ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів зазначено, що для зупинення кровотеч при дефіциті фактора I (фібриногену) використовують препарати плазми крові, концентрат фібриногену, кріопреципітат, свіжозаморожену плазму. Також можна застосовувати антикоагулянти, щоб

²⁰ Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09 березня 2010 року N 211 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02 травня 2023 року N 818), зареєстровано в Міністерстві юстиції України 29 червня 2023 р. за N 1108/40164, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0368-10#Text>

запобігти утворенню тромбів, оскільки це ускладнення може виникнути після замісної терапії фібриногеном²¹.

За даними Українського центру трансплант-координації основним призначенням для кріопреципітату є гемофілія, хвороба Віллебранда²².

Уповноважений орган у відповідь на звернення та листи від департаментів та управлінь охорони здоров'я обласних адміністрацій, представників Київської міської ради, закладів охорони здоров'я та Асоціації неонатологів України, також звернувся за інформацією з метою уточнення даних щодо досвіду ведення пацієнтів із вродженою гіпо- або афібриногенемією.

Фахівці КНП "Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний заклад" та КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради", КНП "Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня", управління охорони здоров'я Сумської обласної державної адміністрації, відмітили, що наразі пацієнтів саме із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією та досвіду лікування таких пацієнтів **у них** немає.

У відповідь на лист-запит уповноваженого органу клінічні фахівці НДСЛ "Охматдит" МОЗ України зазначили, що у пацієнтів із вродженою гіпо- або афібриногенемією зі схильністю до кровотеч лікування та періопераційна профілактика можуть включати в себе використання таких препаратів, як концентрат фібриногену або кріопреципітат. Ці засоби можуть допомогти збільшити рівень фібриногену в крові та покращити згортання крові, зменшуючи таким чином ризик кровотечі у пацієнтів з відповідними патологіями. В реальній клінічній практиці в Україні пацієнти із вродженою афібриногенемією чи гіпофібриногенемією отримують лікування кріопреципітатом. І тільки при наявності препаратів концентрату фібриногену отримують лікування концентратом фібриногену. Проте, більшість країн світу перевагу надають використанню очищеного та вірусно-інактивованого концентрату фібриногену і тільки в разі його відсутності може бути використаний кріопреципітат. Важливим є висока ступінь очищення лікарського засобу фібриноген людини, подвійна інактивація вірусів, відсутність небажаних ускладнень, швидке розведення, зберігання при кімнатній температурі

Отже, для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та аналізу впливу на бюджет кріопреципітат, зазначений у листі МОЗ від 15.05.2024 № 25-04/20358/2-24 як компаратор, є прийнятним в умовах реальної клінічної практики в Україні.

²¹ Вроджені коагулопатії: сучасні погляди на діагностику та лікування (закінчення), О.В. Сташин, д. мед. н., старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів,

<https://health-ua.com/article/64578-vrodzhen-koagulopat-suchasn-poglyadi-nadagnostiku-talkuvannya-zaknchennya>

²² <https://utcc.gov.ua/tvoye-krov-mozhe-voyuvaty/yak-vykorystovuyut-krov-ta-komponenty-krovi/>

З метою проведення аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки фібриногену людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч уповноваженим органом з державної ОМТ здійснено пошук вторинних джерел доказових даних у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку фібриногену порівню з кріопреципітатом для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч.

Популяція (P, population): пацієнти із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч.

Втручання (I, intervention): фібриноген (доза розраховується індивідуально).

Компаратор (C, comparator): кріопреципітат.

Кінцеві точки (O, outcomes): смертність, об'єм крововтрати, час зупинки кровотечі, рівень фібриногену в плазмі крові, максимальна міцність згустку.

Пошук літератури був обмежений англійськими статтями.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки фібриногену порівняно з кріопреципітатом для лікування пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч.

Критерії виключення: рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

Ключові слова пошуку: hereditary deficiency factor I, hereditary hypofibrinogenemia, hereditary afibrinogenemia, congenital deficiency factor I, congenital hypofibrinogenemia, congenital afibrinogenemia, familial afibrinogenemia, familial hypofibrinogenemia, fibrinogen, fibrinogen human, Fibryga, cryoprecipitate. Під час пошуку інформації були використані оператори “Boolean” (AND, OR). Використані фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review.

У результаті пошуку в базах PubMed та Cochrane систематичних оглядів та мета-аналізів, які б досліджували ефективність та безпеку фібриногену порівняно з кріопреципітатом для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч не виявлено.

Для пошуку первинних джерел доказових даних за визначеним клінічним питанням були змінені фільтри, що застосовувались в пошуковій стратегії на фільтри: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical

Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Multicenter Study. У результаті пошуку в базі PubMed виявлено 13 публікацій, за результатами пошуку в базі Cochrane виявлено 1 публікацію. Після вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню публікацій не було знайдено. На всіх етапах пошуку публікацій з метою їх включення/виключення з подальшого клінічного аналізу проводили паралельно два незалежних експерта.

Для пошуку досліджень, які є завершені, але ще не опубліковані, уповноваженим органом додатково проведений пошук досліджень у реєстрі клінічних випробовувань ClinicalTrials.gov. За результатом пошуку знайдено проспективне, відкрите, з історичним контролем клінічне дослідження фази ІІb (NCT00916656)²³, що відповідає визначеному клінічному питанню, проте не знайдено відповідних публікацій до нього та опублікованих результатів, оскільки за даними ClinicalTrials.gov. дослідження було припинено достроково, ще до реєстрації першого учасника.

Оскільки, в результаті проведеного пошуку відсутні прямі порівняння (англ. head-to-head trials) фібриногену з визначеним компаратором, уповноваженим органом проведений пошук досліджень окремо щодо клінічної ефективності фібриногену та окремо щодо клінічної ефективності кріопреципітату з метою здійснення непрямого порівняння. В результаті проведеного пошуку були відсутні дослідження кріопреципітату для визначеної цільової популяції, що унеможливило проведення непрямого порівняння.

В той же час знайдено два дослідження, що вивчають ефективність та безпеку фібриногену у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, та відібрано до подальшого аналізу наступні публікації:

- *Lissitchkov T. et al, 2020 “Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients”*²⁴;
- *Khayat C. et al, 2021 “Efficacy and safety of fibrinogen concentrate for on-demand treatment of bleeding and surgical prophylaxis in pediatric patients with congenital fibrinogen deficiency”*²⁵;

Відібрані публікації містять результати двох досліджень вивчення ефективності та безпеки концентрату фібриногену у дітей, підлітків та дорослих з вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією для лікування кровотечі за потреби та хірургічної профілактики.

Дослідження ІІІ фази FORMA-02, NCT02267226 (публікація *Lissitchkov T. et al, 2020*) було проспективним, багатоцентровим, відкритим, неконтрольованим

²³ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00916656>

²⁴ Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients; <https://www.jthjournal.org/action/showPdf?pii=S1538-7836%2822%2900278-1>

²⁵ Efficacy and safety of fibrinogen concentrate for on-demand treatment of bleeding and surgical prophylaxis in pediatric patients with congenital fibrinogen deficiency; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14230>

дослідженням ефективності та безпеки фібриногену для лікування кровотечі за потреби та хірургічної профілактики у пацієнтів старше 12 років.

Доза фібриногену людини розраховувалась індивідуально для кожного пацієнта на основі базового рівня фібриногену та цільової концентрації фібриногену в плазмі 100 мг/дл (рекомендована нижня межа 80 мг/дл) при незначних кровотечах або невеликих хірургічних втручаннях та 150 мг/дл (рекомендована нижня межа 130 мг/дл) при значних кровотечах або великих хірургічних втручаннях.

