

**Методичні рекомендації планування та розрахунку
потреби у лікарських засобах для громадян, які хворіють на хронічні
вірусні гепатити В та С**

I. Загальна частина

1. Вірусні гепатити – запальні інфекційні захворювання печінки з численними шляхами та факторами передачі збудників, що можуть проявлятися у вигляді гострої та хронічної форм, та характеризуються залученням імунних механізмів і значним ураженням печінки.

2. Лікарські засоби, та медичні вироби для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я закуповуються за кошти державного бюджету відповідно до номенклатури лікарських засобів для хворих на хронічний вірусний гепатит В та С;

3. Для розробки даних Методичних рекомендацій використовувалися галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я, джерела клінічних настанов, визначені додатком 4 до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» (із змінами), зареєстрованим в Мін'юсті України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313, а також рекомендації по веденню пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами ВООЗ та Європейської Асоціації з Вивчення Печінки (EASL).

II. Формування потреби

1. Розрахунок потреби у медикаментах для лікування громадян, що страждають на хронічний вірусний гепатит В (далі – ВГВ), рекомендується здійснювати за когортами пацієнтів, враховуючи потребу у продовженні лікування осіб, які вже отримують лікування та з урахуванням набору нових пацієнтів. Когорта формується з комплексу клінічних ознак, що наявні у кожного конкретного пацієнта і відповідно до яких приймається рішення щодо стратегії лікування – із використанням нуклеозидних/нуклеотидних аналогів або пегінтерфероном альфа-2а. Розрахунок потреби у медикаментах для лікування громадян, що страждають на хронічний вірусний гепатит В:

1) потреба у лікарських засобах розраховується на пацієнтів, які вже проходять лікування (для його продовження) або/та відповідають критеріям для початку лікування, а саме:

Дорослі :

НВеАg-позитивний або негативний хронічний гепатит В з визначальним рівнем ДНК ВГВ, що становить $>2,000$ МО/мл, рівнем АЛТ більше межі норми та/або, принаймні, помірні запальні зміни печінки або фіброз;

компенсований або декомпенсований цироз, з будь-яким визначальним рівнем ДНК ВГВ і незалежно від рівня АЛТ;

рівень ДНК ВГВ $>20\,000$ МО/мл та АЛТ в два та більше рази вище межі норми, незалежно від стадії фіброзу;

НВеАg-позитивна хронічна інфекція ВГВ, з постійно визначальним нормальним рівнем АЛТ і високим рівнем ДНК ВГВ, якщо пацієнти старші 30-ти років та незалежно від тяжкості гістологічних уражень печінки;

НВеАg-позитивна або НВеАg-негативна інфекція ВГВ та гепатоцелюлярна карцинома у сімейному анамнезі або цироз печінки та позапечінкові прояви ВГВ навіть без відсутності вищезазначених показань до лікування;

проходження імуносупресивної терапії або хіміотерапії із позитивними НВsАg або НВsАg-негативним, анти-НВс позитивні пацієнти зазначеної групи, якщо вони мають високий ризик реактивації ВГВ.

Діти:

НВеАg-позитивний або НВеАg-негативний гепатит, з визначальним рівнем ДНК ВГВ, що становить ≥ 2000 МО/мл, рівнем аланін амінотрансферази (далі – АЛТ) більше межі норми та стадії фіброзу печінки \geq F2 за Metavir;

компенсований або декомпенсований цироз печінки з будь-яким визначальним рівнем ДНК ВГВ і незалежно від рівня АЛТ;

рівень ДНК ВГВ $\geq 20\,000$ МО/мл, АЛТ в два та більше рази вище межі норми протягом 6-ти місяців для НВеАg-позитивних пацієнтів та 12-ти місяців для НВеАg-негативних пацієнтів незалежно від стадії фіброзу;

НВеАg-позитивна або НВеАg-негативна інфекція ВГВ та гепатоцелюлярна карцинома у сімейному анамнезі або цироз печінки та позапечінкові прояви ВГВ навіть без відсутності вищезазначених показань до лікування;

проходження імуносупресивної терапії або хіміотерапії із позитивними НВsАg або НВsАg-негативним, анти-НВс позитивні пацієнти зазначеної групи, якщо вони мають високий ризик реактивації ВГВ

2) Пегінтерферон альфа-2а у зв'язку із високою вартістю та великою кількістю побічних дій застосовують дедалі рідше. ВООЗ не рекомендує застосування пегінтерферону альфа-2а у країнах із низьким або середнім доходом через його вартість. У разі закупівлі цього препарату, то згідно із доказовою базою він володіє позитивним ефектом у разі мікст-інфекції вірусного гепатиту В та вірусного гепатиту D та для пацієнтів, які мають високі шанси сероконверсії щодо НВеАg.

