

Протокол № 16
заседания Формулярной комиссии
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
(в режиме Webex)

г. Нур-Султан

«7» октября 2021 год

Председествовал: Джусипов Бауржан Алишерович – заместитель Председателя Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Участвовали: Сыздыкова Б.М., Байсеркин Б.С., Адылканов Р.А., Даутбаев Е.К., Абдрахманов Р.З., Негай Н.А., Кулкаева Г.У., Жунисов Е.А., Мирзахметова Д.Д., Раимкулова Г.У., Кемайкин В.М., Ясыллов Е.А., Касымбекова С.Ж., Макалкина Л.Г., Алдиярова Н.Т., Кипшакбаев Р.К., Байпакбаева Ж.Ж., Дурманова М.И., Жангабылов Н.С., Мухамеджанова Г.Е., Дурманова А.К., Шамсивалиева К.А..

Приглашенные: Табаров А.Б. – руководитель Центра экономики и оценки технологий здравоохранения РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения» МЗ РК.

Секретарь: Дастан Ш.М.

Отсутствовали: Буркитбаев Ж.К. (совещание), Дюсенов А.К., Ембергенова М.Х., Надыров К.Т., Бекарисов О.С., Аденов М.М., Боранбаева Р.З., Бидатова Г.К.,.

Повестка заседания:

1. Обсуждения проекта предельных цен на отдельные торговые и международные непатентованные наименования ЛС, закупаемые у единого дистрибьютора, по которым имеется риск не закупа на 2022 год, в том числе применяемых при лечении коронавирусной инфекции COVID-19.

Докладчик: Жунисов Е.А. - заместитель Генерального директора - Председателя Правления РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМФК МЗРК.

Содокладчик: Омарова Г.А. – заместитель Председателя Правления ТОО «СК-Фармация».

2. Рассмотрение изменений в Перечень ЛС и МИ для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан Республики Казахстан с определенными заболеваниями (состояниями).

Докладчик: Есбатырова Л.М. – начальник отдела оценки и анализа лекарственных средств Департамента экономики и оценки технологий здравоохранения РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» МЗ РК.

3. Рассмотрение заключений профессиональной экспертизы лекарственных средств для включения в КНФ.

Докладчик: Табаров А.Б. – Директор Департамента экономики и оценки технологий здравоохранения РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» МЗ РК.

Заседание открыл заместитель Председателя Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Казахстан – Джусипов Б.А.

Кворум для принятия решений Формулярной комиссией имеется (участвуют 23 человек, отсутствуют - 8 человек).

Джусипов Б.А.: Добрый вечер, уважаемые члены Формулярной комиссии. У нас на Повестке заседания было 3 вопроса, но мы хотели еще 1 вопрос включить в Повестку заседания. Предлагаем рассмотреть сегодня 2 вопроса: «Рассмотрение изменений в Перечень ЛС и МИ для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан Республики Казахстан с определенными заболеваниями (состояниями)» и «Рассмотрение заключений профессиональной экспертизы лекарственных средств для включения в КНФ». Оставшиеся 2 вопроса перенести на завтрашнее заседание Формулярной комиссии.

Уважаемые члены Формулярной комиссии если возражения не будет, позвольте начать сегодняшнее заседание Формулярной комиссии.

По вопросу «Рассмотрение изменений в Перечень ЛС и МИ для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан Республики Казахстан с определенными заболеваниями (состояниями)» хотел бы отметить, что внесение изменений в Перечень АЛО касается в части источника финансирования. В текущем году проект бюджета на 2022-2024 годы был внесен в Министерство финансов и в дальнейшем он был утвержден Правительством. В рамках ГОМБП и ОСМС потребность была сформирована. В результате потребность в рамках ГОБМП составила 168 млрд. В соответствии с поручением Министерства финансов потребность была пересчитана по закупочным ценам 2021 года, таким образом потребность составила 148 млрд. В целом бюджет ГОБМП был сокращен до 95 млрд. Решением Республиканской бюджетной комиссией было принято решение перенести категории «Дети» и «Пенсионеры» в ОСМС, так как они застрахованы за счет государства. В этой связи нам необходимо внести изменения в действующий приказ в части финансирования. Далее предоставляю слово Лаззат Муратовне.

По данному вопросу Лаззат Есбатырова доложила следующее:



Изменения и дополнения в проекте Перечня АЛО

- Перенесены из ГОБМП в ОСМС получатели пенсионных выплат и дети соответствующие неорфанные нозологии (кроме Туберкулез и ВИЧ);
- По результатам повторной проверки согласно приказу МЗ РК от 20 октября 2020 года № КР ДСМ142/2020 «Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения орфанных» В ГОБМП из ОСМС Взр и дети перенесены 4 орфанные нозологии:
 1. L10 Пузырчатка (взр);
 2. M30, M31 Узелковый полиартерит и родственные состояния; Другие некротизирующие васкулопатии
 3. M33-M33.9 Дерматополимиозит;
 4. M35.2 Болезнь Бехчета.
- Приведен в соответствие с приказом МЗ РК от 23 сентября 2020 года № КР ДСМ09/2020 «Об утверждении перечня хронических заболеваний, подлежащих динамическому наблюдению» - изменена «категория граждан» с «диспансерного учета» на «динамическое наблюдение»; в разделе «ГОБМП» Взрослые, за исключением получателей пенсионных выплат, состоящие на динамическом наблюдении» и в ОСМС Взр: «Взрослые, включая получателей пенсионных выплат, состоящие на динамическом наблюдении»
- Добавлено в название раздела «Лекарственные средства в системе обязательного социального медицинского страхования для взрослых, включая получателей пенсионных выплат»
- **Добавлены:**

47	C00-C97, D00- D48	Онкологические заболевания	Трастузумаб, раствор для инъекций; раствор для инфузий	L01XC03	Решение ФК МЗ РК от 17.09.2021 г
----	-------------------	----------------------------	--	---------	----------------------------------

- В проект Перечня АЛО добавлены 3 позиции ЛС (ранее выпавшие в связи с отсутствием в КНФ): Баклофен, Клофазимин, Даклатасвир – в случае положительного решения ФК МЗ РК
- В разделе ОСМС дети: в нозологии

66	L70	Угревая болезнь	Дети	Изотретиноин и Эритромицин, мазь/гель	D10AD54	обсуждалось на ФК МЗ РК
----	-----	-----------------	------	---------------------------------------	---------	-------------------------

2



Изменения и дополнения в проекте Перечня АЛО

Технические изменения:

59	J30	Вазомоторный и аллергический ринит	Дети	Все стадии и степени тяжести	Беклометазон, спрей для ингаляций дозированный назальный	R01AD01	В действующем приказе
59	J30	Вазомоторный и аллергический ринит	Дети	Все стадии и степени тяжести	Беклометазон, спрей дозированный назальный	R01AD01	Исключен для ингаляций

Изменен код АТХ «Метилпреднизолон» с H02AB05 на H02AB04

С целью исключения дублирования кода МКВ0

E22.8, E30.1	Раннее (преждевременное, ускоренное) половое развитие центрального генеза	E22.8, E30.1	Раннее (преждевременное, ускоренное) половое развитие центрального генеза
E22, D35.2	Гормонально активные опухоли гипофиза. Акромегалия	E22 (исключая E22.8), D35.2	Гормонально активные опухоли гипофиза. Акромегалия

E23.0	Гипофизарный нанизм, синдром Шерешевского-Тернера	E23.0	Гипофизарный нанизм, синдром Шерешевского - Тернера
E23, Q96.9	Гипофункция и другие нарушения гипофиза, Синдром Тернера неуточненный	E23 (за исключением E23.0), Q96.9	Гипофункция и другие нарушения гипофиза, Синдром Тернера неуточненный

30	E84	Кистозный фиброз (Муковисцидоз)	Все категории, состоящие на динамическом наблюдении	Все типы, вне зависимости от степени тяжести	Тобрамицин, порошок для ингаляций в капсулах, раствор для ингаляций в небулах	J01GB01	В небулах?
----	-----	---------------------------------	---	--	---	---------	------------

Членами Формулярной комиссии (Макалкина Л.Г., Дурманова М.И., Ясыллов Е.А.) было предложено лекарственное средство «Флуконазол» дополнить лекарственной формой «сироп» для детей, лекарственное средство «Пирфенидон» дополнить лекарственной формой «таблетка».