Тридцять три пацієнти були включенні в дослідження, 25 з яких отримали принаймні одну інфузію фібриногену (популяція безпеки). З них 24 пацієнти отримували фібриноген для лікування одного або кількох епізодів кровотеч (популяція кровотеч; загалом 89 епізодів кровотеч) і дев'ять отримали фібриноген як хірургічну профілактику (популяція хірургічної профілактики; загалом 12 операцій).

Первинною кінцевою точкою була загальна клінічна оцінка гемостатичної ефективності при лікуванні першого задокументованого епізоду кровотечі у кожного пацієнта. Дана кінцева точка визначалась дослідником за допомогою 4-бальної шкали гемостатичної ефективності та поділялась на категорії: відмінна, хороша, середня та відсутня гемостатична ефективність. Остаточна оцінка щодо гемостатичної ефективності у кожного пацієнта оцінювалась Незалежним комітетом з моніторингу даних і оцінки кінцевих точок (Data Monitoring/Endpoint Adjudication Committee, IDMEAC). За результатами оцінки дослідника та IDMEAC успіх лікування визначався серед усіх пацієнтів та оцінювався як «відмінно/добре» з 90% довірчими інтервалами.

Вторинними кінцевими точками були:

- максимальна стійкість згустку (MC3) виміряна в замороженій плазмі в центральній лабораторії за допомогою ROTEM (методу безперервного вимірювання утворення та твердості згустку, виявлення здатності згустку крові або плазми утворювати механічне з'єднання на відстані 1 мм);

- рівень фібриногену в плазмі за методом Клауса;

- відновлення фібриногену *in vivo* (IVR), що розраховується як максимальне збільшення фібриногену в плазмі (за методом Клауса) між попередньою інфузією та через 1 і 3 години після інфузії, поділене на точну дозу фібриногену людини;

- ефективність фібриногену людини у запобіганні кровотечі під час і після хірургічного втручання за оцінкою хірурга наприкінці операції та гематолога після операції за двома 4-бальними шкалами гемостатичної ефективності (відмінна, хороша, середня, відсутня). Остаточна оцінка ефективності при періопераційній та післяопераційній профілактиці була оцінена IDMEAC.

Загальна кількість епізодів кровотеч становила 89, з них 87 (97,8%) – незначні кровотечі, 2 (2,3%) – масивні кровотечі. Спонтанні епізоди кровотечі

спостерігались у 67 (75,3%) пацієнтів, у решти 22 (24,7%) пацієнтів причиною епізодів кровотеч були травми.

Результати **первинної кінцевої точки**, а саме гемостатичної ефективності фібриногену для лікування епізодів кровотеч представлена у таблиці 1.

Таблиця 1. Гемостатична ефективність фібриногену для лікування епізодів кровотеч

	Оцінка дослідника (N/%)	Оцінка IDMEAC (N/%)
Відмінна	70/78,7%	81/91,0%
Хороша	16/18,0%	7/7,9%
Середня	1/1,1%	1/1,1%
Відсутня	0	0
Успішність лікування*	96,6% (90% CI 0,920 - 0,988)	98,9% (90% CI 0,954 - 0,999)

*оцінювалась як «відмінно/добре» з 90% довірчими інтервалами, розрахованими відповідно до інтервалу Блайта-Стілла-Казелли для частки пацієнтів з успішною гемостатичною ефективністю.

За результатом **вторинних кінцевих точок**:

- збільшення максимальної стійкості згустку від 0 мм на початковому рівні становило в середньому 5,8 мм ($\pm$ SD 2,53; $p < 0,001$) через годину після першої інфузії фібриногену людини;

- рівень фібриногену в плазмі підвищився порівняно з базовим рівнем після інфузії фібриногену людини у всіх пацієнтів для лікування усіх епізодів кровотеч, досягаючи максимальних значень через 1 та 3 години після інфузії. Середній рівень фібриногену через годину після інфузії був 109,01 мг/дл ($\pm$ SD 24,38; 90% CI 0,00-204,00);

- відновлення фібриногену in vivo, розраховане після першої інфузії фібриногену людини для лікування епізодів кровотеч, становило 1,82 мг/дл/[мг/кг] ($\pm$ SD 0,42). У шести пацієнтів-підлітків при лікуванні 11 епізодів кровотеч відновлення було нижче і становило 1,29 мг/дл/[мг/кг] ($\pm$ SD 0,24). Середнє відхилення IVR, що розраховане після навантажувальної дози для кожної з 11 операцій, становило 1,44 мг/дл/(мг/кг) ($\pm$ SD 0,58);

- результати гемостатичної ефективності фібриногену для періопераційної та післяопераційної хірургічної профілактики представлена у таблиці 2.

Таблиця 2. Гемостатична ефективність фібриногену для періопераційної та післяопераційної хірургічної профілактики

	Оцінка	Оцінка IDMEAC	Оцінка	Оцінка IDMEAC
--	--------	---------------	--------	---------------

Фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, 26.06.2024

	дослідника (N/%), періопераційна профілактика	(N/%), періопераційна профілактика	дослідника (N/%), післяопераційна профілактика	(N/%), післяопераційна профілактика
Відмінна	11/91,7%	11/91,7%	12/100%	11/91,7%
Хороша	1/8,3%	1/8,3%	-	1/8,3%
Середня	0	0	-	0
Вісутня	0	0	-	0
Успішність лікування	96,6% (90% CI 0,920 - 0,988)	98,9% (90% CI 0,954-0,999)	100% (90% CI 0,816-1,000)	100% (90% CI 0,816- 1,000)

Результати аналізу безпеки. Аналіз безпеки застосування фібриногену людини у популяції безпеки, що включала 25 пацієнтів, показав, що загалом у 19 пацієнтів (76%) виникла 91 побічна реакція (далі – ПР), 45 ПР у 15 пацієнтів супроводжувались тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА). Загалом було зареєстровано 15 серйозних ПР (таблиця 3) у п'яти пацієнтів, одна з яких вважалася можливо пов'язаною з лікуванням. Летальних випадків під час цього дослідження не було.

Таблиця 3. Пацієнти з серйозними ПР (популяція безпеки)

<i>№ n/n</i>	<i>Побічна реакція</i>	<i>Кількість пацієнтів / кількість побічних реакцій)</i>
1.	Крововилив у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту	1/1
2.	Розрив зв'язок	1/1
3.	Розтягнення зв'язок	1/1
4.	Перелом надколінка	1/1
5.	Трансфузійна реакція	1/1
6.	Злоякісна гіпертензія	1/1
7.	Тромбоз	1/1
8.	Периферична ішемія	1/1

9.	Лихоманка денге	1/1
10.	Гепатит С	1/1
11.	Внутрішньочерепний крововилив	1/1
12.	Залізодефіцитна анемія	1/2
13.	Гіпокальціємія	1/1
14.	Спонтанний аборт	1/1

Дослідження III фази FORMA-04, NCT02408484 (публікація *Khayat C. et al, 2021*) було багатонаціональним, багатоцентровим, проспективним, відкритим, неконтрольованим дослідженням для оцінки ефективності та безпеки фібриногену людини для лікування за потреби гострого епізоду кровотечі та хірургічної профілактики у педіатричних пацієнтів із вродженим дефіцитом фібриногену.

Усі пацієнти були віком <12 років на початку лікування, мали задокументовану вроджену афібриногенемію/тяжку гіпофібриногенемію, і очікувалося, що вони пройдуть лікування епізодів кровотеч за потребою або матимуть планову операцію.