Лікування пегінтерфероном альфа-2а рекомендується для дорослих пацієнтів, які мають високі шанси сероконверсії щодо HBeAg, про що свідчить:

- позитивний HBeAg;
- високі рівні АЛТ (у 2-5 разів більше за верхню межу норми);
- низький рівень вірусного навантаження ($<9 \log_{10}$ копій/мл);
- генотип А (пріоритет);
- молодий вік;
- відсутність вираженого фіброзу;
- низький ризик серйозних побічних реакцій на лікарський засіб;
- відсутність психічного захворювання в стані загострення (через ризики побічних реакцій на лікарський засіб у вигляді порушень у сфері психічного здоров'я);
- відсутність протипоказань до лікарський засіб (декомпенсований цироз, вагітність, імунодефіцит тощо).

Таких пацієнтів прогнозовано до 10% від усіх пацієнтів, які відповідають критеріям для початку лікування.

Препарат призначається курсом на 48 тижнів і вводиться 1 раз на тиждень у разовій дозі 180 мкг (тобто один попередньо наповнений шприц).

Лікування ПЕГ-ІНФ тривалістю 48 тижнів рекомендується як першочергове лікування для дітей, у разі низького ризику серйозних побічних реакцій на лікарський засіб, відсутністю психічного захворювання в стані загострення (через ризики побічних реакцій на лікарський засіб у вигляді порушень у сфері психічного здоров'я), відсутністю протипоказань до лікарського засобу (декомпенсований цироз, вагітність, імунодефіцит тощо).

У дітей віком від 3 років препарат призначається курсом на 48 тижнів і вводиться 1 раз на тиждень дозуванням $180 \text{ мкг}/1,73 \text{ м}^2$ підшкірно

3) Для пацієнтів, які не відповідають критеріям для лікування пегінтерфероном альфа-2а призначаються нуклеозидні/нуклеотидні аналоги – тенофовіру дизопроксил фумарат (далі – тенофовір) або ентекавір (у разі, якщо він закуповується).

4) Тенофовір таблетки, що містять 300 мг тенофовіру, призначаються у вигляді одна таблетка 1 раз на день для осіб старше 12 років. Тривалість прийому пожиттєво, тобто кількість застосувань препарату на рік становить 365 разових дозувань.

5) Ентекавір призначається пацієнтам старше 2 років. Пацієнти вагою від 30 кг отримують препарат у формі таблеток (по 0,5 мг та 1 мг), а такі, що мають масу тіла нижче за 30 кг – у вигляді суспензії (0,05 мг/мл) у разі наявності препарату у номенклатурі. Рекомендована разова доза для дітей становить 0,015 мг/кг маси тіла та 0,5 мг/добу для дорослих. Дозування 1 мг на добу призначається для пацієнтів з декомпенсованим цирозом та резистентністю до ламівудину. Тривалість прийому пожиттєво, тобто кількість застосувань препарату на рік становить 365 разових дозувань.

2. Розрахунок потреби у медикаментах для лікування громадян, що страждають на хронічний вірусний гепатит С (далі – ВГС), рекомендується здійснювати за когортами пацієнтів з урахуванням як наявних пацієнтів, які очікують лікування так і з урахуванням набору нових пацієнтів. Когорта формується з комплексу клінічних ознак та супутніх захворювань, що наявні у кожного конкретного пацієнта. Розрахунок потреби у медикаментах для лікування громадян, що страждають на хронічний вірусний гепатит С:

1) Софосбувір є компонентом багатьох режимів лікування при хронічному вірусному гепатиті С, зокрема, у формі окремого препарату (тобто не комбінований з іншими препаратами) софосбувір застосовується у комбінації з даклатасвіром, а у пацієнтів дитячого віку застосовується у комбінації з рибавірином. У комбінації із даклатасвіром софосбувір є пангенотипним режимом лікування, який не вимагає генотипування вірусу гепатиту С. Препарат призначається всім дорослим пацієнтам з хронічним вірусним гепатитом С. При цьому дорослі пацієнти без цирозу приймають препарат по одній таблетці на день протягом 12 тижнів (84 дні по одній таблетці), а з цирозом та/або досвідом лікування пегінтерфероном альфа-2а та рибавірином та генотипами 1а, 3, 4, 5 та 6 – по одній таблетці на день протягом 24 тижнів (168 днів по одній таблетці). Софосбувір в комбінації з рибавірином призначається лише для дітей віком 12-18 років з 2 та 3 генотипами вірусу гепатиту С.

2) Даклатасвір у комбінації із софосбувіром є пангенотипним режимом лікування дорослих пацієнтів та застосовується по одній таблетці на день протягом 12 тижнів у пацієнтів без цирозу та по одній таблетці на день протягом 24 тижнів у пацієнтів з цирозом та/або для пацієнтів з генотипами 1а, 3, 4, 5, 6 з досвідом лікування пегінтерфероном альфа-2а та рибавірином.

У керівництві ВООЗ по лікуванню ВГС (редакція 2018 року) є дані про те, що у пацієнтів із 3 генотипом, які лікуються схемою софосбувір/даклатасвір, стійка вірусологічна відповідь на 12 тижні (далі – СВВ12) становить 79-82%. Тоді як при використанні схеми софосбувір/велпатасвір для пацієнтів з 3 генотипом СВВ12 досягається у 97% найвних пацієнтів та 90% у пацієнтів із досвідом лікування препаратами не прямої противірусної дії. Тобто орієнтовано у 20% пацієнтів з 3 генотипом, які будуть лікуватись схемою софосбувір/даклатасвір, СВВ12 не буде досягнуто, а отже, їх в подальшому необхідно буде переліковувати більш дорожчою схемою. Для таких пацієнтів рекомендовано лікування із використанням схеми софосбувір/велпатасвір.

3) Софосбувір/велпатасвір є пангенотипним режимом лікування хронічного гепатиту С. Він рекомендований до застосування у більшості пацієнтів, що страждають на хронічний вірусний гепатит С та є альтернативною схемою до схеми софосбувір/даклатасвір у дорослих. Софосбувір/велпатасвір для дорослих замовляється в першу чергу для пацієнтів які мають 3 генотип та для всіх інших пацієнтів якщо його вартість

не перевищує вартості схеми софосбувір/даклатасвір. Схема застосування: 1 таблетка на день тривалістю 12 або 24 тижнів.

Софосбувір/велпатасвір призначається у разі потреби термінового лікування пацієнтів із нирковою недостатністю, інфікованих 2 генотипом протягом 12 тижнів без рибавіріну; у пацієнтів із генотипом 3 – софосбувір/велпатасвір протягом 12 тижнів з рибавірином щоденно у дозі 200 мг/добу, якщо гемоглобін більше 100 г/л або протягом 24 тижнів без рибавіріну.

Софосбувір/велпатасвір (24 тижні лікування) призначається також для дорослих пацієнтів з генотипом 2, 3, 5, 6 які мали попередній неуспішний досвід лікування препаратами прямої противірусної дії (софосбувір/ледіпасвір, софосбувір+даклатасвір). В зазначеному випадку до схеми додається рибавірин.

Для дітей з вагою тіла більше 30 кг софосбувір/велпатасвір призначається у дозуванні 400мг/100мг. Схема застосування: 1 таблетка на день тривалістю 12 тижнів (у пацієнтів які не мали попереднього досвіду лікування та які мали попередній неуспішний досвід лікування препаратами пегінтерфероном альфа-2а та рибавірин) та 24 тижні з додаванням рибавіріну для осіб з декомпенсованим цирозом. Софосбувір/велпатасвір (12 тижнів лікування) призначається також для пацієнтів з генотипом 1в, 2 які мали попередній неуспішний досвід лікування препаратами прямої противірусної дії (софосбувір/ледіпасвір) та 24 тижні з додаванням рибавіріну для осіб з декомпенсованим цирозом. Рибавірин призначається із розрахунку 15 мг/кг маси тіла для дітей з вагою тіла менше 47 кг; 47-49 кг – 600 мг/добу; 50-65 кг- 800мг/добу; 66-80 кг – 1000 мг/добу; більше 80 кг – 1200 мг/добу