После обсуждения членами Формулярной комиссии приняты **РЕШЕНИЯ:**

1. Перенести из ГОБМП в ОСМС категории «получатели пенсионных выплат» и «дети» соответствующие неорфанные нозологии (кроме Туберкулез и ВИЧ) **(ЕДИНОГЛАСНО);**

2. По результатам повторной проверки согласно приказу МЗ РК от 20 октября 2020 года № ҚР ДСМ - 142/2020 «Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных)» В ГОБМП из ОСМС взр и дети перенести 3 орфанные нозологии:

- L10 Пузырчатка (взр);
- M33-M33.9 Дерматополимиозит;
- M35.2 Болезнь Бехчета **(ЕДИНОГЛАСНО);**

3. Категорию граждан привести в соответствие с приказом МЗ РК от 23 сентября 2020 года № ҚР ДСМ-109/2020 «Об утверждении перечня хронических заболеваний, подлежащих динамическому наблюдению» **(ЕДИНОГЛАСНО);**

4. 3 лекарственных средства (Баклофен, Клофазимин, Даклатасвир), которые ранее были исключены в связи с отсутствием в КНФ, вернуть в Перечень АЛО **(ЕДИНОГЛАСНО);**

5. Лекарственное средство «Изотретиноин и Эритромицин» дополнить лекарственной формой «гель» (**Решение принято БОЛЬШИНСТВОМ голосов, ВОЗДЕРЖАЛИСЬ** - Раимкулова Г.У., Байпакбаева Ж.Ж.);

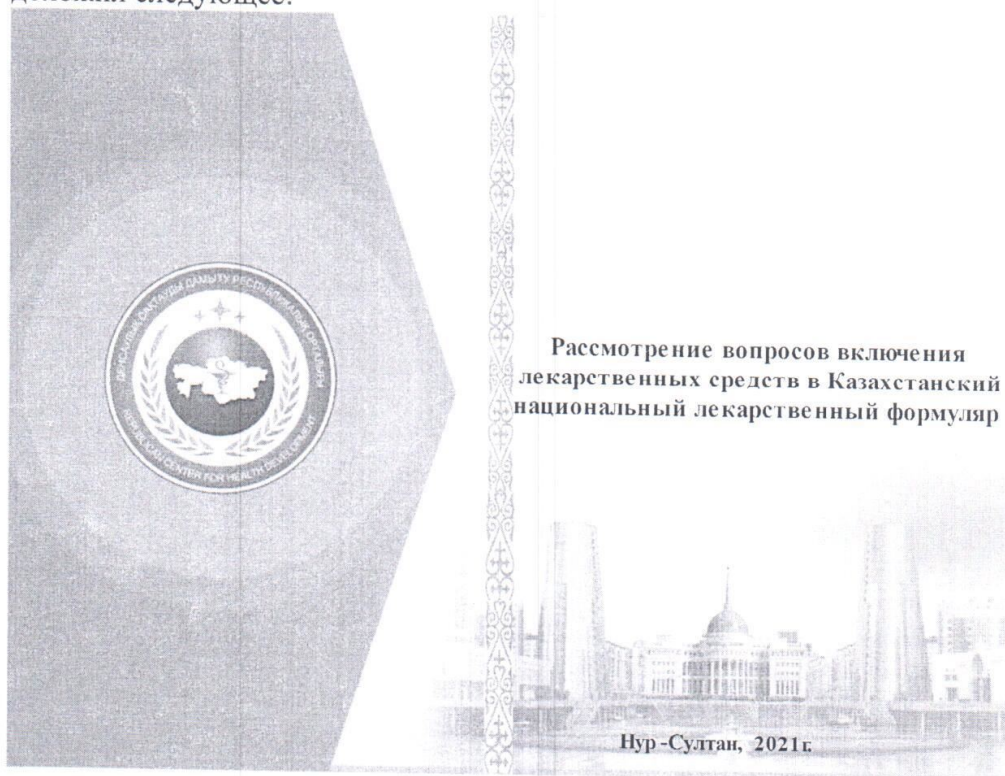
6. Поддержать технические изменения в части кодов АТХ и кодов МКБ-10 (**ЕДИНОГЛАСНО**);

7. Лекарственное средство «Пирфенидон» дополнить лекарственной формой «таблетка» (**Решение принято БОЛЬШИНСТВОМ голосов, ВОЗДЕРЖАЛИСЬ** – Джусипов Б.А., Сыздыкова Б.М., Раимкулова Г.У., Жунисов Е.А.);

8. Лекарственное средство «Флуконазол» дополнить лекарственной формой «сироп» для детей (**Решение принято БОЛЬШИНСТВОМ голосов, ВОЗДЕРЖАЛИСЬ** - Джусипов Б.А., Сыздыкова Б.М., Раимкулова Г.У., Жунисов Е.А.);

Членом Формулярной комиссии Ясылowym Е.А. было предложено провести анализ ранее принятых решений Формулярной комиссии и результаты анализа вынести на последующее заседание.

По вопросу «Рассмотрение заключений профессиональной экспертизы лекарственных средств для включения в КНФ» Табаров А.Б. доложил следующее:





Правовая база формирования КНФ и Перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения

- Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения» ;
- Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 декабря 2020 года № КР ДСМ-326/2020 «Об утверждении правил формирования Казахстанского национального лекарственного формуляра, а также правил разработки лекарственных формуляров организаций здравоохранения» ;

2



Порядок формирования Казахстанского национального лекарственного формуляра

Порядок формирования Казахстанского национального лекарственного формуляра включает себя следующее:

1) подачу заявления производителя или его официального представителя в Республике Казахстан (далее – заявитель) в подведомственную организацию уполномоченного органа, в компетенцию которой входят вопросы проведения экспертизы, предусматривающей оценку данных о клинической безопасности и эффективности лекарственного средства, подтвержденных клинических исследованиях, а также в мета-анализах и (или) систематических обзорах (далее – Центр);

2) проведение Центром профессиональной экспертизы 60 рабочих дней;

3) подготовка Центром заключения по результатам профессиональной экспертизы для Формулярной комиссии уполномоченного органа в области здравоохранения (далее – Формулярной комиссии);

4) рассмотрение и принятие решение Формулярной комиссией на основании заключения по результатам профессиональной экспертизы;

5) формирование уполномоченным органом КНФ

** 10. При включении в КНФ лекарственного средства применяемого для лечения социально значимого заболевания перечень которых определяется в соответствии подпунктом 158 пункта 1 статьи 1 Кодекса, допускается рассмотрение Формулярной комиссией включения лекарственного средства в КНФ по инициативе уполномоченного органа, с подготовкой досье Центром в соответствии с требованиями приложения 2 настоящих правил*

3



В ходе проведения профессиональной экспертизы Центром проводятся следующие исследования :

- 1) на предмет нахождения лекарственного средства в Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий (далее - Реестр) и на предмет нахождения лекарственного средства в Перечне орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных), определенном согласно пункту 3 статьи 177 Кодекса (далее - Перечень);
- 2) клинической эффективности лекарственного средства по зарегистрированным показаниям к применению, соответствующей соотношению уровней доказательности I и II и градаций рекомендаций А и В, по шкале разработанной Оксфордским Центром доказательной медицины в соответствии с приложением 4 к настоящим Правилам (далее - Шкала), подтвержденной результатами клинических исследований высокого методологического качества в казахстанских и международных признанных источниках;
- 3) безопасности лекарственного средства по зарегистрированным показаниям к применению, соответствующей соотношению уровней доказательности I и II и градаций рекомендаций А и В, по Шкале, подтвержденной результатами клинических исследований высокого методологического качества в казахстанских и международных признанных источниках;
- 4) по заболеваниям, являющимся зарегистрированными показаниями к применению лекарственного средства, уровня и структуры систем созданных согласно подпункту 30 статьи 7 Кодекса, а также опубликованных статистических сборников уполномоченного органа или эпидемиологических исследований;
- 5) на наличие в рекомендациях клинических протоколов Республики Казахстан;
- 6) на наличие в рекомендациях международных (европейских) клинических руководств и (или) клинических руководств, протоколов стран-членов Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР);
- 7) на наличие в списке основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения и (или) в Британском национальном лекарственном формуляре (в том числе для детей) и (или) возмещаемых списках и формулярах стран ОЭСР;
- 8) на наличие регистрации лекарственных препаратов в странах региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) и (или) ОЭСР или регистрации по централизованной процедуре компетентным органом Европейского Союза, наличие процедуры переквалификации ВОЗ или включение в перечень ВОЗ переквалифицированных лекарственных средств, предназначенных для борьбы с ВИЧ, туберкулезом, гепатитом и другими болезнями;
9. Формулярная комиссия рассматривает представленное Центром заключение и оценивает соответствие лекарственного средства подпунктам 1), 2), 3), 4) и одному из подпунктов 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил, с учетом которого принимается решение о включении лекарственного средства в КНФ.