З 15 обстежених пацієнтів 14 пацієнтів отримали принаймні одну інфузію фібриногену людини та були включені до популяції безпеки. Аналіз даних проводився для всієї популяції, а також окремо для пацієнтів <6 років і ≥ 6 – <12 років.

Первинною кінцевою точкою була загальна клінічна оцінка гемостатичної ефективності при лікуванні першого задокументованого епізоду кровотечі у кожного пацієнта. За результатами оцінки дослідника та IDMEAC визначалась частота успіху лікування серед всіх пацієнтів, що оцінювалась за допомогою 2-бальної шкали ефективності: успіх лікування (оцінка відмінно/добре) або невдача лікування (оцінка помірно/відсутність) з 95% довірчими інтервалами.

Вторинними кінцевими точками були:

- визначення максимальної стійкості згустку (МСЗ);
- рівень фібриногену в плазмі за методом Клауса;
- ефективність фібриногену людини у запобіганні кровотечі під час і після хірургічного втручання за оцінкою хірурга.

Вісім пацієнтів отримували фібриноген людини для лікування 10 епізодів кровотеч, при цьому 5 епізодів кровотеч (50%) були спонтанними та ще 5 епізодів кровотеч були спричинені травмою.

Фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, 26.06.2024

Результати **первинної кінцевої точки**, а саме оцінки гемостатичної ефективності при лікування епізодів кровотеч, а також результати для пацієнтів <6 років та пацієнтів від 6 до 12 років, представлені в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати оцінки гемостатичної ефективності

	Оцінка дослідника (N/%)	Оцінка IDMEAC (N/%)
Відмінна	7/70,0 %	8/80%
Хороша	1/10%	2/20%
Середня	1/10%	0
Відсутня	1/10%	0
Успіх лікування	8/80%, 95% CI 44,39 - 97,48	10/100%, 95% CI 69, 15 - 100,0
Невдача лікування	2 (20%)	0
<i>Аналіз пацієнтів <6 років (N = 5)</i>		
Відмінна	3/60%	4/80%
Хороша	1/20%	1/20%
Середня	0	0
Відсутня	1/20%	0
Успіх лікування	4/80%, 95% CI 28,36 - 99,49	5/100%, 95% CI 47,82 - 100,0
Невдача лікування	1 (20%)	0
<i>Аналіз пацієнтів >6 років - 12 років (N = 5)</i>		
Відмінна	4/80%	4/80%
Хороша	0	1/20%
Середня	1/20%	0
Відсутня	0	0
Успіх лікування	4/80%, 95% CI 28,36 - 99,49	5/100%, 95% CI 47,82 - 100,0
Невдача лікування	1 (20%)	0

За результатом **вторинних кінцевих точок**:

- збільшення максимальної стійкості згустку від 0 мм на початковому рівні становило в середньому 3,3 мм ($\pm$ SD 1,77), середнє 4,0 мм (95% CI 0,0 - 5,0; $p = 0,0002$) через годину після першої інфузії фібриногену людини;

- рівень фібриногену в плазмі крові підвищився порівняно з базовим рівнем після інфузії фібриногеном людини у всіх пацієнтів для лікування усіх епізодів кровотеч. Через 1 годину після інфузії середній рівень фібриногену становив 98,1 мг/дл ($\pm$ SD 13,33; 95% CI 79,0 - 118,0);

- результати гемостатичної ефективності фібриногену людини у пацієнтів для періопераційної та післяопераційної профілактики наведено в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати оцінки гемостатичної ефективності у пацієнтів для періопераційної та післяопераційної профілактики

	Оцінка дослідника (N/%)	Оцінка IDMEAC (N/%)
<i>Періопераційна профілактика</i>		
Відмінна	3/100%	3/100%
Хороша	0	0
Середня	0	0
Відсутня	0	0
Успіх лікування	3/100%, 95% CI 29,24 - 100,0	3/100%, 95% CI 29,24 - 100,0
Невдача лікування	0	0
<i>Післяопераційна профілактика</i>		
Відмінна	3/100%	3/100%
Хороша	0	0
Середня	0	0
Відсутня	0	0
Успіх лікування	3/100%, 95% CI 29,24 - 100,0	3/100%, 95% CI 29,24 - 100,0
Невдача лікування	0	0

Результати аналізу безпеки

Загалом виникло 10 ПР у 4 пацієнтів (28,6%). З них сім ПР в трьох пацієнтів були зареєстровані як ті, що виникли під час лікування, а три ПР у двох пацієнтів були зареєстровані як ті, що виникли не під час лікування. Не було смертельних

випадків після введення фібриногену людини, і не спостерігалось важких та серйозних алергічних реакцій. Вважалося, що два побічні ефекти, можливо, пов'язані з лікуванням, тромбоз ворітної вени і лихоманка, які виникли в одного пацієнта. Тромбоз ворітної вени, який був оцінений як серйозна ПР, стався після спленектомії з приводу спонтанного розриву селезінки.

Таким чином, за результатами досліджень FORMA-02 (публікація *Lissitchkov T. et al, 2020*) та FORMA-04 (публікація *Khayat C. et al, 2021*) встановлено, що у пацієнтів >12 років при визначенні гемостатичної ефективності фібриногену для лікування епізодів кровотеч успіх лікування зупинки кровотечі становив 96,6% (90% CI 0,920 - 0,988) за оцінкою дослідника та 98,9% (90% CI 0,954 - 0,999) за оцінкою IDMEAS. У пацієнтів <12 років при визначенні гемостатичної ефективності фібриногену для лікування епізодів кровотеч успіх лікування зупинки кровотечі становив 80% (95% CI 44,39 - 97,48) за оцінкою дослідника та 100% (95% CI 69,15 - 100,0) за оцінкою IDMEAS. Результати оцінки гемостатичної ефективності додатково підтверджуються значним підвищенням максимальної стійкості згустку та рівня фібриногену в плазмі, оскільки рівень фібриногену в плазмі підвищився порівняно з базовим рівнем після інфузії фібриногену людини у всіх пацієнтів для лікування усіх епізодів кровотеч; середній рівень фібриногену через годину після інфузії був 109,01 мг/дл ($\pm$ SD 24,38; 90% CI 0,0-204,0) у пацієнтів >12 років та 98,1 мг/дл ($\pm$ SD 13,33; 95% CI 79,0 - 118,0) у пацієнтів <12 років.

Результат аналізу безпеки показав, що в пацієнтів >12 років загалом виникла 91 ПР, з них 45 ПР у 15 пацієнтів супроводжувались ТЕЛА. У пацієнтів <12 років серйозною ПР був тромбоз ворітної вени, що стався після спленектомії. У всіх пацієнтів летальних випадків після введення фібриногену людини не спостерігалось.

Варто звернути увагу, що державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає аналіз порівняльної ефективності (результативності), безпеки, аналіз впливу на бюджет медичної технології порівняно з обраним компаратором, а порівняльна ефективність (результативність) медичних технологій включає у себе доказові дані, які дають змогу порівняти результати застосування альтернативних медичних технологій для підвищення рівня надання медичної допомоги. Проте, як зазначено вище, прямі (англ. head-to-head trials) порівняльні дослідження фібриногену людини та кріопреципітату відсутні, а проведення непрямого порівняння неможливе, оскільки відсутні дослідження кріопреципітату для визначеної цільової популяції.