4) Омбітасвір/парітапревір/ритонавір, у разі його закупівлі, застосовується у комбінації з препаратом дасабувір. Ця схема застосовується для лікування пацієнтів із 1 та 4 генотипом ВГС, які мають ниркову недостатність, а отже, протипокази до використання схем на основі софосбувіру та для пацієнтів, які мають підтверджений попередній неуспішний досвід лікування препаратами прямої противірусної дії, такими як софосбувір, ледіпасвір, велпатасвір, даклатасвір.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю:

інфікованим 1а та 1б генотипами призначається схема омбітасвір/парітапревір/ритонавір та дасабувір протягом 12 тижнів;

інфікованим 4 генотипом призначається схема омбітасвір/парітапревір/ритонавір та рибавірин протягом 12 тижнів.

Препарат застосовується у разовій дозі по 2 таблетки (з вмістом 12,5 мг/75 мг/50 мг) один раз на добу після їди протягом 12 тижнів (168 таблеток на одного пацієнта для 12 тижневого курсу).

Пріоритет у переліковуванні схемою омбітасвір/парітапревір/ритонавір надається пацієнтам із невдалим досвідом попереднього лікування та у яких фіброз ≥ 2 . Для призначення препарату пацієнтам з неуспішним попереднім

досвідом лікування і фіброзом ≥ 2 необхідно надати підтвердження факту проходження попереднього неуспішного лікування із використанням препаратів прямої противірусної дії із підтвердженням якості препарату який використовувався, що може бути здійснено через надання підтвердження, що пацієнт отримував лікування із використанням препаратів закуплених за кошти державного бюджету або із використанням зареєстрованих в Україні препаратів придбаних в аптечній мережі. У разі, якщо пацієнт приймав лікарські засоби, що не зареєстровані в країні тобто якість яких не підтверджено, його необхідно вважати таким, який не отримував лікування і лікувати як пацієнта без досвіду лікування препаратами прямої противірусної дії.

Для переліковування невідповідачів препарат призначається:

при генотипі 1a протягом 24 тижнів з рибавірином;

для генотипів 1b та 4 з фіброзом F0-F2 протягом 12 тижнів та при фіброзі F3-F4 протягом 24 тижнів (з додаванням рибавірину).

5) Дасабувір, у разі його закупівлі, застосовується в комбінації з препаратом омбітасвір/парітапревір/ритонавір у разовій дозі 1 таблетка (з вмістом 250 мг) два рази на день (2 таблетки на день) протягом 12 або 24 тижнів (168 або 336 таблеток на одного пацієнта на курс) у пацієнтів із 1a та 1b генотипом.

6) Софосбувір/ледіпасвір не є пангенотипним режимом лікування, відтак рекомендований лише у разі інфекції вірусом гепатиту С з генотипами 1, 4, 5, 6 для пацієнтів від 12 років. Ця схема є препаратом вибору для пацієнтів, в яких вже був визначений генотип, а новим пацієнтам, у яких генотип не визначався, рекомендується відразу призначати пангенотипні схеми. Препарат призначається курсом на 12 тижнів (84 дні) по 1 таблетці на день для всіх пацієнтів окрім пацієнтів з генотипом 1a, 4, 5 та 6 які раніше отримували пегінтерфероном альфа-2a та рибавірин, яким призначається лікування протягом 24 тижнів (168 днів).

Софосбувір/ледіпасвір призначається дітям від 12 років з 1, 4, 5, 6 генотипами без досвіду лікування або які раніше отримували пегінтерфероном альфа-2a та рибавірин курсом на 12 тижнів (84 дні) по 1 таблетці на день або 24 тижні по 1 таблетці на день з декомпенсованим цирозом печінки. Софосбувір/ледіпасвір (12 тижнів лікування) призначається також для пацієнтів з генотипом 1a які мали попередній неуспішний досвід лікування препаратами прямої противірусної дії (софосбувір/ледіпасвір) з додаванням рибавірину та 24 тижні для осіб з 1,4,5,6 генотипами з декомпенсованим цирозом

