



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

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
даратумумаб

Державна оцінка медичних технологій 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 результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 18.06.2026

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 18.06.2026 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:
ДАРЗАЛЕКС[®], концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл; по 5 мл або 20 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній упаковці.

РП UA/18025/01/01 термін дії з 09.04.2020 по 09.04.2027.

Виробник: Сілаг АГ, Швейцарія; Ветгер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; Янссен Байолоджикс Б.В.(випуск серії), Нідерланди.

Заявник: ТОВ "Джонсон і Джонсон Україна II", Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ДАРЗАЛЕКС[®].

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Daratumumab.

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

діючі речовини: daratumumab; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу;

¹<http://www.drlez.com.ua/>

допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (Е 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску: концентрат для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Дарзалекс[®] має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації.

Рецидивуюча/рефрактерна множинна мієлома.

Схема застосування у комбінації з бортезомібом (режим застосування у вигляді 3-тижневих циклів): рекомендована доза препарату Дарзалекс[®] становить 16 мг/кг маси тіла. Лікарський засіб вводять шляхом внутрішньовенних інфузій відповідно до схеми застосування, яка представлена в таблиці 1.

Таблиця 1. Схема застосування препарату Дарзалекс[®] у комбінації з бортезомібом (режим застосування у вигляді 3-тижневих циклів)

Тижні	Схема застосування
Тижні 1–9	Щотижня (всього 9 доз)
Тижні 10–24 ^a	Кожні три тижні (всього 5 доз)
3 тижня 25 до прогресування захворювання ^b	Кожні чотири тижні

^a Першу дозу схеми застосування кожного 3-тижневого циклу вводять на тижні 10.

^b Першу дозу схеми застосування кожного 4-тижневого циклу вводять на тижні 25.

Рекомендована супутня терапія. Для зменшення ризику розвитку інфузійних реакцій перед та після інфузії даратумумабу слід застосовувати відповідні лікарські засоби, що включають кортикостероїди, жарознижувальні та антигістамінні.

Діти. Безпеку та ефективність застосування препарату Дарзалекс[®] дітям (віком до 18 років) не встановлено. Дані відсутні.

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

ДАРЗАЛЕКС[®], концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл; по 5 мл або 20 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній упаковці.

РП UA/18025/01/01 термін дії з 09.04.2020 по 09.04.2026.

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

Даратумумаб — це моноклональне антитіло IgG1-каппа людини, що зв'язується з білком CD38, який експресується на високому рівні на поверхні пухлинних клітин множинної мієломи, а також на різних рівнях на клітинах і тканинах інших типів. Білок CD38 виконує декілька функцій, таких як адгезія, опосередкована рецепторами, сигнальна та ферментативна активність.

Встановлено, що даратумумаб сильно інгібує *in vivo* ріст пухлинних клітин, що експресують CD38. На підставі досліджень *in vitro*, даратумумаб може виконувати декілька ефекторних функцій, наслідком чого є імуноопосередкована загибель пухлинних клітин. Ці дослідження дозволяють припустити, що даратумумаб може викликати лізис пухлинних клітин шляхом комплемент-залежної цитотоксичності, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, а також антитілозалежного клітинного фагоцитозу у злоякісних пухлинах, що експресують CD38. У результаті лізису клітин, опосередкованого даратумумабом, зменшується чисельність підгруп мієлоїдних супресорних клітин (CD38+MDSC), регуляторних Т-клітин (CD38+Tregs) та В-клітин (CD38+Bregs). Як відомо, Т-клітини (CD3+, CD4+ і CD8+) експресують CD38 залежно від стадії розвитку та рівня активації. При лікуванні даратумумабом спостерігалось значне збільшення абсолютної кількості CD4+ і CD8+ Т-клітин, а також відсотка лімфоцитів в периферичній крові та кістковому мозку. Крім того, секвенування ДНК рецептора Т-клітин підтвердило, що клональність Т-клітин збільшується при застосуванні даратумумабу, що вказує на його імуномодулюючу дію, яка може сприяти клінічній відповіді.

Даратумумаб стимулював апоптоз *in vitro* після Fc-опосередкованого поперечного зв'язування. Крім того, даратумумаб змінював ферментативну активність CD38, інгібуючи ферментативну активність циклази і стимулюючи активність гідролази. Значення цих ефектів *in vitro* в клінічних умовах та вплив на ріст пухлини з'ясовані не повністю.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.