Враховуючи відсутність доказових даних щодо застосування фібриногену людини у порівнянні з кріопреципітатом для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією

зі схильністю до кровотеч, а також рекомендації п.4.2.1 Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» (в редакції наказу МОЗ України від 06.10.2023 №1741) щодо врахування всього спектру клінічних досліджень та додатково будь-яких якісних доказових даних, пов'язаних з досвідом пацієнтів та клінічних експертів, які використовували оцінювану технологію або знайомі з відповідним захворюванням у випадку лікування рідкісних (орфанних) захворювань, уповноваженим органом проаналізовано критичний огляд літератури замісної терапії фібриногеном у пацієнтів із вродженим та набутим дефіцитом фібриногену (Franchini M. et al., 2012²⁶), як додаткове джерело.

Замісну терапію при вродженому та набутому дефіциті фібриногену, можна забезпечити шляхом переливання свіжозамороженої плазми, кріопреципітату та концентрату фібриногену. Однак, оскільки свіжозаморожена плазма має ряд обмежень, включаючи низький вміст фібриногену, що означає, що необхідно вводити великі об'єми, і ризик ускладнень, пов'язаних з переливанням крові в даному критичному аналізі було порівняння кріопреципітату та концентрату фібриногену.

Результати порівняння кріопреципітату та фібриногену людини наведені в таблиці 6.

Таблиця 6. Порівняння кріопреципітату та фібриногену людини у пацієнтів із вродженими та набутими дефіцитами фібриногену

Кріопреципітат	Фібриноген людини
Відсутність інактивації вірусу, потенційний ризик передачі збудника	Інактивація вірусу, мінімальний ризик передачі збудника
Змінні рівні фібриногену, немає точного дозування	Стандартизований вміст фібриногену, точне дозування
Об'єм інфузії менший ніж у свіжозамороженої плазми, проте вищий аніж концентрату фібриногену	Низький об'єм інфузії
Перевірка на сумісність за групою крові (ABO)	Перевірка на сумісність не потрібна

За даними авторів, введення фібриногену відіграє вирішальну роль у лікуванні гострої кровотечі, тому необхідно обов'язково забезпечити своєчасне лікування гіпофібриногенемії. Клінічні фахівці, які мають доступ до концентрату фібриногену, добре знають і регулярно підтримують практичні переваги введення фібриногену людини, проте мало доказів його переваги у порівнянні з

²⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3258985/>

кріопреципітатом. Можна припустити, що це може бути пов'язано з нестачею більших рандомізованих досліджень, однак слід зазначити, що існує різниця між двома продуктами, що містять фібриноген: тоді як концентрат фібриногену є високоочищеним концентратом з одним фактором згортання крові, кріопреципітат містить в собі інші фактори згортання крові, які можуть додатково посилити (додатковий прокоагулянтний ефект) або навіть порушити (протромботичний ризик) загальний гемостатичний потенціал через надмірне або повторне використання.

Експертний комітет ВООЗ (далі - Комітет) при розгляді питання включення кріопреципітату до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ в 2023 році відмітив, що при масивних кровотечах фібриноген в крові є більш зниженим порівняно з іншими факторами згортання крові, що потребує цілеспрямованого його заміщення. На відміну від свіжозамороженої плазми, кріопреципітат містить наступні прокоагулянтні білки плазми в концентрованій формі: фактор VIII (антигемофільний фактор (АНФ)); фактор фон Віллебранда; фібриноген; та фактор XIII. Таким чином, кріопреципітат може бути використаний для лікування пацієнтів з визначеними спадковими порушеннями згортання крові або набутими порушеннями згортання крові²⁷.

Комітет визнав, що недостатній доступ до препаратів для заміни факторів згортання крові сприяє ранній смерті пацієнтів з порушеннями згортання крові. Комітет вважає, що докази і великий клінічний досвід свідчать про те, що кріопреципітат є кращим за плазму для замісної терапії певних факторів згортання крові при різних показаннях у дорослих і дітей. Однак Комітет зазначив, що препарати з концентрованими факторами згортання крові залишаються кращим засобом лікування багатьох порушень згортання крові і повинні бути пріоритетними для вибору і застосування, де це можливо. Комітет рекомендував включити саме кріопреципітат-PR (pathogen-reduced - зі зменшенням патогенів) до основного переліку Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дітей та дорослих для заміни факторів коагуляції у випадках масивних кровотеч, хвороби Віллебранда та дефіциту фактора коагуляції XIII. Він також може використовуватися як альтернатива концентрату фактора коагуляції VIII для пацієнтів з гемофілією А в умовах, коли цей продукт відсутній або недоступний за ціною. Комітет також рекомендував включити до Базових переліків у країнах кріопреципітат без зменшення патогенів (non-pathogen-reduced cryoprecipitate) як терапевтичну альтернативу, враховуючи, що перехід на кріопреципітат-PR на національному рівні може зайняти певний час. Проте Комітет вважає, що необхідно докласти всіх зусиль для сприяння переходу на кріопреципітат-PR, а системи обробки повинні бути засновані на технологіях інактивації вірусів²⁸.

²⁷ <https://list.essentialmeds.org/recommendations/1390>

²⁸ <https://list.essentialmeds.org/recommendations/1390>

За даними Комітету, подібно до інших компонентів крові, які широко використовувалися до ери строго контрольованих досліджень, ефективність кріопреципітату ніколи не була офіційно доведена. Тим не менш, клінічний досвід понад 50 років встановив перевагу кріопреципітату над плазмою для заміни деяких факторів згортання крові (фактори I, VIII і XIII, а також фактор фон Віллебранда) на основі його здатності доставляти ці білки плазми з невеликим об'ємом продукту. В кріопреципітаті-PR було продемонстровано сталість вмісту активного фактора VIII, фактора фон Віллебранда, фібриногену, що згортається, і фактора XIII. Кріопреципітат використовується в клінічній практиці вже понад 60 років, і повідомлень про небажані явища дуже мало. Ризики, притаманні плазмі, включають передачу вірусів і бактерій, а також алергічні реакції, пов'язані з трансфузією. Відомо, що тромбоз асоціюється з терапією великими об'ємами переливання плазми та кріопреципітату. Однак причинно-наслідковий зв'язок, імовірно, через підвищений рівень фібриногену, не з'ясований.

На додатковий запит уповноваженого органу до НДСЛ “Охматдит”, листом від 24.06.2024 спеціалісти НДСЛ “Охматдит” зазначили, що в реальній клінічній практиці у пацієнтів з гіпо- та афібриногенемією кріопреципітат використовується для лікування кровотеч в передопераційний, операційний період та в особливо важких випадках. Хворі з рівнем фібриногену $<0,5$ г/л та з наявністю важкого геморагічного синдрому потребують профілактичного лікування з використанням концентрату фібриногену або кріопреципітату не рідше 2 разів на тиждень. Зазвичай дуже важливо для зупинки кровотечі у цих пацієнтів підвищити рівень фібриногену у крові до ≥ 1 г/л. В разі необхідності оперативних втручань для цих хворих необхідно підвищити рівень фібриногену до $\geq 1,5$ г/л. Важливо враховувати, що в 1 мл кріопреципітату міститься не тільки фібриноген, але й в невеликій кількості інші фактори згортання крові (VIII, фактор Віллебранда та інші), що спричиняє підвищений тромботичний ризик для хворого при використанні великих об'ємів кріопреципітату.