На рассмотрение на 07.10.2021 г

№	МИН/состав:	Торговое наименование	Лекарственная форма	Заявитель
1	Клобазам		таблетка	По запросу УО
2	Рисидипам	Эврисид®	порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г	ТОО "Рош Казахстан"
3	Бролуцизумаб	Визкью®	раствор для внутривенного введения, 120 мг/мл	Компания "Новартис Фарма Сервисэз АГ", действующая через свой Филиал в РК
4	Ланаделумаб	Такзайро	раствор для подкожного введения 300мг/2мл (150мг/мл)	ТОО "Такэда Казахстан"
5	Фоллипронин дельта	Рековель	раствор для инъекций, 12 мкг/0.36 мл, 36 мкг/1.08 мл и 72 мкг/2.16 мл	Представительство "Ферринг Фармацевтикалс С.А." в РК
6	Акалабрутиниб	Калкевекс®	капсулы 100 мг	Представительство ЗАО "АстраЗенека Ю-Кей Лимитед"
7	Сипонимод	Кайенцра	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,25мг и 2мг	Компания "Новартис Фарма Сервисэз АГ", действующая через свой Филиал в РК
8	Бенрализумаб	Фазенра®	раствор для подкожного введения, 30 мг/1 мл (предварительно заполненный автоинжектор)	Представительство ЗАО "АстраЗенека Ю-Кей Лимитед"
9	Палбоциклиб	Айбранс®	таблетки 75 мг, 100 мг, 125 мг	Компания Пфайзер Экспорт Би Ви
10	Талигноцераз альфа	ЭЛЕЛАЙСОТМ	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 ЕД	Компания Пфайзер Экспорт Би Ви
11	Софосбувир и велпатасвир		таблетка	По запросу УО
12	Цефоперазон и Сульбактам	Сульцеф	порошок для приготовления раствора для инъекций и инфузий 2г	Представительство компании «Медокем Лтд.» в Республике Казахстан



N05BA09 Клобазам / Clobazam

таблетка

Клобазам – противосудорожное и анксиолитическое средство из группы бензодиазепинов

- 1) ГР ЛС и МИ (НЦЭЛС) – нет регистрации; **Орфанный перечень ЛС** – есть решение включить в орфанный перечень 23.08.2021 г;
- 2) **Клиническая эффективность** – по ключевому слову «clobazam» представлен 7 кохрейновских обзоров, 340 КИ. R. Bresnahan et al (2019) (4 РКП, n=197) Клобазам в качестве дополнительного лечения может снизить частоту приступов и может быть наиболее эффективным при приступах с фокальным началом (доказательств очень низкого качества, неясный риск систематической ошибки). Остается неясным, какая демографическая группа населения получит наибольшую пользу от клобазам и в течение какого периода времени. Martin Offringa et al (2021) (42 статьи по 32 РКП, n=4431, 15 вмешательств непрерывной или периодической профилактики и их контрольное лечение). Прерывистый прием клобазам по сравнению с плацебо через шесть месяцев привел к ОР 0,36 (95% ДП от 0,20 до 0,64; 1 КИ, n=60: доказательства с низкой степенью достоверности), что было обнаружено против чрезвычайно высокой (83,3%) частоты рецидивов в контрольной группе, результат, который требует репликации.
- 3) **Безопасность ЛС** - Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures. Ravindra Arya, Nisha Giridharan, Vidhu Anand, Sushil K Garg. Intervention Review 11 July 2018; Prophylactic drug management for febrile seizures in children. Martin Offringa, Richard Newton, Sarah J Nevitt, Katerina Vraka. Intervention Review 16 June 2021;
- 4) **Орфанное заболевание (статус) в РК**: Синдром Драве является орфанным заболеванием в РК.
- 5) **КП РК** – «Эпилепсия у детей» (от «15» апреля 2020 года Протокол № 90) на амбулаторном и стационарном уровнях представлен клобазам как дополнительное лекарственное средство.
- 6) **МКР/КР/ КП ОЭСР** - В руководстве BMJ Best practice: «Генерализованные судороги»; «Эпилептический статус»; «Фебрильные судороги» клобазам представлен как дополнительная терапия при неэффективности предыдущей терапии. Клиническое руководство NICE [CG137] Эпилепсия: диагностика и лечение (Последнее обновление: 12 мая 2021 г. рекомендуется наряду с другими препаратами клобазам в качестве дополнительного лечения фокальных приступов, третьей линии впервые выявленных генерализованных тонико-клонических приступов, миоклонических приступов, приступов при неэффективности или непереносимости дополнительной терапии; при неэффективности или непереносимости первой линии терапии дополнительное лечение синдрома Драве, доброкачественной эпилепсии с центральными-височными спайками, синдрома Панайотопулоса или затянутой эпилепсии с поздним началом у детей (тип Гасто); идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ); ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ).
- 7) **ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР** - 8) **Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗВ БНФ (2021) и БНФ для детей (2021)** представлен Клобазам (таблетка 10 мг; пероральная суспензия 5мг/5мл – Клобазам 1 мг на 1мл; пероральная суспензия 10 мг/5 мл – Клобазам 2 мг на 1 мл; Пероральная суспензия 2 мг / мл) представлен. Показание: Вспомогательное средство при эпилепсии. Монотерапия менструальных (менструальных) судорог; Кластерные приступы: перорально. ЕМА 01.10.2020 г
- 9) **FDA** зарегистрирован Клобазам, в 2011 году утвержден орфанный статус Клобазам для лечения синдрома Леннокса-Гасто.
- 10) **Заключение**: имеется соответствие лекарственного средства Клобазам / Clobazam таблетка подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 5), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.



M09AX10 Рисдиплам/ Risdiplam (ТН – Эврисди®)

порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г

- Рисдиплам** – модификатор сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена выживаемости двигательных нейронов 2 (SMN2), разработанный для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА), причиной которой являются мутации в хромосоме 5q, что приводит к недостаточности белка SMN.
- 1) ГР ЛС и МИ (НЦЭЛС) – нет регистрации; **Орфанный перечень ЛС** – есть решение включить в орфанный перечень 23.08.21г;
 - 2) **Клиническая эффективность** – PubMed: за последние 10 лет найдена 1 соответствующая нашим запросам публикация: B N Engl J Giovanni Baranello et al (2021) часть 1 открытого КИ рисдиплама, состоящего из двух частей, фазы 2–3 у младенцев в возрасте от 1 до 7 месяцев, у которых была СМА 1 типа, которая характеризуется отсутствием у младенца способности сидеть без опоры. Основными исходами были безопасность, фармакокинетика, фармакодинамика (включая концентрацию белка SMN в крови) и выбор дозы рисдиплама для части 2 КИ. Результаты включали возможность сидеть без поддержки не менее 5 секунд. У младенцев со СМА 1 типа лечение пероральным рисдипламом приводило к повышенной экспрессии функционального белка SMN в крови.
 - 3) **Безопасность ЛС** - В базе данных ClinicalTrials.gov представлено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности рисдиплама у взрослых и детей с СМА 2 и 3 типа (SUNFISH). Исследование состоит из двух частей: исследовательской части по определению дозы (Часть 1) рисдиплама в течение 12 недель и подтверждающей части (Часть 2) рисдиплама в течение 24 месяцев. Stefan Sturm et al (2019) оценили безопасность, переносимость, фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику рисдиплама, а также влияния сильного ингибитора CYP3A4 итраконазола на ФК рисдиплама у здоровых добровольцев мужского пола (n = 25), получавшие однократные возрастающие пероральные дозы рисдиплама (от 0,6 до 18,0 мг, n = 18) или плацебо (n = 7). Авторы пришли к выводу, что рисдиплам хорошо переносился. На основании этих данных в настоящее время продолжается исследование фазы 2/3 рисдиплама у пациентов со СМА.
 - 4) **Орфанное заболевание (статус) в РК**: п.46 Болезнь двигательного нейрона. Семейная болезнь двигательного нейрона. Боковой склероз амиотрофический, прогрессирующая спинальная мышечная атрофия. Болезни нервной системы. G 12.2– орфанное заболевание в РК. По данным ИС «ЕТД», в РК на 31 декабря 2019 года на диспансерном учете состоит 113 больных, распространенность составляет 0,06 на 10 000 населения.
 - 5) **КП РК** - КП РК «Спинальные мышечные атрофии у детей» (от «5» марта 2020 года Протокол №86) Рисдиплам не представлен.
 - 6) **МКР/КР/ КП ОЭСР** - BMJ Best Practice «Мышечные дистрофии» (от 23.03.2021) Рисдиплам представлен в качестве экспериментального, нового лечения. В руководстве UpToDate (США) «Спинальная мышечная атрофия» (СМА) препарат представлен в качестве новой доступной болезни-модифицирующей терапии. Согласно Medscape по лечению пациентов со СМА представлен Рисдиплам (Evrysdi). Одобрение было подтверждено результатами нескольких испытаний фазы 3 (FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH, RAINBOWFISH).
 - 7) **ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР** - Канадским агентством по лекарственным препаратам и технологиям в сфере здравоохранения (CADTH) 2020г рисдиплам включен в список возмещаемых препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у пациентов от 2 месяцев и старше.
 - 8) **Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ-ЕМА** 26.02.2019 г присвоила препарату Рисдиплам компании Roche Registration GmbH, Германия, статус орфанного препарата (EU / 3/19/2145) для лечения спинальной мышечной атрофии.
 - 9) **Заключение**: имеется соответствие лекарственного средства Рисдиплам/ Risdiplam (ТН–Эврисди®) порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.