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

Дарзалекс[®] призначають у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

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

Дарзалекс[®] призначають:

- у комбінації з бортезомібом, мелфаланом та преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою, які не є кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
- як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів з ррММ, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії;
- у складі комбінованої терапії з леналідомідом та дексаметазоном, або бортезомібом і дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

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 досьє зазначено, що Дарзалекс[®] показаний для використання під час надання медичної допомоги при множинній мієломі (МКХ-10 C90.0), а першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань, включено до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832².

Відповідно до Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, що затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування³.

Також, у досьє зазначено, що множинна мієлома (ORPHA:29073), при якій застосовується заявлений лікарський засіб, належить до переліку орфанних хвороб згідно з наказом МОЗ України від 27.10.2014 року №778⁴.

Уповноважений орган додатково зазначає, що відповідно до нового наказу МОЗ України від 15.01.2026 № 60 "Про затвердження Довідника рідкісних (орфанних) захворювань" множинна мієлома належить до орфанних захворювань із кодом

² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#n10>

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14/ed20200128#Text>

«OrphaCode» 29073⁵. А згідно з новим наказом МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки" пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних та орфанних захворювань⁶.

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)

Множинна мієлома – злоякісне онкологічне захворювання кісткового мозку, що характеризується патологічним процесом утворення плазмочитів (вид лейкоцитів), що відповідають за вироблення імуноглобулінів (антитіл). В результаті, імуноглобуліни, утворені патологічними клітинами плазмочитів (мієломні клітини), втрачають свої протипухлинні та протиінфекційні властивості.

Як зазначає заявник, точна етіологія множинної мієломи досі не встановлена. Передбачається, що в її виникненні можуть відігравати роль різні фактори, включаючи генетичні, екологічні, радіаційне опромінення, хронічне запалення тощо. Зазвичай, клінічні прояви відсутні на початку захворювання, а симптоми розвиваються згодом, найбільш характерні з яких – біль у кістках, анемія, слабкість, ураження нирок.

За міжнародними даними, множинна мієлома дещо більш поширена серед чоловіків порівняно із жінками, а вік, в якому діагностують множинну мієлому, зазвичай становить більше 60 років⁷. За даними Національного канцер-реєстру України, в Україні співвідношення між чоловіками і жінками становить 45%/55%, а середній вік, за даними Центру медичної статистики МОЗ, становить 64 роки.

Стан здоров'я, вік та супутні захворювання визначають, чи є пацієнт кандидатом на проведення трансплантації стовбурових клітин (далі – ТСК). За міжнародними і українськими рекомендаціями, всі пацієнти, які потребують лікування множинної мієломи, повинні пройти індукційну терапію, що може включати різні лікарські засоби у складі комбінованої терапії. Доступною терапевтичною опцією, що широко використовується в клінічній практиці в Україні і яка є рекомендованою відповідно до сучасних підходів лікування множинної мієломи, є комбінована терапія бортезомібом із леналідомідом та дексаметазоном. Після індукційної терапії, кандидатам на ТСК проводять процедуру ТСК. У пацієнтів, які отримали ТСК, монотерапія леналідомідом у низькій дозі рекомендована як підтримуюча терапія до моменту прогресування захворювання. У пацієнтів із множинною мієломою, які не є кандидатами для проведення ТСК, застосовують схему лікування бортезомібом, леналідомідом та дексаметазоном з подальшим застосуванням леналідоміду та дексаметазону до прогресування захворювання.

Однак, зрештою, у більшості пацієнтів з часом виникає рецидив⁸. Терапія пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії повинна враховувати попередню застосовану терапію та чутливість до препаратів попередньої терапії. Пацієнти, які не досягли достатньої відповіді на першу лінію лікування потребують застосування наступної лінії терапії, що передбачає заміну щонайменше одного з компонентів комбінованої терапії. За визначенням Міжнародної робочої групи з вивчення мієломи

⁵ Наказ МОЗ України від 15.01.2026 № 60 "Про затвердження Довідника рідкісних (орфанних) захворювань"

<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-15-01-2026-60-pro-zatverdzhennya-dovidnika-ridkisnih-orfannih-zahvoryuvan>

⁶Наказ МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки" <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-30-12-2025-1976-pro-zatverdzhennya-prioritetnih-napryamiv-rozvitku-sferi-ohoroni-zdorov-ya-na-2026-2028-roki>

⁷ <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-myeloma/>

⁸ BMJ Best Practice, Multiple myeloma, Approach, Authors: Matthew M. Lei, Diana Cirstea, E. Bridget Kim, Noopur Raje, Updated: 16 Aug 2024, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/179/management-approach>

(IMWG), множинна мієлома, що не відповідає на лікування або прогресує протягом 60 днів після останнього дня лікування називається рефрактерною⁹.