Таким чином, за результатом критичного огляду літератури (Franchini M. et al., 2012²⁹), а також даних спеціалістів НДСЛ “Охматдит” варто зауважити, що замісна терапія відіграє вирішальну роль у лікуванні гострої кровотечі у пацієнтів з вродженою гіпофібриногенемією та афібриногенемією. Дослідження клінічної ефективності та безпеки кріопреципітату для визначеної цільової популяції відсутні, що підтверджується інформацією Комітету при розгляді питання включення кріопреципітату до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ в 2023 році, що унеможливорює порівняння кріопреципітату та фібриногену людини. Різниця між цими двома медичними технологіями полягає в тому, що концентрат фібриногену є високоочищеним концентратом з одним фактором згортання крові, кріопреципітат містить в собі інші фактори згортання крові

²⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3258985/>

(фактор VIII (антигемофільний фактор (АНФ)); фактор фон Віллебранда; фібриноген; та фактор XIII), які можуть додатково посилити (додатковий прокоагулянтний ефект) або навіть порушити (протромботичний ризик) загальний гемостатичний потенціал через надмірне або повторне використання.

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, державна ОМТ 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 був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на медичні технології з перспективи системи охорони здоров'я - державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на медичні технології з перспективи системи охорони здоров'я - державного платника.

Відповідно до даних порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів Orphanet³⁰ поширеність гіпофібриногенемії невідома, проте гіпофібриногенемія зустрічається частіше, ніж афібриногенемія, поширеність якої оцінюється як 1:1 000 000. Тому відповідно до п.7 Порядку на обґрунтований запит уповноваженого органу МОЗ України листом від 07.05.2024 №25-04/19059/2-24 щодо надання інформації щодо кількості пацієнтів (дорослих та дітей), які потребують лікування фібриногеном людини відповідно до визначеного показання, МОЗ України було запропоновано розрахувати кількість пацієнтів відповідно до інформації про аптечні та госпітальні продажі лікарського засобу фібриноген людини, а також звернутись до НДСЛ «Охматдит» МОЗ України для отримання додаткових уточнень.

З огляду на те, що заявлений лікарський засіб має показання як для вродженої, так і набутої гіпофібриногенемії, використання інформації про аптечні та

³⁰ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/101041?name=hypofibrinogenemia&mode=name>

госпітальні продажі фібриногену людини не дає можливості розрахувати кількість пацієнтів саме з вродженим дефіцитом фібриногену. Відповідно до листа НДСЛ “Охматдит” МОЗ України від 30.05.2024 №1705/02.1-12./-24 заклад не має достовірної інформації щодо загальної кількості пацієнтів в Україні, але в їх Центрі патології гемостазу діагностовані та знаходяться на диспансерному обліку 13 дітей. Оскільки відомості стосовно кількості дорослих, що потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, а також схема застосування кріопреципітату для дорослих відсутні, дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету представлено виключно для дітей.

Відповідно до листа МОЗ України від 07.05.2024 № 25-04/19059/2-24 для проведення розрахунків було використано ціну з останнього завершеного тендеру відповідно до даних електронної системи публічних закупівель Prozorro.

Враховуючи необхідність індивідуального дозування фібриногену людини при розрахунку необхідної кількості флаконів для лікування кровотеч та періопераційної профілактики у пацієнтів з вродженою гіпо- та афібриногенемією, а також зважаючи на вищий кліренс фібриногену у дітей були використані рекомендації інструкцій для медичного застосування, затверджені МОЗ України³¹, Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA)³² та Європейської медичної агенції (ЕМА)³³.

Для періопераційної профілактики доза лікарського засобу фібриноген людини у дітей розраховувалась за наступною формулою:

$$\text{Доза (мг/кг маси тіла)} = \frac{[\text{цільовий рівень (г/л)} - \text{виміряний рівень (г/л)}]}{0,014 \text{ (г/л на мг/кг маси тіла)}}$$

Цільовий рівень фібриногену при малих втручаннях приймався на рівні 1 г/л, а при великих - 1,5 г/л. Виміряний рівень варіювався в залежності від класу спадкового дефіциту фібриногену: для пацієнтів з гіпофібриногенемією приймалося значення 0,5 г/л (середнє між 0 та 1 г/л), а для пацієнтів з афібриногенемією - 0 г/л. Біологічний період напіврозпаду фібриногену становить 3-4 дні, тому вважалося, що доза фібриногену людини вводиться одноразово. Для лікування кровотеч доза фібриногену людини для дітей становила - 20-30 мг/кг в залежності від ступеня кровотечі (легка чи важка).

Дані щодо схеми застосування та дозування кріопреципітату на запит уповноваженого органу були надані НДСЛ “Охматдит” МОЗ України листом від 30.05.2024 №1705/02.1-12./-24 та представлені у таблиці 7.

³¹<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=C1E2498D44FD447DC2258A290047B5AB>

³²<https://www.fda.gov/media/105864/download>

³³<https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-fibrinogen-products-scientific-guideline>

Розрахунки було проведено з урахуванням того, що середня вага дитини (від 0 до 18 років) - 30 кг, та із заокругленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення (таблиця 7).

Таблиця 7. Аналіз витрат на застосування фібриногену людини у порівнянні із застосуванням кріопреципітату (з використанням останніх доступних закупівельних цін)

	Заявлена медична технологія	Медична технологія порівняння
МНН	Фібриноген людини (Fibrinogen, human)	Кріопреципітат (Cryoprecipitate)
ТН, форма випуску та дозування, що досліджується	ФІБРИГА (FIBRYGA®) порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій/інфузій, по 1 г порошку у скляному флаконі; по 50 мл розчиннику (вода для ін'єкцій) у скляному флаконі. По 1 флакону з порошком, по 1 флакону з розчинником, по 1 пристрою Остајет для переносу, по 1 фільтру в картонній коробці	Відповідно до листа НДСЛ "Охматдит" МОЗ України від 30.05.2024 №1705/02.1-12./-24 кожен пакет кріопреципітату в об'ємі від 10 до 20 мл містить приблизно 250-300 мг фібриногену.
Ціна, грн	22 992,16 ³⁴ /флакон*	658,00 ³⁵ /дозу
Схема застосування	Відповідно до інструкції для медичного застосування ^{30, 31, 32}	Відповідно до листа НДСЛ "Охматдит" МОЗ України від 24.06.2024 №1922/02.1-12./-24 в реальній клінічній практиці дітям для зупинки кровотеч або крововиливів може бути використано від 3-6 доз кріопреципітату, а при лікуванні кровотеч, загрозливих для життя, та в разі оперативних втручань – 15-20 та більше доз.

³⁴ ціна відповідно закупівлі «Фармацевтична продукція (ДК 021:2015 - 33600000-6 Фармацевтична продукція)», замовник – ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАЛІМОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", договір про закупівлю від 12.04.24 №135-59: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-03-20-004376-a>

³⁵ ціна відповідно закупівлі «Продукти переробки крові», замовник – Комунальне некомерційне підприємство "Снятинська багатопрофільна лікарня" Снятинської міської ради, договір про закупівлю від 16.05.2024 №122: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-05-14-011598-a>

Фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, 26.06.2024

Періопераційна профілактика		
Витрати на 1 випадок для дітей з афібриногенемією, грн	Мале втручання - 114 960,80 (5 флаконів) Велике втручання - 183 937,30 (8 флаконів)	Мале втручання - 3 948,00 (6 доз) Велике втручання - 13 160,00 (20 доз)
Витрати на 1 випадок для дітей з гіпофібриногенемією, грн	Мале втручання - 68 976,48 (3 флакони) Велике втручання - 114 960,80 (5 флаконів)	Мале втручання - 1 974,00 (3 дози) Велике втручання - 9 870,00 (15 доз)
Лікування кровотечі		
Витрати на лікування 1 кровотечі для дітей з гіпо- та афібриногенемією, грн	Незначна кровотеча - 22 992,16 (1 флакон) Велика кровотеча - 22 992,16 (1 флакон)	Незначна кровотеча - 1 974,00 - 3 948,00 (3-6 доз) Велика кровотеча - 9 870,00 - 13 160,00 (15-20 доз)
Витрати на лікування кровотечі на рік, грн **	Незначна кровотеча - 22 992,16 Велика кровотеча - 22 992,16	Незначна кровотеча - 2 961,00 (усереднене значення) Велика кровотеча - 11 515,00 (усереднене значення)

*Задекларована оптово-відпускна ціна на лікарський засіб фібриноген людини (ТН Фібрига) станом на 14.05.2024 - 19 535,09 грн³⁶

** За припущенням, що середня кількість кровотеч у пацієнтів з гіпо- та афібриногенемією, які отримують лікування “на вимогу”, на рік становить 0,7³⁷

Відповідно до листа НДСЛ “Охматдит” МОЗ України від 30.05.2024 №1705/02.1-12./-24 серед 13 дітей із дефіцитом фібриногену, що знаходяться на обліку в Центрі патології гемостазу, у 12 пацієнтів діагностовано гіпофібриногенемію та у 1 пацієнта - афібриногенемію.