S01LA06 Бролуцизумаб/ Brolucizumab (ТН - Визкью®, раствор для внутриглазного введения, 120 мг/мл)

Бролуцизумаб – моноклональное антитело, ингибирует фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток и ингибируя рост новых сосудов и снижая проницаемость сосудов

- 1) ГР ЛС и МИ (НЦЗЭС) – есть регистрация РК-ЛС-5№024790; Орфанный перечень ЛС - не представлен;
- 2) Клиническая эффективность - Pravin U Dugel et al (2017, 2019, 2020) сравнивали бролуцизумаб с афлиберцептом для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (НВМД) в двух аналогичных КИ фазы 3 (HAWK и HARRIER). Пациенты (N = 1817) Авторы пришли к выводу, что бролуцизумаб не уступал афлиберцепту по зрительной функции на 48-й неделе, и >50% глаз, получавших бролуцизумаб в дозе 6 мг, сохранились в интервале дозирования q12w (каждые 12 недель) в течение 48-й недели. Анатомические результаты были лучше у бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом.
- 3) Безопасность ЛС - 3 РКН (см выше). Общая безопасность бролуцизумаба была аналогична безопасности афлиберцепта. В руководстве UpToDate (США) «Возрастная дегенерация желтого пятна: лечение и профилактика» (2021г.) в настоящее время не рекомендуется этот препарат пациентам с ВМД, так как были подняты вопросы безопасности из-за возможных окклюзий сосудов сетчатки, связанных с препаратом.
- 4) По заболеванию (статус) в РК - не орфанное. По данным ВОЗ ВМД – 3-я причина нарушения зрения и связана с почти 9% распространенностью слепоты во всем мире. Ранняя ВМД была обнаружена у 3,5% японского населения из 1758 пациентов в возрасте ≥35 лет, а поздняя ВМД присутствовала у 0,5% этой популяции.
- 5) КИ РК - «Возрастная макулярная дегенерация» (от 15.10.2015 г Протокол №12) не представлен.
- 6) МКР/КР/ КИ ОЭСР - МКР - BMJ Best Practice «Возрастная дегенерация желтого пятна» (2018г) бролуцизумаб не представлен. Руководство по оценке технологий NICE «Бролуцизумаб для лечения влажной возрастной дегенерации желтого пятна» [TA672] (2021г) бролуцизумаб рекомендуется в качестве варианта лечения влажной возрастной дегенерации желтого пятна у взрослых только в ниже представленных случаях: наиболее скорректированная острота зрения составляет от 6/12 до 6/96; нет никаких постоянных структурных повреждений центральной ямки; размер поражения меньше или равен 12 областям диска с наибольшим линейным размером и имеется недавнее предполагаемое прогрессирование заболевания (например, рост кровеносных сосудов, как показано при флуоресцентной ангиографии, или недавние изменения остроты зрения).
- 7) ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР – Бролуцизумаб представлен (раствор для инъекций 120мг/мл, путем интравитреальной инъекции). Показан при неоваскулярной (влажной) возрастной дегенерации желтого пятна. Канадским агентством по лекарственным препаратам и технологиям в сфере здравоохранения (CADTH), 2020г. бролуцизумаб включен в список возмещаемых препаратов для лечения неоваскулярной (влажной) возрастной дегенерации желтого пятна. Консультативный комитет по лекарственному обеспечению Австралии/PBAC в марте 2020 года отклонил рассмотрение бролуцизумаба для включения лекарственных средств в список PBS (схема фармацевтических льгот).
- 8) Регистрация ИСН/ОЭСР/ EMA/ переквалификации ВОЗ – FDA 08.10.2019 г одобрило использование бролуцизумаба для лечения влажной ВМД
9. Заключение имеется соответствие лекарственного средства Бролуцизумаб Brolucizumab (ТН - Визкью®, раствор для внутриглазного введения, 120 мг/мл) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.

8



B06AC05 Ланаделумаб/ Lanadelumab (ТН - Такзайро, раствор для подкожного введения 300мг/2мл (150мг/мл))

Ланаделумаб – гуманизированное моноклональное антитело, ингибирует активность калликреина плазмы, ограничивая выработку брадикинина, связанного с приступами ангионевротического отека у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком.

- 1) ГР ЛС и МИ (НЦЗЭС) – нет регистрации; Орфанный перечень ЛС - есть решение ФК включить в Перечень орфанных 23.08.21г.;
- 2) Клиническая эффективность Aleena Banerji et al (2018) РКП 3 фазы оценили эффективность ланаделумаба 26-недельное лечение ланаделумабом в дозе 150 мг каждые 4 недели (n = 28), 300 мг каждые 4 недели (n = 29), 300 мг каждые 2 недели (n = 27) или плацебо (n = 41). Marc A Riedl et al (2020) оценили время до наступления эффекта и долгосрочную эффективность ланаделумаба на основе предварительных результатов исследования HELP. Stefania Nicola et al (2019) Первичная конечная точка измеряла частоту приступов НАО в течение 6 месяцев (26 недель), в то время как вторичные конечные точки оценивали, сколько приступов требовало острого лечения, и количество приступов средней или тяжелой степени тяжести. Три вышеупомянутые дозы ланаделумаба показали значительное превосходство по сравнению с плацебо для всех первичных и вторичных конечных точек (p<0,001 для всех сравнений).
- 3) Безопасность ЛС - Chyung Y et al (2014) с целью оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики провели однократное двойное слепое исследование с участием 32 здоровых субъектов, рандомизированных 3:1 для однократного подкожного введения DX-2930 или плацебо в 1 из 4 последовательных возрастающих групп доз (n = 8 в каждой): 0,1 0,3, 1,0 или 3,0 мг/кг. Оценить безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику DX-2930 у здоровых людей. Aleena Banerji et al (2017) оценили фармакодинамический профиль, эффективность и безопасность ланаделумаба в сравнении с плацебо при наследственном ангионевротическом отеке с недостаточностью ингибитора C1. Авторы провели фазу 1b, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание с множественными возрастающими дозами. Прекращение приема ланаделумаба из-за нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений или смерти не произошло. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, были приступы ангионевротического отека, боли в месте инъекции и головной боли.
- 4) По заболеванию (статус) в РК - не орфанное Наследственный ангионевротический отек поражает примерно 1 из 50 тыс. человек во всем мире, а приобретенный ангиоотек – примерно 1 из 500 тыс. человек. Хотя точная распространенность неизвестна, НАО, по оценкам, поражает от 1 до 10 000-50 000 человек во всем мире (примерно от 6 000 до 10 000 человек в США) и классифицируется как орфанное заболевание.
- 5) КИ РК - «Наследственный ангионевротический отек» (от 18.04.2019 г Протокол №62) не представлен.
- 6) МКР/КР/ КИ ОЭСР - BMJ Best Practice «Крапивница и ангионевротический отек» (2020 г) - Ланаделумаб представлен в качестве нового метода лечения. NICE «Ланаделумаб для предотвращения повторных приступов НАО» [TA606] (16 октября 2019г) ланаделумаб рекомендуется как вариант для предотвращения повторных приступов наследственного ангионевротического отека у людей в возрасте от 12 лет и старше, только если: есть 2 или более клинически значимых приступа (как определено в политике) в неделю в течение 8 недель, несмотря на пероральную профилактическую терапию или если пероральная терапия противопоказана или не переносится;
- 7) ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР – БНФ (2021) Lanadelumab представлен (раствор для инъекций 150мг/мл, путем подкожной инъекции). Показан при профилактике повторных приступов наследственного ангионевротического отека. Взрослым: 300 мг каждые 2 недели, с последующим уменьшением кратности 300 мг каждые 4 недели для стабильных и свободных от приступов пациентов.
- 8) Регистрация ИСН/ОЭСР/ EMA/ переквалификации ВОЗ – FDA ланаделумаб одобрен для предотвращения приступов НАО у пациентов 12 лет и старше. Ланаделумабу был присвоен орфанный статус в 22.02.18г. EMA – разрешен к применению в ЕС

9. Заключение имеется соответствие лекарственного средства Ланаделумаб/ Lanadelumab (ТН - Такзайро, раствор для подкожного введения 300мг/2мл (150мг/мл) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.



G03GA10 Фоллитропиндельта/ Follitropin delta

(ТН - Рековелль, раствор для инъекций, 12 мкг/0,36 мл, 36 мкг/1,08 мл и 72 мкг/2,16 мл)

Фоллитропин дельта – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека (ФСГ), стимулирующий рост и развитие фолликулов.