7) Рибавірин застосовується в комбінації із софосбувіром для лікування дітей без досвіду лікування або які раніше отримували пегінтерфероном альфа-2a та рибавірин із 2 (12 тижнів) та 3 генотипами (24 тижні) вірусу гепатиту С, віком 12-18 років. Препарат призначається із розрахунку 15 мг/кг

маси тіла. для дітей з вагою тіла менше 47 кг; 47-49 кг – 600 мг/добу; 50-65 кг – 800мг/добу; 66-80 кг – 1000 мг/добу; більше 80 кг – 1200 мг/добу

Рибавірин також додається для лікування дорослих до схеми омбітасвір/парітапревір/ритонавір з/або без дасабувіру та схеми софосбувір/велпатасвір при переліковуванні невідповідачів на лікування із використанням препаратів прямої противірусної дії, як зазначено вище.

8) Пегінтерферон альфа-2а для лікування пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С рекомендований до застосування лише у дітей віком від 3 до 12 років або вагою тіла < 30 кг лише у разі наявності у таких пацієнтів цирозу печінки та термінової потреби у лікуванні. Препарат призначається курсом на 48 тижнів і вводиться 1 раз на тиждень у разовій дозі 180 мкг/1,73 м² підшкірно в комбінації з рибавірином із розрахунку 15 мг/кг маси тіла на добу протягом 48 тижнів.

3. У пацієнтів із супутніми захворюваннями необхідно враховувати лікарську взаємодію медичних препаратів, яка може призвести до необхідності підвищення дози препаратів прямої противірусної дії (зокрема, це є актуальним при використанні даклатасвіру).

4. Перерахунок кількостей препарату здійснюється відповідно до правил округлення чисел.

5. У разі внесення змін до переліку лікарських засобів та медичних виробів, які закупаються за напрямками використання бюджетних коштів за програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру», розрахунок потреби у нових лікарських засобах та медичних виробів має відбуватись відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я, інструкцій для медичного застосування лікарських засобів та інструкцій щодо застосування (використання) медичних виробів, а також відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» (із змінами), зареєстрованого в Мін'юсті України 29.11.2012 за № 2001/22313.

6. Розрахунок потреби у лікарських засобах для громадян, що страждають на хронічний вірусний гепатит В, здійснюється на основі даних від структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій за когортним принципом.

До когорт вносяться дані щодо кількості пацієнтів, які відповідають критеріям для лікування та яким рекомендовано лікування із використанням нуклеозидних/нуклеотидних аналогів або пегінтерфероном альфа-2а.

Розрахунок потреби у лікарських засобах для громадян, які страждають на вірусний гепатит С, здійснюється на основі даних від структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій за когортним принципом.

До когорт вносяться дані із зазначенням кількості пацієнтів, що страждають на хронічний вірусний гепатит С з компенсованим цирозом печінки, з декомпенсованим цирозом печінки, без цирозу печінки та таких, у яких цироз печінки не визначався, зазначенням генотипу вірусу гепатиту С у пацієнта, якщо визначався, наявності ниркової недостатності та попереднього досвіду лікування.

7. Розрахунок потреби здійснюється як на пацієнтів, які наразі потребують лікування/отримують його, так і з урахуванням прогнозованої потреби щодо лікування нових пацієнтів відповідно до цілей Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 р. № 1415-р.

III. Принцип розподілу видатків

1. Розподіл видатків державного бюджету здійснюється відповідно до інформації про громадян, хворих на вірусні гепатити В та С, у адміністративно-територіальних одиницях або закладах охорони здоров'я, що отримана з останніх доступних заявок або реєстрів.

IV. Результативні показники, що характеризують виконання бюджетної програми

№ п/п	Показники	Одиниці виміру	Джерело інформації	Прогнозовані показники (кількість, відсоток)
1	продукту			
1.1	Кількість пацієнтів, хворих на вірусні гепатити В і С, які забезпечені лікуванням	Осіб	Заявки регіонів	
2	якості			
2.1	Рівень забезпечення лікарськими засобами хворих на вірусні гепатити В і С	Відсоток	Заявки регіонів	
3	ефективності			

3.1	Середні витрати на закупівлю медикаментів для одного пацієнта, хворого на вірусні гепатити В і С	Тис. грн	Внутрішньогосп одарський (управлінський) облік	
-----	--	----------	--	--

**В.о. Генерального директора
Директорату медичного забезпечення**

Євгенія ІДОЯТОВА