Таким чином, за даними заявника пацієнти, які не досягли відповіді на лікування першою лінією терапії вважатимуться рефрактерними і потребуватимуть застосування наступної лінії терапії, зокрема застосування лікарського засобу даратумумаб у складі комбінованої терапії відповідно до заявленого показання. Також, при рецидиві, тобто у разі повторного виникнення симптомів захворювання у пацієнтів, які раніше мали відповідь на лікування, рекомендовано застосування наступної лінії терапії, що включає застосування лікарських засобів нового покоління з того ж класу, що й раніше ефективний лікарський засіб, та/або моноклональних антитіл, зокрема даратумумабу.

Як зазначає заявник, заявлений лікарський засіб пропонується до застосування відповідно до заявленого показання, у комбінації із бортезомібом та дексаметазоном у такої **цільової популяції**, як дорослі пацієнти з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

Заявником також надано уточнення, що при даній оцінці медичних технологій було розглянуто пацієнтів, які отримували щонайменше одну попередню терапію, що могла включати попередню терапію леналідомідом у складі комбінованої або підтримуючої терапії.

При попередній оцінці потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, заявником було проаналізовано показники поширеності та захворюваності на множинну мієлому за даними Національного канцер-реєстру України (далі – НКРУ)¹⁰ та дані Центру медичної статистики МОЗ за формою №7¹¹ та встановлено, що показники за даними цих джерел відрізняються. Так, у 2021 році, кількість нових випадків множинної мієломи (МКХ-10 – C90) за даними Бюлетеню НКРУ №24 становила 769 пацієнтів, тоді як за даними форми №7 “Звіт про захворювання на злоякісні новоутворення за 2021” кількість нових випадків у 2021 році становила 704 пацієнти.

Тому з метою уникнення можливого заниження реальної кількості хворих, що потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, а також через більшу деталізацію даних, заявником було використано дані НКРУ для подальших розрахунків.

Отже, для розрахунку кількості пацієнтів, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб, заявником було розраховано середнє значення щодо захворюваності на множинну мієлому серед дорослого населення за даними НКРУ¹² в період з 2017 по 2021 рр., що становить **2,36 на 100 тисяч осіб**. В подальшому заявник розрахував кількість нововиявлених пацієнтів з множинною мієломою з урахуванням прогнозу кількості дорослого населення на 2025-2029 рр. окремо за даними Організації Об'єднаних Націй¹³ та окремо за даними Міжнародного валютного фонду¹⁴ та усереднив отримані значення. Відповідно кількість нововиявлених пацієнтів з множинною мієломою у 2025-2029 роках коливається від **848 до 857 осіб**.

Для подальшого розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником було враховано наступне:

⁹ Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-4695. doi:10.1182/blood-2010-10-299487

¹⁰ БЮЛЕТЕНЬ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЄСТРУ УКРАЇНИ № 24

¹¹ Центр медичної статистики, форма №7 "Звіт про захворювання на злоякісні новоутворення за 2021"

¹² <http://ncru.inf.ua/>

¹³ United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2024)

<https://population.un.org/dataportal/data/indicators/49/locations/804/start/1990/end/2030/table>

¹⁴ World Economic Outlook (April 2025) <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/weo-database/2025/april>

- частку діагностованих пацієнтів з множинною мієломою, що потребують лікування (85%)¹⁵, оскільки частина пацієнтів (15%) хворіють на “гліючу” множинну мієлому і не потребуватимуть терапії, а лише спостереження¹⁶;

- частки пацієнтів, у яких прогресує захворювання після першої (61%), другої (38%), третьої (15%) та четвертої (1%) лінії лікування, що визначені за даним дослідження *Yong et al., 2016*¹⁷.

- відсоток пацієнтів, які попередньо отримували леналідомід (70%) та потребуватимуть заявлений лікарський засіб у складі комбінованої терапії із бортезомібом та дексаметазоном, оскільки за даними опитування клінічних експертів, проведеного заявником, було встановлено, що пацієнти, які в попередній лінії терапії з тих чи інших причин не отримували лікування леналідомідом (30%), будуть розглядатись у якості кандидатів на терапію із застосуванням леналідоміду, як пріоритетний варіант терапії.