Результати аналізу впливу на показники бюджету з використанням останніх доступних закупівельних цін на медичні технології представлено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні фібриногену людини та кріопреципиту (з використанням останніх доступних закупівельних цін на заявлену медичну технологію і медичну технологію порівняння)

³⁶<https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpuskni-cin-na-likarski-zasobi>

³⁷ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1538-7836.2006.02014.x>

Фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, 26.06.2024

	1 курс
	Діти
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування	13
• з них пацієнти з афібриногенемією	1
• з них пацієнти з гіпофібриногенемією	12
Сценарій 1: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію: фібриноген людини	13
Сценарій 2: уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння - кріопреципітат	13
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 1: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією - фібриноген людини	
Періопераційна профілактика (на випадок), грн	Мале втручання - 942 678,56 Велике втручання - 1 563 466,90
• з них у пацієнтів з афібриногенемією, грн	Мале втручання - 114 960,80 Велике втручання - 183 937,30
• з них у пацієнтів з гіпофібриногенемією, грн	Мале втручання - 827 717,76 Велике втручання - 1 379 529,60
Лікування кровотечі у пацієнтів з гіпофібриногенемією та афібриногенемією, грн	Незначна кровотеча - 298 898,08 Велика кровотеча - 298 898,08
Сценарій 2: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів медичною технологією порівняння - кріопреципітат	
Періопераційна профілактика (на випадок), грн	Мале втручання - 27 636,00 Велике втручання - 131 600,00
• з них у пацієнтів з афібриногенемією, грн	Мале втручання - 3 948,00 Велике втручання - 13 160,00
• з них у пацієнтів з гіпофібриногенемією, грн	Мале втручання - 23 688,00

Фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, 26.06.2024

	Велике втручання - 118 440,00
Лікування кровотечі у пацієнтів з гіпофібриногенемією та афібриногенемією, грн	Незначна кровотеча - 38 493,00 Велика кровотеча - 149 695,00
Додатковий вплив на бюджет фібриногену людини (сценарій 1 - сценарій 2), грн	
Періопераційна профілактика, грн	Мале втручання - 915 042,56 Велике втручання - 1 431 866,90
• з них у пацієнтів з афібриногенемією, грн	Мале втручання - 111 012,80 Велике втручання - 170 777,30
• з них у пацієнтів з гіпофібриногенемією, грн	Мале втручання - 804 029,76 Велике втручання - 1 261 089,60
Лікування кровотечі у пацієнтів з гіпофібриногенемією та афібриногенемією, грн	Незначна кровотеча - 260 405,08 Велика кровотеча - 11 477,16

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення когорти дітей фібриногеном людини становлять 3 103 941,62 грн, що є вищими за витрати на застосування кріопреципітату, які становлять 347 424,00 грн. За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля заявленого лікарського засобу може призвести до додаткових витрат в розмірі 2 756 517,62 грн на когорті дітей (при застосуванні фібриногену людини впродовж 1 курсу для лікування 1 незначної та 1 великої кровотечі та 1 періопераційної профілактики для малого та великого хірургічного втручання на рік).

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, було встановлено, що при закупівлі фібриногену людини вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде незначним (знаходиться у діапазоні менше 20 млн грн) при застосуванні лікарського засобу впродовж 1 курсу для лікування 1 незначної та 1 великої кровотечі та 1 періопераційної профілактики для малого та великого хірургічного втручання на рік.

Обмеженням аналізу є відсутність достовірної інформації щодо загальної кількості пацієнтів в Україні, неможливість спрогнозувати кількість та тяжкість кровотеч, а також кількість хірургічних втручань на рік та їх складність.

Також уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 11.06.2024 (таблиця 9).

Фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, 26.06.2024

Таблиця 9. Ціни на лікарський засіб фібриноген людини в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна	Ціна в еквіваленті*
Албанія	відсутній ³⁸	
Болгарія	Fibryga - 895,08 болгарських лев Наемосomplettan P - 828,17 болгарських лев (вартість упаковки розраховується на основі контрольного значення) ³⁹	Fibryga - 19 888,68 грн Наемосomplettan P - 18 401,93 грн
Боснія та Герцеговина	відсутній ⁴⁰	
Греція	Riastap - 411,00 євро Fibclot (1,5 г) - 731,40 євро ⁴¹	Riastap - 17 866,17 грн Fibclot (1,5 г) - 31 793,96 грн
Естонія	відсутній ⁴²	
Латвійська Республіка	відсутній ⁴³	
Литва	відсутній ⁴⁴	
Молдова	відсутній ⁴⁵	
Північна Македонія	відсутній ⁴⁶	

³⁸<https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2019/10/VKM-Nr.209-Dt-03.04.2024.pdf>

³⁹<https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

⁴⁰<https://fmoh.gov.ba/stranica/23/liste-lijekova>

⁴¹<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/11995-epikairopoihmeno-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn-ndash-anaprosarmogh-timhs-skeyasmatos-hparinhs-gia-logoyis-dhmosias-ygeias-kai-kalypshs-twn-therapeytikwn-anagkwn-twn-asthenwn-ndash-tropopoihtiko-deltio-timwn-ne>

⁴²<https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

⁴³<https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

⁴⁴<https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos/aktualijos-1/>

⁴⁵<https://amdm.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>

⁴⁶<https://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

Фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, 26.06.2024

Республіка Польща	відсутній ⁴⁷	
Румунія	Fibryga - 2 085,91 румунських лей Haemocomplettan P - 1 929,54 румунських лей ⁴⁸	Fibryga - 18 220,42 грн Haemocomplettan P - 16 854,53 грн
Сербія	відсутній ⁴⁹	
Словацька Республіка	Fibryga - 377,87 євро Riastap - 347,75 євро ⁵⁰	Fibryga - 16 426,00 грн Riastap - 15 116,69 грн
Словенія	Fibrema - 426,92 євро Riastap - 450,66 євро ⁵¹	Fibrema - 18 558,21 грн Riastap - 19 590,19 грн
Угорщина	відсутній ⁵²	
Хорватія	Fibryga - 464,16 євро ⁵³	Fibryga - 20 177,04 грн
Чеська Республіка	Fibryga - 10 634,00 чеських крон ⁵⁴	Fibryga - 18 755,19 грн
Чорногорія	відсутній ⁵⁵	

*за офіційним курсом НБУ станом на 11.06.2024⁴⁷

Отже, ціна на лікарський засіб фібриноген людини за результатами торгів, проведених ДУ “Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України” на рівні 22 992,16 грн за 1 флакон, є вищою за ціни референтних країн та країн Східної Європи. Таким чином, при включенні лікарського засобу фібриноген людини до Національного переліку, ціна (а також вплив на бюджет) може бути нижчою за рахунок державного регулювання ціни.