1) ГР ЛС и МИ (НЦЭС) – есть, регистрация РК-ЛС-5№024147; РК-ЛС-5№024149; РКЛС-5№024150; Орфанный перечень ЛС – не представлен;

2) Клиническая эффективность - Anders Nyboe Andersen et al (2017) РКИ фазы 3 (ESTHER-1) оптимизация ответа яичников при ЭКО путем индивидуального дозирования в соответствии с характеристиками пациенток до лечения приводит к выходящей эффективности и повышению безопасности по сравнению с традиционной стимуляцией яичников. Francois Bissonnette et al (2021) в многоцентровом открытом поисковом исследовании 110 пациенток (в возрасте 18-40 лет) со смешанным протоколом фоллитропина дельта и высокоочищенного менопаузального гонадотропина человека пришли к заключению, что оптимизация ответа яичников во время ЭКО с использованием смешанного протокола индивидуализированного дозирования фоллитропина дельта и hMG привела к статистически значимому количеству пригодных для использования blastocysts на 5 и 6 дни с повышенным риском легкого СГЯ, которое не потребовало медицинского вмешательства или госпитализации. Fernandez-Sánchez M et al (2019) провели вторичный анализ трех циклов стимуляции яичников у пациенток с ЭКО/интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов, включенных в одно рандомизированное слепое исследование для эксперта, проводящего оценку данных, сравнивающее два препарата рекомбинантного ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) (ESTHER-1, NCT01956110), и второе испытание с участием женщин, подвергшихся до двух дополнительных циклов (ESTHER-2, NCT01956123). 1326 женщин (в возрасте 18-40 лет).

3) Безопасность. ЛС-Ernesto Bosch et al (2019) слепое контролируемое КИ безопасности фазы 3 у пациенток с ЭКО/интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов, подвергавшихся повторным циклам стимуляции яичников (циклы 2 и 3) после начальной стимуляции фоллитропином дельта или фоллитропином альфа (цикл 1). В циклах 2 и 3-513 и 188 женщин. Исследование продемонстрировало низкий потенциал иммуногенности фоллитропина дельта при повторной стимуляции яичников и подтвердило целесообразность режима дозирования фоллитропина дельта в повторяющихся циклах с документально подтвержденной эффективностью и безопасностью.

4) По заболеваемости (статус) в РК - не орфанный отмечается увеличение частоты бесплодных браков, составляющих 15-17%. Заболеваемость в стране снижается. Более 20 % браков распадается по причине отсутствия детей.

5) КП РК - «Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, с аггонидами гонадотропного релизинг гормона (агонистами ГнРГ)» (от 16.07.2020 г. Протокол №107) МНН не указан.

6) МКР/КР/ КП ОЭСР- BMJ Best Practice «Бесплодие у женщин» - Фоллитропин дельта не представлен в схемах лечения, указано: «Гонадотропины являются препаратами первой линии для пациенток с гипоталамической аменореей. Таким образом, лечение выбора - это контролируемая стимуляция яичников гонадотропинами». NICE «Проблемы с фертильностью: оценка и лечение» Клиническое руководство [CG156] Последнее обновление: 6 сентября 2017 г. МНН не указан. женщинам с нарушениями овуляции I группы ВОЗ пульс-терапию гонадотропин-релизинг-гормона или гонадотропинов с активностью лютеинизирующего гормона для индукции овуляции.

7) ЛС ВОЗ/БНФ/возможные списки и ЛФ ОЭСР – БНФ (2021) follitropin delta представлен (раствор для инъекций 12 мкг/0,36 мл; 36 мкг/1,08 мл; 72 мкг/2,16 мл в картридже в соотношении Фоллитропин дельта 33,33 мкг на 1 мл), показание к применению: Лечение суперовуляции для вспомогательного оплодотворения (например, экстракорпоральное оплодотворение) (под наблюдением специалиста) - путем подкожной инъекции

8) Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ – FDA нет регистрации ЕМА – разрешен к применению в ЕС. Заключение имеется соответствие лекарственного средства Фоллитропин дельта/ Follitropin delta (ТН - Рековелль, раствор для инъекций, 12 мкг/0,36 мл, 36 мкг/1,08 мл и 72 мкг/2,16 мл) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.



L01EL02 Акалабрутиниб/Acalabrutinib

(ТН - Калквенс®, капсулы 100 мг)

Акалабрутиниб. Антиопластические и иммуномодулирующие препараты. Антиопластические препараты. Протенинказы ингибиторы. Тирозинкиназы Брутона (ТКБ) ингибиторы.

1) ГР ЛС и МИ (НЦЭС) – есть, регистрация РК-БП-5№024939; Орфанный перечень ЛС - не представлен;

2) Клиническая эффективность - Shaman JP et al (2020) в глобальном многоцентровом открытом исследовании фазы 3 Акалабрутиниб с обинутузумабом или без него значительно улучшил выживаемость без прогрессирования по сравнению с химиотерапией обинутузумабом-хлорамбуцилом, предоставляя вариант лечения без химиотерапии с приемлемым профилем побочных эффектов, который соответствовал предыдущим исследованиям. Эти данные подтверждают использование акалабрутиниба в комбинации с обинутузумабом или отдельно в качестве нового варианта лечения для пациентов с не получившим лечения симптоматическим хроническим лимфолейкозом. Уровень доказательности IIB

3) Безопасность ЛС - Telford C et al (2019) акалабрутиниб может обеспечивать повышенную частоту ответа с тенденциями к увеличению ВБП и ОВ, а также улучшенный профиль безопасности.

4) По заболеваемости (статус) в РК - Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) - самый частый вид лейкозов у взрослых. По данным ИС «ЕТД», в РК на 31 декабря 2019 года на диспансерном учете состоит 1 012 больных, распространенность составляет 0,55 на 10 000 населения. Лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз) у взрослых. По данным ИС «ЕТД», в РК на 31 декабря 2019 года на диспансерном учете состоит 686 больных, распространенность составляет 0,37 на 10 000 населения.

5) КП РК - Акалабрутиниб не представлен в клиническом протоколе диагностики и лечения Республики Казахстан «Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» и «Мантийноклеточная лимфома у взрослых».

6) МКР/КР/ КП ОЭСР-МКР - В руководстве BMJ Best Practice «Хронический лимфолейкоз» Акалабрутиниб представлен в разделе «Новые методы лечения». NICE доказан представлен в следующих руководствах: [TA689] Акалабрутиниб для лечения хронического лимфолейкоза (от 21 апреля 2021 г.) Акалабрутиниб в качестве монотерапии рекомендуется в качестве альтернативы лечению хроническому лимфолейкозу (ХЛЛ) у взрослых, только если: имеется децетия 17p или мутация TP53, или отсутствует децетия 17p или мутация TP53, и флуарабин плюс циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) или бендамустин плюс ритуксимаб (BR) не подходят. Компания предоставляет препарат по коммерческой договоренности. Акалабрутиниб в качестве монотерапии рекомендуется в рамках его регистрационного одобрения как вариант лечения ранее леченных ХЛЛ у взрослых. Рекомендуется только в том случае, если компания предоставляет препарат по коммерческой договоренности. Руководство NCCN по клинической практике в онкологии «Хронический лимфолейкоз / малая лимфоцитарная лимфома» Версия 4.2020 Акалабрутиниб представлен как один из вариантов первой линии терапии хронического лимфолейкоза (CLL) / малая лимфоцитарная лимфома (SLL) без del (17p) или мутации TP53

7) ЛС ВОЗ/БНФ/возможные списки и ЛФ ОЭСР – БНФ Акалабрутиниб (капсула 100 мг) с показанием - Хронический лимфолейкоз. 8) Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ – ЕМА было предоставлено орфанный статус (EU/3/16/1625) acalabrutinib для лечения лимфомы из мантийных клеток/В (FDA) FDA одобрен орфанный статус Акалабрутиниба для лечения Хронического лимфолейкоза и Мантийноклеточной лимфомы

Заключение: имеется соответствие лекарственного средства Акалабрутиниб/Acalabrutinib (ТН - Калквенс®, капсулы 100 мг) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.



L04AA42 Сипонимод Sironimod

(ТН - Кайендра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,25 мг и 2 мг)

Антихолинэргические и иммуномодулирующие. Иммунодепрессанты селективные.

Сипонимод представляет собой модулятор ефрингезин-1-фосфатных рецепторов, который избирательно связывается с рецепторами S1P1 и S1P5. Связываясь с рецептором S1P1, он препятствует выходу лимфоцитов из лимфатических узлов и, как следствие, их попаданию в центральную нервную систему (ЦНС) пациентов с рассеянным склерозом.

1) ГР ЛС и МИ (НЦЭЛС) – есть регистрация РК -ЛС-5№024796; РК-ЛС-5№024793; **Орфанный перечень ЛС** - не представлен;

2) **Клиническая эффективность**- Samjoo IA et al (2020) что EXPAND предоставляет доказательства эффективности сипонимода по сравнению с плацебо. Сипонимод может замедлить прогрессирование заболевания по сравнению с другими ПИТРС в популяции, подобной EXPAND, с вторично прогрессирующим заболеванием. **Уровень доказательности ИВ**

3) **Безопасность ЛС** - Karpos L et al (2018) в двойном слепом рандомизированном исследовании фазы 3 (EXPAND) оценили влияние сипонимода, селективного модулятора 1,5-рецепторов ефрингезин-1-фосфата (S1P), на прогрессирование инвалидности у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС) в сравнении с плацебо. Это РКИ проводилось в 292 больничных клиниках и специализированных центрах рассеянного склероза в 31 стране. Сипонимод снижает риск прогрессирования инвалидности с профилем безопасности, аналогичным профилю модуляторов S1P, и, вероятно, будет эффективным средством лечения ВПРС.