Також уповноваженим органом було додатково проведено пошук публікацій,

⁴⁷<https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>

⁴⁸<https://cnas.ro/lista-medicamente/>

⁴⁹<https://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

⁵⁰<https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202407-lieky>

⁵¹<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁵²https://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdó_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/gyartok_forgalomba_hozok/dipc

⁵³<https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljen-liste-lijekova>

⁵⁴<https://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-1-6-2024>

⁵⁵<https://fzocg.me/lista-ljekova/>

⁴⁷<https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання фібриногену людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч. За результатами пошуку встановлено наступне.

Канадським агентством лікарських засобів та медичних технологій (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health — CADTH)⁵⁶ в липні 2014 року була проведена оцінка економічної доцільності застосування концентрату людського фібриногену з 4 різними компараторами: кріопреципітатом, плазмою (включаючи заморожену, свіжозаморожену та октаплазму), антифібринолітичними засобами (амінокапроною і транексамовою кислотою) та плацебо у пацієнтів з вродженим (афібриногенемія та гіпофібриногенемія) дефіцитом фібриногену.

У цьому огляді не виявлено порівняльних досліджень, що повідомляють про використання концентрату людського фібриногену при вроджених дефіцитах фібриногену, досліджень, які порівнюють концентрат фібриногену з кріопреципітатом або досліджень, які порівнюють концентрат фібриногену з антифібринолітиками. Тому через відсутність порівняльних даних оцінити економічний вплив фібриногену людини у пацієнтів з вродженим дефіцитом фібриногену було неможливо.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ кріопреципітат і кріопреципітат-PR можуть бути дешевшими, ніж концентрати факторів згортання крові. Хоча це може дозволити їх економічно ефективно використання в умовах обмежених ресурсів, кріопреципітату і кріопреципітату-PR не слід віддавати перевагу перед концентратами факторів згортання крові. Тому спрощення їх приготування та використання не повинно перешкоджати національним зусиллям, спрямованим на забезпечення наявності концентратів факторів згортання крові⁵⁷.

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

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) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації

⁵⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OB0001_%20RiaSTAP_e.pdf

⁵⁷ <https://list.essentialmeds.org/recommendations/1390>

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 26.06.2024 відповідно до звернення МОЗ України від 01.05.2024 №25-04/18396/2-24, від 07.05.2024 №25-04/19059/2-24 та від 15.05.2024 №25-04/20358/2-24 проведено державну оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу фібриноген людини для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів з вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, щодо можливості включення лікарського засобу до Національного переліку на виконання підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема для надання якісних та доступних медичних послуг пацієнтам у невідкладних станах.

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

За результатами аналізу щодо наявності лікарського засобу фібриноген людини у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України до 16 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418) не включений фібриноген людини, за даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні чинні клінічні протоколи та стандарти медичної допомоги для лікування пацієнтів із гіпофібриногенемією чи афібриногенемією.

За результатами аналізу міжнародних та іноземних третинних джерел встановлено, що фібриноген людини рекомендовано як терапію першої лінії для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, за його відсутності рекомендовано застосування кріопреципітату за даними рекомендацій Центру гемофілії Великої Британії від імені Британського комітету зі стандартів у гематології (2014), Національного фонду боротьби з гемофілією (2023).

Порівняльну клінічну ефективність фібриногену людини та кріопреципітату неможливо було проаналізувати у зв'язку із відсутністю прямих порівнянь та

неможливістю проведення непрямого порівняння, оскільки не було знайдено досліджень, що вивчали застосування кріопреципітату у пацієнтів із вродженою гіпо- чи афібриногенемією, що підтверджується інформацією Комітету при розгляді питання включення кріопреципітату до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ в 2023 році.

Клінічна ефективність та безпека фібриногену проаналізована та представлена у висновку за результатами двох проспективних, відкритих, неконтрольованих досліджень FORMA-02 (публікація *Lissitchkov T. et al, 2020*) та FORMA-04 (публікація *Khayat C. et al, 2021*). У пацієнтів >12 років при визначенні гемостатичної ефективності фібриногену для лікування епізодів кровотеч успіх зупинки кровотечі становив 96,6% (90% CI 0,920 - 0,988) за оцінкою дослідника та 98,9% (90% CI 0,954 - 0,999) за оцінкою IDMEAS. У пацієнтів <12 років при визначенні гемостатичної ефективності фібриногену для лікування епізодів кровотеч успіх зупинки кровотечі становив 80% (95% CI 44,39 - 97,48) за оцінкою дослідника та 100% (95% CI 69,15 - 100,0) за оцінкою IDMEAS. Результати оцінки гемостатичної ефективності додатково підтверджуються значним підвищенням максимальної стійкості згустку та рівня фібриногену в плазмі, оскільки рівень фібриногену в плазмі підвищився порівняно з базовим рівнем після інфузії фібриногену людини у всіх пацієнтів для лікування усіх епізодів кровотеч; середній рівень фібриногену через годину після інфузії був 109,01 мг/дл ($\pm$ SD 24,38; 90% CI 0,0-204,0) у пацієнтів >12 років та 98,1 мг/дл ($\pm$ SD 13,33; 95% CI 79,0 - 118,0) у пацієнтів <12 років.

Результат аналізу безпеки показав, що в пацієнтів >12 років загалом виникла 91 ПР, з них 45 ПР у 15 пацієнтів супроводжувались ТЕЛА. У пацієнтів <12 років серйозною ПР був тромбоз ворітної вени, що стався після спленектомії. У всіх пацієнтів летальних випадків після введення фібриногену людини не спостерігалось.

Враховуючи, що вроджена гіпо- та афібриногенемія є рідкісним (орфаним) захворюванням додатково був проаналізований критичний огляд літератури (Franchini M. et al., 2012⁵⁸), де авторами зазначено, що замісна терапія відіграє вирішальну роль у лікуванні гострої кровотечі у пацієнтів з вродженою гіпофібриногенемією та афібриногенемією. Різниця між фібриногеном людини та кріопреципітатом полягає в тому, що концентрат фібриногену є високоочищеним концентратом з одним фактором згортання крові, кріопреципітат містить в собі інші фактори згортання крові (фактор VIII (антигемофільний фактор (АНФ)); фактор фон Віллебранда; фібриноген; та фактор XIII), які можуть додатково посилити (додатковий прокоагулянтний ефект) або навіть порушити (протромботичний ризик) загальний гемостатичний потенціал через надмірне або повторне використання. Експерти Експертного комітету ВООЗ зазначають, що

⁵⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3258985/>

препарати з концентрованими факторами згортання крові залишаються кращим засобом лікування багатьох порушень згортання крові, ніж кріопреципітат, і повинні бути пріоритетними для вибору і застосування, де це можливо.

Аналіз даних реальної клінічної практики в Україні показав, що досвід ведення пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією наявний лише у фахівців НДСЛ “Охматдит”. Спеціалісти НДСЛ “Охматдит” зазначили, введення фібриногену людини забезпечує збільшення рівня фібриногену в плазмі крові, що допомагає зупинити важку кровотечу у пацієнтів із вродженим дефіцитом фібриногену. В реальній клінічній практиці в Україні лікування пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч зазвичай проводиться кріопреципітатом, проте в більшості країн світу надають перевагу використанню очищеного та вірусно - інактивованого концентрату фібриногену і тільки у разі його відсутності може бути використаний кріопреципітат. Важливим є висока ступінь очищення лікарського засобу фібриноген людини, подвійна інактивація вірусів, відсутність небажаних ускладнень, швидке розведення, зберігання при кімнатній температурі.

Встановлено, що при застосуванні фібриногену людини для когорти дітей впродовж 1 курсу для лікування 1 незначної та 1 великої кровотечі та 1 періопераційної профілактики для малого та великого хірургічного втручання на рік витрати на фібриноген людини можуть становити 3 103 941,62 грн, що будуть вищими на 2 756 517,62 грн за витрати на застосування кріопреципітату, які можуть становити 347 424,00 грн.

Потенційний вплив на бюджет фібриногену людини було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет України, відповідно до значень шкали оцінки впливу на бюджет України на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що витрати на фібриноген людини будуть незначними (менше 20 млн грн) при застосуванні лікарського засобу для когорти дітей впродовж 1 курсу для лікування 1 незначної та 1 великої кровотечі та 1 періопераційної профілактики для малого та великого хірургічного втручання на рік.

Ціна на лікарський засіб фібриноген людини за результатами торгів, проведених ДУ “Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України” на рівні 22 992,16 грн за 1 флакон, є вищою за ціни референтних країн та країн Східної Європи.

Таким чином, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу фібриноген людини (ТН Фібрига) до Національного переліку для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного

переліку та/або до (з) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування фібриногену людини як терапії першої лінії для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч за його відсутності рекомендовано застосування кріопреципітату за даними рекомендацій Центру гемофілії Великої Британії від імені Британського комітету зі стандартів у гематології (2014), Національного фонду боротьби з гемофілією (2023);

- дані порівняльної клінічної ефективності: прямі порівняння фібриногену людини з кріопреципітатом відсутні, а проведення непрямого порівняння неможливе через відсутність досліджень визначення клінічної ефективності та безпеки кріопреципітату у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч, що підтверджено Експертним комітетом ВООЗ при розгляді питання включення кріопреципітату до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ в 2023 році. За результатом проаналізованих досліджень для визначення клінічної ефективності та безпеки фібриногену людини FORMA-02 (публікація *Lissitchkov T. et al, 2020*) та FORMA-04 (публікація *Khayat C. et al, 2021*) встановлено, що у дітей, підлітків та дорослих успіх зупинки кровотеч за оцінкою незалежного комітету з моніторингу даних і оцінки кінцевих точок визначався як відмінний, для пацієнтів >12 років становив 98,9% (90% CI 0,954 - 0,999), для пацієнтів <12 років становив 100% (95% CI 69,15 - 100,0), що підтверджується значним підвищенням максимальної стійкості згустку та рівня фібриногену в плазмі після введення фібриногену людини. Експерти Експертного комітету ВООЗ також зазначили, що препарати з концентрованими факторами згортання крові залишаються кращим засобом лікування багатьох порушень згортання крові і повинні бути пріоритетними для вибору і застосування, де це можливо. Проте, відомий клінічний досвід понад 50 років застосування кріопреципітату встановив його здатність доставляти деякі фактори згортання крові, в тому числі фактор I (фібриноген), з невеликим об'ємом продукту, що є перевагою над плазмою;

- безпечність: аналіз безпеки застосування фібриногену людини показав, що серед пацієнтів старше 12 років у 76 % (19 пацієнтів) виникли побічні реакції, серед них у 15 пацієнтів побічні реакції супроводжувались тромбоемболією легеневої артерії, у 5 пацієнтів були серйозні побічні реакції; побічні реакції виникли у 28,6% пацієнтів менше 12 років, у одного з них серйозною побічною реакцією була тромбоемболія легеневої артерії та тромбоз ворітної вени, що стався після спленектомії; летальних випадків не спостерігалось (дослідження FORMA-02 (публікація *Lissitchkov T. et al, 2020*) та FORMA-04 (публікація *Khayat C. et al, 2021*). Ризики, притаманні кріопреципітату, включають передачу вірусів і бактерій,

а також алергічні реакції, пов'язані з трансфузією; тромбоз асоціюється з терапією великими об'ємами переливання кріопреципітату (дані Експертного комітету ВООЗ);

- результати аналізу впливу на показники бюджету - додаткові витрати у розмірі 2 756 517,62 грн на когорті дітей, незначний вплив на бюджет щодо витрат на оцінюваний лікарський засіб, що знаходиться в діапазоні менше 20 млн грн; обмеженням аналізу є відсутність достовірної інформації щодо загальної кількості пацієнтів в Україні, неможливість спрогнозувати кількість та тяжкість кровотеч, а також кількість хірургічних втручань на рік та їх складність;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” визначено, що одним з пріоритетних напрямків є екстрена медична допомога та медицина катастроф. Надання якісних та доступних медичних послуг пацієнтам у невідкладних станах. Наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778 спадковий дефіцит інших факторів згортання крові (МКХ-10 - D68.2) віднесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”. Забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових “Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки”);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними, наданими Національною дитячою спеціалізованою лікарнею “Охматдит” МОЗ України в Центрі патології гемостазу діагностовані та знаходяться на диспансерному обліку 13 дітей: 12 пацієнтів з гіпофібриногенемією та 1 пацієнт з афібриногенемією);

- за даними Державного реєстру лікарських засобів наявність реєстраційного посвідчення за міжнародною непатентованою назвою Fibrinogen, human лише одного лікарського засобу з торговельною назвою Фібрига.

Таким чином, зважаючи на те, що вроджений дефіцит фібриногену є рідкісним (орфанним) захворюванням, наявна незадоволена потреба в наданні медичної допомоги пацієнтам із вродженою гіпофібриногенемією та афібриногенемією (відповідно визначенню в п. 4.1.1 Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» (в редакції наказу МОЗ України від 06.10.2023 №1741)), можливі переваги застосування лікарського засобу фібриноген людини над кріопреципітатом (лікарський засіб фібриноген людини містить в своєму складі лише фібриноген (фактор згортання I), що робить можливим точність дозування та менший об'єм інфузії, в той час як кріопреципітат, окрім фібриногену, містить в собі також інші фактори згортання крові, потребує більшого об'єму інфузії для

відновлення рівня фібриногену в крові, що може додатково посилити (додатковий прокоагулянтний ефект) або навіть порушити (протромботичний ризик) загальний гемостатичний потенціал через надмірне або повторне використання; відсутність у кріопреципітаті інактивації вірусу, на відміну від лікарського засобу фібриноген людини, що мінімізує ризик передачі збудників), а також вищевикладене відповідно до критеріїв включення при підготовці уповноваженим органом висновку з рекомендаціями, може бути розглянуте включення лікарського засобу фібриноген людини (порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій/інфузій, по 1 г порошку у скляному флаконі; по 50 мл розчиннику (вода для ін'єкцій) у скляному флаконі) до Національного переліку для лікування кровотеч і періопераційної профілактики у пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією зі схильністю до кровотеч.

При розгляді питання доцільно врахувати, що у зв'язку із відсутністю даних щодо кількості дорослих пацієнтів із вродженою гіпофібриногенемією в Україні, результати економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету представлені виключно для дітей. З огляду на додаткові витрати на заявлений лікарський засіб, відповідно п.22 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 рішення рекомендовано ухвалювати за умови наявності відповідних бюджетних асигнувань.

Враховуючи відсутність чинних клінічних протоколів та стандартів медичної допомоги для лікування пацієнтів із гіпофібриногенемією чи афібриногенемією, рекомендовано розробити протокол відповідно до наявних рекомендацій міжнародних клінічних настанов та рекомендацій щодо надання медичної допомоги пацієнтам з вродженою гіпофібриногенемією чи афібриногенемією.

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.