4) По заболеванию (статус) в РК – Рассеянный склероз (РС) - это хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое обычно начинается в молодом возрасте и вызывает значительную инвалидность (Mahad 2015). По данным ИС «ЕД», в РК на 31 декабря 2019 года на диспансерном учете состоит 2 370 больных, распространенность составляет 1,29 на 10 000 населения.

5) **КП РК** – Сипонимод не представлен в клиническом протоколе диагностики и лечения Республики Казахстан «Рассеянный склероз».

6) **МКР/КР/ КП ОЭСР -МКР** - В руководстве NICE [TA656] «Сипонимод для лечения вторично прогрессирующего рассеянного склероза» Сипонимод рекомендуется в рамках его регистрационного удостоверения в качестве варианта лечения вторично прогрессирующего рассеянного склероза с признаками активного заболевания (то есть рецидивов или визуализационных признаков рецидивов) и замедляет прогрессирование инвалидности по сравнению с плацебо. Неясно, насколько эффективен сипонимод по сравнению с интерфероном бета-1b, потому что нет никаких доказательств их прямого сравнения.

Наиболее правдоподобные оценки экономической эффективности сипонимода по сравнению с лечением, не влияющим на болезнь, и с интерфероном бета-1b (Ехtаvіа) находятся в диапазоне, который NICE обычно считает приемлемым использованием ресурсов NHS. Поэтому рекомендуется сипонимод.

7) **ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР** – BNF Sironimod представлен (таблетки 0,25 мг, 2 мг), показание к применению: рассеянный склероз (вторично прогрессирующий, с активным заболеванием).

8) **Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ FDA** сипонимод зарегистрирован. ЕМА сипонимод разрешен к применению на территории Европейского союза.

Заключение имеется соответствие лекарственного средства Сипонимод/ Sironimod (ТН - Кайендра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,25 мг и 2 мг) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.

12



R03DX10 Бенрализумаб /Benralizumab

(ТН - Фазенра®, раствор для подкожного введения, 30 мг/1 мл (предварительно заполненный автоинжектор))

Бенрализумаб - гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело (IgG1, каппа).

1) ГР ЛС и МИ (НЦЭЛС) – есть регистрация РК -БП-5№024939; **Орфанный перечень ЛС** - не представлен;

2) **Клиническая эффективность**- Bleeker ER et al (2016) РКИ фазы 3 в 374 центрах в 17 странах в параллельных группах (n=1205 в возрасте 12-75 лет) подтверждает эффективность и безопасность бенрализумаба для пациентов с тяжелой астмой и повышенным уровнем эозинофилов, которые не контролируются высокими дозами ИКС плюс LABA, и подтверждают, что бенрализумаб является дополнительным вариантом лечения этого заболевания в этой популяции пациентов. **Уровень доказательности ИВ**.

3) **Безопасность ЛС** - Busse WW et al (2018) результаты двухлетнего исследования в 447 центрах в 24 странах BORA (n=1926) подтверждают безопасность. Никаких новых последствий длительного истощения эозинофилов не произошло, а частота других нежелательных явлений, включая оппортунистические инфекции, была аналогичной первому году, что и в течение второго года.

4) По заболеванию (статус) в РК – По данным заявителя у многих пациентов эозинофилия является отличительным признаком тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы. В структуре тяжелой неконтролируемой астмы частота эозинофильного фенотипа воспаления возрастает и составляет порядка 55%. Точная распространенность эозинофильной астмы неизвестна, но одно исследование с участием м пациентов с тяжелой астмой, принимавших высокие дозы ингаляционных и/или пероральных кортикостероидов, показало, что из 44 пациентов у 14 (32%) в двух случаях наблюдалась эозинофилия мокроты (≥2%) с разницей в 5 лет. Экстраполируя эти цифры на всю популяцию астмы, можно оценить, что около 5% всех взрослых пациентов с астмой будут соответствовать критериям фенотипа эозинофильной астмы.

5) **КП РК** – В клиническом протоколе диагностики и лечения Республики Казахстан «Бронхиальная астма» и «Бронхиальная астма у детей» Бенрализумаб не представлен.

6) **МКР/КР/ КП ОЭСР -МКР** - В руководстве BMJ Best Practice «Астма у взрослых» биологические агенты можно рассматривать на 5-м этапе лечения у пациентов с умеренной или тяжелой формой аллергической астмы, которая не контролируется на 4-5 этапах лечения. Прием бенрализумаба, реслизумаба или же бенрализумаба можно рассматривать у пациентов с тяжелой эозинофильной формой астмы, которая не контролируется на 4-5 этапах лечения. Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с альфа-рецептором IL-5 и одобрено в качестве дополнительного препарата для лечения пациентов с тяжелой формой астмы и астмой эозинофильного фенотипа, снижает частоту развития обострений астмы, а также обладает значительным кортикостероид-сберегающим эффектом. **NICE «Бенрализумаб для лечения тяжелой эозинофильной астмы»** (от 6 марта 2019 г. Последнее обновление: 3 сентября 2019 г.) Бенрализумаб в качестве дополнительной терапии рекомендуется в качестве варианта лечения тяжелой эозинофильной астмы, которая недостаточно контролируется у взрослых.

7) **ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР** – BNF Бенрализумаб (раствор для инъекций 30 мг/мл в предварительно заполненной шприц-ручке). Показание к применению - Тяжелая эозинофильная астма.

8) **Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ FDA** Бенрализумаб зарегистрирован. ЕМА Бенрализумаб разрешен к применению на территории Европейского союза.

Заключение имеется соответствие лекарственного средства Бенрализумаб/Benralizumab (ТН - Фазенра®, раствор для подкожного введения, 30 мг/1 мл (предварительно заполненный автоинжектор)) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.

13



L01XE33 Палбоциклиб Palbociclib (ТН - Айбранс®, таблетки 75 мг, 100 мг, 125 мг)

Палбоциклиб - высокоселективный обратимый ингибитор циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6.

1) ГР ЛС и МИ (ИЦЭЛС) - есть регистрация РК-ЛС-5№024879; РК-ЛС-5№024880; РК-ЛС-5№024881; Орфанный перечень ЛС- не представлен.

2) Клиническая эффективность - Petrelli F et al (2019) скорректированный козвенный анализ 6 РКИ (6 групп лечения, n=3743). Основываясь на результатах прямого метаанализа выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общая частота ответа (ЧОО) палбоциклиба, рибосиклиба и абемакиклиба одинаково эффективны как терапия первой или второй линии для поздних стадий рака молочной железы, экспрессирующей рецепторы эстрогена (ER) (ER + BC), с разным профилем токсичности. **Уровень доказательности II В.**

3) Безопасность ЛС-Guo L et al (2019) метаанализ клинических испытаний (9 КИ, n=1534). Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени у пациентов, получавших палбоциклиб, были нейтропения, лейкопения, усталость, анемия и тромбоцитопения. Гематологические нежелательные явления часто встречались в группе палбоциклиба. Гематологические побочные эффекты были обычным явлением у онкологических больных, получавших палбоциклиб.

4) По заболеванию (статус) в РК - Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет остается ведущей онкологической патологией с высоким уровнем смертности среди женского населения как в мире, так и в Казахстане. В Казахстане статистика по заболеваемости и смертности от рака молочной железы неутешительна, и структуре всех злокачественных опухолей в 2004 - 2019 годах РМЖ занимает первое ранговое место и постоянно остается на этой позиции в структуре женской онкопатологии. Показатель заболеваемости РМЖ в 2019 году в целом по стране возрос до 26,6 0/0000 (2018 год - 25,3 0/0000), число вновь выявленных случаев составило 4 955. Рак молочной железы в структуре причин смерти от злокачественных новообразований населения страны обоих полов десятый год подряд занимает 3-позицию, составляя 8,1% (2018 год - 8,7%)

5) КП РК - В клиническом протоколе диагностики и лечения Республики Казахстан «Рак молочной железы палбоциклиб представлен на амбулаторном уровне в Перечне основных лекарственных средств.

6) МКР/КР/ КП ОЭСР -МКР - В руководстве BMJ Best Practice «Метастатический рак молочной железы» представлен палбоциклиб. NICE [TA495] Палбоциклиб с ингибитором ароматазы для лечения ранее не леченного, положительного по рецепторам гормона, HER2-отрицательного, метастатического или метастатического рака молочной железы (20 декабря 2017 г) Палбоциклиб с ингибитором ароматазы рекомендуется в рамках его регистрационного удостоверения в качестве варианта лечения гормонально-положительного рецептора 2-го рецептора эпидермального фактора роста человека, метастатического или метастатического рака молочной железы в качестве начальной эндокринной терапии у взрослых. Палбоциклиб рекомендуется только в том случае, если компания предоставляет его со скидкой, согласованной в схеме доступа пациентов.

7) ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР-BNF Палбоциклиб представлен (таблетки) Показание к применению: Метастатический или метастатический рак груди.

8) Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ-FDA палбоциклиб зарегистрирован. ЕМА палбоциклиб разрешен к применению на территории Европейского союза.

Заключение: имеется соответствие лекарственного средства Палбоциклиб Palbociclib (ТН - Айбранс®, таблетки 75 мг, 100 мг, 125 мг) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 5), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.

14



A16AB11 Талиглуцераза альфа/Taliglucerase alfa (ТН - ЭЛЕЛАЙСО™, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 ЕД)

1) ГР ЛС и МИ (ИЦЭЛС) - есть регистрация РК-ЛС-5№024914; Орфанный перечень ЛС- не представлен;

2) Клиническая эффективность - Elad Shemesh et al (2015) (8 КИ, n=300) пришли к выводу, что результаты отражают ограничения анализа доказательств, ограниченные проспективными РКИ, особенно при рассмотрении хронических орфанных заболеваний. В течение первого года лечения различные рекомбинантные глюкоцереброзидазы являются биологически и не уступают по безопасности и эффективности суррогатным параметрам биологического ответа. Заместительная ферментная терапия, проводимая в дозе от 30 до 45 единиц/кг массы тела каждые две-четыре недели, обычно была столь же эффективной, как доза 60 единиц/кг для оцененных клинических исходов. **Уровень доказательности II В.**

3) Безопасность - Ari Zimran et al. (2011) 3-я фаза двойного слепого многонационального РКИ сравнительных доз талиглуцеразы альфа (30 против 60 Ед / кг массы тела / инфузия) для лечения болезни Гоше в теч 9-мес. 29 пациентов (11 центров) выполнили протокол. Серьезных нежелательных явлений не было; побочные эффекты, связанные с приемом лекарств, были легкими / умеренными и преходящими. Эти результаты подтверждают безопасность и эффективность талиглуцеразы альфа при болезни Гоше.

4) По заболеванию (статус) в РК - Болезнь Гоше является орфанным заболеванием в Республике Казахстан, представлен в Перечне ЛО. Болезнь Гоше является наиболее распространенным ЛБН и встречается у 1/40 000 человек. Заболевание чаще встречается среди людей еврейского происхождения ашкенази, среди которых частота носителей составляет 1 из 15, а ожидаемая заболеваемость составляет 1/850 человек в этой группе. По данным информационной системы "Электронный регистр диспансерных больных" количество пациентов, состоящих на диспансерном учете с диагнозом Болезнь Гоше (E75.2) в разрезе регионов Республики Казахстан на 01.01.2019г., 01.01.2020г., 01.01.2021г составляет 33 человека.

5) КП РК - В клиническом протоколе диагностики и лечения Республики Казахстан «Болезнь Гоше» талиглуцераза альфа не представлен.

6) МКР/КР/ КП ОЭСР -МКР - В руководстве BMJ BestPractice «Распространенные наследственные заболевания, связанные с накоплением липосом» Талиглуцераза альфа представлена в качестве дополнительной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) при болезни Гоше I типа. В руководстве UpToDate (США) "Болезнь Гоше: лечение" ферментная заместительная терапия (ФЗТ) с рекомбинантными глюкоцереброзидазами (импиглуцеразой, велалиглуцеразой альфа или талиглуцеразой) рекомендуется для всех детей с симптомами и для пациентов с тяжелыми проявлениями неонейропатической болезни Гоше I типа (степень 1В).

7) ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР - BNF Талиглуцераза альфа не представлена. Управлением по лекарственным средствам Канады (HealthCanada), 2021 Талиглуцераза альфа включена в реестр инновационных лекарственных средств. Управление терапевтических товаров (TGA) Департамента здравоохранения правительства Австралии одобрило применение препарата талиглуцераза альфа «для длительной заместительной ферментной терапии для лечения системных симптомов у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше».

8) Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ - В портале редких заболеваний и орфанных средств OrphaNet Талиглуцераза альфа орфанный статус при болезни Гоше I типа в Европе и США. FDA 01.05.12 г одобрил орфанный статус талиглуцеразы альфа (Eleyso, Protalix BioTherapeutics Inc) в качестве долгосрочного ферментативного заместительного лечения для лечения болезни Гоше I типа (невропатической). ЕМА 23 марта 2010 года присвоило компании Protalix BV (Нидерланды) орфанный статус (EU/3/10/726) для талиглуцеразы альфа для лечения болезни Гоше.

Заключение: имеется соответствие лекарственного средства Талиглуцераза альфа/Taliglucerase alfa (ТН - ЭЛЕЛАЙСО™, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 ЕД) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.



J05AP55 Софосбувир и велпатасвир/ Sofosbuvir and Velpatasvir (таблетка)

Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные средства прямого действия. Противовирусные средства для лечения гепатита С.

1) ГР ЛС и МИ (НЦЗЛС) – есть регистрация;

2) Клиническая эффективность. - Curry MP et al (2015) в 3-й фазе КИ (n=267 ранее леченные/ранее не леченные с ВГС генотип 1-6 с декомпенсированным ЦП (класс В по классификации Чайлд-Пью-Тюркотта): лечение СВ=рибавирин в течение 12 нед и СВ в течение 24 нед привело к высоким показателям стойкого УВО у пациентов с ВГС и декомпенсированным циррозом печени. Foster GR et al (2015) 2 РКИ фазы 3. Среди пациентов с генотипом 2 или 3 ВГС с предшествующим лечением или без него, включая пациентов с компенсированным циррозом, 12 недель лечения СВ привели к показателям УВО, которые были выше, чем у пациентов со стандартным лечением софосбувиром-рибавирином. Feld JJ et al (2015) в 3-й фазе РКИ (n=624) прием СВ один раз в день в течение 12 недель обеспечил высокие показатели УВО как у ранее леченных, так и у нелеченных пациентов, инфицированных генотипом 1, 2, 4, 5 или 6 ВГС, включая пациентов с компенсированным циррозом. Takehara T et al (2019) РКИ фазы 3 (n=102) СВ в течение 12 недель обеспечивает высокоэффективную и хорошо переносимую терапию для японских пациентов с HCV и декомпенсированным циррозом печени. Рибавирин не улучшил эффективность, но увеличил токсичность. Esteban R et al (2018) РКИ фазы 2 (n=204). Высокий процент пациентов (91% и 96%) с HCV-инфекцией генотипа 3 и компенсированным циррозом достиг УВО12 с СВ=рибавирином. Среди пациентов, получавших СВ без рибавирина, меньшее количество пациентов с исходным уровнем NS5A RAS достигло УВО12 по сравнению с пациентами без исходного NS5A. Pisaturo M et al (2019) метаанализ (16 РКИ или рандомизКИ, n=4907). Терапевтический режим СВ был высокоэффективным у пациентов с гепатитом С без прогрессирующего заболевания печени, ранее не принимавшихПППД, независимо от различных генотипов вируса гепатита С.

3) Безопасность. - De A et al (2021) CO и метаанализ (7 КИ, n=410 с ХГС и терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) на заместительной почечной терапии (РРТ)) по оценке эффективности и безопасности SOF и VEL у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и ТПН на РРТ. Во включенных исследованиях не сообщалось о серьезных побочных эффектах, связанных с SOF и VEL. Комбинация фиксированных доз SOF и VEL эффективна и безопасна у пациентов с ХГС с ТПН на РРТ. Fan H et al (2018) (18 РКИ, n=2975) Режим SOF и VEL+рибавирин показал более высокую частоту УВО12 и более низкую частоту НЯ, чем режим софосбувира в сочетании с рибавирином (с пег-ИФН или без него) (94,9% против 80,7% для частоты УВО12; 69,3% против 87,7% для частоты НЯ).

4) По заболеванию(статусу)вРК. ХронВГ и цирроз печени (B18,B19,K74)относится к социально- значимым заболеваниям

5) КР РК – «Хронический гепатит С у взрослых» (от 23.10.2020 г)Протокол № 118) комбинация СВ представлена.

6) МКР/КР/ КР ОЭСР -В ВМJ Best Practice препарат СВ представлен в руководстве «Гепатит С». В NICE руководство по оценке технологий TA430 Софосбувир- велпатасвир для лечения хронического гепатита С (25 января 2017 г.) -рекомендуется в качестве варианта лечения хронического ВГС взр при опред критериях. Руководство ВОЗ: Руководство по уходу и лечению лицам, с диагностированной вирусной инфекцией хронического гепатита С (июль 2018) рекомендует использовать схемы пангенотипическихПППД для лечения лиц с хронической инфекцией ВГС в возрасте 18 лет и старше. (Условная рекомендация, среднее качество доказательств)

7)ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР –В списке основных лекарственных средств ВОЗ (EML № 22, 2021) и ВОЗ для детей (EML № 8, 2021) СВ(таблетка: 200 мг + 50 мг [с]; 400 мг + 100 мг) есть в группе «Пангенотипические противовирусные комбинации прямого действия». В БНФ (2021)«Sofosbuvir with velpatasvir» (таблетки 200мг/50 мг; 400 мг/100 мг), показание - Хроническая инфекция гепатита С с рибавирином или без него (только по назначению специалиста) .

8)Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификацииВОЗ –FDA,ЕМА одобрены/ представлен.

Заключение имеется соответствие лекарственного средства SOF и VEL (таблетка) подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 5), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил.



J01DD62 Цефоперазон Сульбактам/ Cefoperazone and Sulbactam

(порошок для приготовления раствора для инъекций и инфузий 2г)

Цефоперазон и Сульбактам - антибактериальные препараты системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты другие. Цефалоспорины третьего поколения. Цефоперазон, комбинация.

1) ГР ЛС и МИ (НЦЗЛС) – есть регистрация РК-ЛС-5№024553;

2) Клиническая эффективность. -Shao-Huan Lan et al (2020) оценили клиническую эффективность и безопасность цефоперазона-сульбактама (ЦС) для эмпирической терапии фебрильной нейтропении (ФН). Включены 10 РКИ и 1 ретроспективное когортное исследование сравнивающие ЦС с другими антибиотиками для эмпирического лечения пациентов (n=983) с ФН. Авторы пришли к выводу, что клиническая эффективность и переносимость ЦС сопоставима с таковыми у препаратов сравнения при лечении ФН. Serap Kataman et al(2012) КИ (n=55 дети от 1 до 16 лет) сравнили безопасность и эффективность комбинированных препаратов цефоперазона -сульбактама (ЦС) по сравнению с пиперациллином-тазофактамом (ПТ) в качестве эмпирической монотерапии с лихорадочной нейтропенией (ФН), больных раком.. госпитализированные в онкологический центр. Авторы пришли к выводу, что монотерапия ЦС и ПТ безопасна и эффективна при начальном лечении ФН у детей с онкологическими заболеваниями.

3) Безопасность. -JC-Jien-Wei Liu et al(2019)в открытом РКИ (n=166 ≥18 лет с внутрибольничной пневмонией и пневмонией) показали, что цефоперазон -сульбактама (ЦС) не уступает цефепиму. Частота рентгенографической консолидации/разрешения инфильтрации грудной клетки, частота микробиологического уничтожения и процент нежелательных явлений были сопоставимы в обеих группах. Серьезные побочные эффекты были редки. Shao-Huan Lan et al(2021) в CO и мета-анализе (12 КИ, n=1674) в целом, показатель клинической эффективности ЦС и компараторов составил 87,7% и 81,7% соответственно, и ЦС был связан с более высоким показателем клинической эффективности, чем у компаратора (отношение шансов [OR] 1,98; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,31-3,00; I² = 36%). Клиническая эффективность и безопасность ЦС были аналогичны таковым у альтернативных антибиотиков при лечении внутрибольничных инфекций. Поэтому ЦС может быть рекомендован в качестве эффективного и безопасного антибиотика для лечения внутрибольничных инфекций.

4)По заболеванию(статусу)в РК применяется при инфекциях, вызванных восприимчивыми микроорганизмами.

5) КР РК – «Пневмония у взрослых (внебольничная пневмония)» (от 05.10.2017 г Протокол № 29), «Хронический бронхит» (от 19.09.2013 года №18), «Послеродовый эндометрит» (от 27.12.2017 г Протокол № 36) цефоперазон/сульбактам для в/в введения представлен в перечне основных лекарственных средств.

6) МКР/КР/ КР ОЭСР -В пересмотре руководящих принципов по ведению внутрибольничной инфекции (ВБИ) Общество хирургических инфекций (SIS, США, 2017-) рекомендовало рассмотреть возможность использования: цефоперазона-сульбактама в качестве варианта эмпирической терапии взрослых и детей с низким риском в областях, где это средство доступно (класс 2-В); цефуроксим плюс метронидазол или цефоперазон/сульбактама, где это возможно, в качестве альтернативы при выборе эмпирической антимикробной терапии для взрослых пациентов с внебольничной ВБИ (класс 2-В). В руководстве UpToDate (США, 2021-) «Антимикробный подход к внутрибольничным инфекциям у взрослых» рекомендует избегать эмпирическое использование цефоперазон-сульбактама, в интересах управления антимикробными препаратами, поскольку он обеспечивает покрытие для резистентных Pseudomonas spp, которые обычно не требуются для этой популяции пациентов.

7)ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР –В списке основных лекарственных средств ВОЗ (EML № 21, 2019) и для детей (EML № 7, 2019) препарат не представлен. В БНФ (2021) и БНФ для детей (2021) не представлен.

8)Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификацииВОЗ-FDA цефоперазон / сульбактам не одобрен. ЕМА цефоперазон/сульбактам одобрен на национальном уровне ЕМА/714629/2016, препарат разрешен для применения в следующих европейских странах: Польша, Словакия, Литва, Чехия, Италия и Болгария

Заключение имеется соответствие лекарственного средства ЦС(порошок для приготовления раствора для инъекций инфузий подпунктам 1), 2), 3), 4) и подпунктам 5), 6), 8) пункта 7 настоящих Правил.

После обсуждения вопроса членами Формулярной комиссии принято **РЕШЕНИЕ** включить в **Казахстанский национальный лекарственный формуляр (ЕДИНОГЛАСНО):**

1. Клобазам, таблетка «под орфанным статусом»;
2. Рисдиплам - Эврисди®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г, «под орфанным статусом»;
3. Бролуцизумаб - Визкью®, раствор для внутриглазного введения, 120 мг/мл;
4. Ланаделумаб – Такзайро, раствор для подкожного введения 300мг/2мл (150мг/мл), «под орфанным статусом»;
5. Фоллитропин дельта – Рековелль, раствор для инъекций, 12 мкг/0.36 мл, 36 мкг/1.08 мл и 72 мкг/2.16 мл;
6. Акалабрутиниб - Калквенс®, капсулы 100 мг;
7. Сипонимод – Кайендра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,25мг и 2мг;
8. Бенрализумаб - Фазенра®, раствор для подкожного введения, 30 мг/1 мл (предварительно заполненный автоинжектор);
9. Палбоциклиб - Айбранс®, таблетки 75 мг, 100 мг, 125 мг;
10. Талиглуцераза альфа - ЭЛЕЛАЙСО™, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 ЕД;
11. Софосбувир и велпатасвир – таблетка;
12. Цефоперазон и Сульбактам – Сульцеф, порошок для приготовления раствора для инъекций и инфузий 2г.

Джусипов Б.А.: Мы исчерпали повестку дня заседания Комиссии.

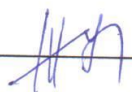
Позвольте поблагодарить всех присутствующих за участие в заседании Комиссии.

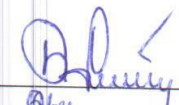
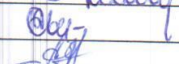
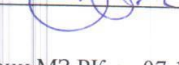
Заседание Формулярной комиссии Министерства здравоохранения объявляется закрытым.

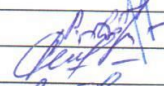
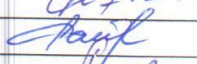
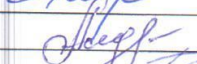
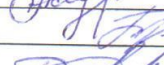
Прилагаются материалы заседания на электронном носителе и аудиограмма.

**Заместитель Председателя
Формулярной комиссии МЗ РК**

**Члены Формулярной комиссии
МЗ РК:**

 **Джусипов Б.А.**

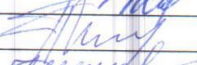
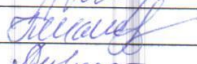
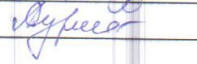
	Байсеркин Б.С.
	Сыздыкова Б.М.
	Адылканов Р.А.
	Даутбаев Е.К.
	Негай Н.А.
	Мирзахметова Д.Д.
	Кулкаева Г.У.
	Жунисов Е.А.


Кемайкин В.М.

Абдрахманов Р.З.

Касымбекова С.Ж.

Раимкулова Г.У.

Алдиярова Н.Т.

Байпакбаева Ж.Ж.

Дурманова М.И.

Киннякбаев Р.К.

Жангабылов Н.С.

Ясыллов Е.А.

Макалкина Л.Г.

Мухамеджанова Г.Е.

Шамсивалиева К.А.

Дурманова А.К.

Секретарь:


Дастан Ш.М.