При розрахунках заявником не було враховано показник поширеності, оскільки дані НКРУ не враховують інформацію про перебіг захворювання, а показник поширеності включає пацієнтів на різних етапах хвороби. Тому, враховуючи вищесказане, на думку заявника, доцільним є використовувати дані про частоту та швидкість прогресування пацієнтів до наступних ліній лікування. Заявником також було зазначено, що в першому році потреба у заявленому лікарському засобі буде більшою, оскільки включатиме пацієнтів попередніх років, які потребують застосування заявленої інтервенції не тільки на другій, а і на третій, четвертій та п'ятій лінії лікування. Також, починаючи з другого року, потребу складатимуть пацієнти, які потребуватимуть другу лінію терапії, оскільки пацієнти, захворювання яких прогресувало при застосуванні даратумумабу в першому році, не будуть отримувати його в наступному році.

Таким чином, відповідно до розрахунків заявника кількість пацієнтів, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб, становлять **502** пацієнти у 2025 році, **305** – у 2026 році, **323** – у 2027 році, **326** – у 2028 році та **326** – у 2029 році.

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі (далі – ЛЗ) та зазначає наступне.

Уповноважений орган звернувся до спеціалістів закладів охорони здоров'я з метою аналізу частки пацієнтів з множинною мієломою, які отримували на першій лінії леналідомід-вмісні схеми та встановив наступне. За даними фахівців КП “Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради” та КНП “Міська клінічна лікарня №4” Дніпропетровської міської ради 90% пацієнтів отримують леналідомід-вмісні схеми у першій лінії терапії, спеціалісти КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”, ДНП “Національний інститут раку” та ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини” НАМН України зазначили, що частка таких пацієнтів становить 80%. А за даними фахівців КП “Рівненська обласна клінічна лікарня ім. Юрія Семенюка”, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова, КНП “КМКЛ №7” і КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради” відсоток пацієнтів, які отримали леналідомід-вмісні схеми щодо лікування множинної мієломи, варіюються у межах 50%-70%. Тому використання заявником частки пацієнтів, які попередньо отримували леналідомід 70% є прийнятним.

Оскільки починаючи з 2022 року в Бюлетені НКРУ не публікуються дані щодо захворюваності на 100 тисяч населення, використання середнього значення щодо

¹⁵ Rajkumar, S.V., Kumar, S., Lonial, S. et al. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 12, 129 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00719-0>

¹⁶ BMJ Best Practice, Multiple myeloma, Approach, Authors: Matthew M. Lei, Diana Cirstea, E. Bridget Kim, Noopur Raje, Updated: 16 Aug 2024, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/179/management-approach>

¹⁷ Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016; 175(2):252-264. doi:10.1111/bjh.14213

захворюваності за 2017-2021 роки при розрахунках потреби за відсутності більш актуальних офіційних даних є прийнятним.

Заявником не було враховано показник поширеності за даними НКРУ. Підхід заявника щодо врахування у першому році пацієнтів попередніх років, які потребують застосування заявленої інтервенції на другій та наступних лініях лікування, з подальшим врахуванням у другому та наступних роках прогнозування кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлену інтервенцію на другій лінії терапії є допустимим.

В той же час, у розрахунках заявника кожне прогресування фактично прирівнюється до переходу на наступну лінію терапії. Однак відповідно до результатів проведеного уповноваженим органом опитування клінічних фахівців у реальній клінічній практиці можливе повторне застосування попередніх схем лікування за наявності відповіді, що впливає на розрахунок потреби в даратумумабі для лікування в подальших роках прогнозу.

Таким чином, зважаючи на особливості перебігу та лікування множинної мієломи, підхід заявника до розрахунку є допустимим, але не має виключати можливості застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном з другого року у пацієнтів, що попередньо використовували більше ніж одну лінію терапії, що відповідає заявленій цільовій популяції. Отже, кількість пацієнтів, що потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу в реальній клінічній практиці в Україні може відрізнитися від прогнозу заявника, тому розрахована заявником потреба є орієнтовною.

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

Відповідно до інформації в дос'є щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population): дорослі пацієнти з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

Втручання (I, intervention): даратумумаб у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном.

Компаратори (C, comparators): помалідомід у складі комбінованої терапії із бортезомібом та дексаметазоном; бортезоміб у складі комбінованої терапії із дексаметазоном.

Кінцеві точки (O, outcomes): виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS), якість життя, пов'язана зі здоров'ям (англ. health-related quality of life, HRQoL), серйозні побічні реакції.

При обґрунтуванні вибору схеми помалідоміду із бортезомібом та дексаметазоном в якості компаратора заявником зазначено наступне:

- згідно з рекомендаціями Стандарту медичної допомоги «Множинна мієлома та злоякісні плазмоклітинні новоутворення», затвердженого наказом МОЗ від 24 вересня 2025 року № 1476 (далі – Стандарт медичної допомоги), пацієнти з рецидивом або рефрактерним перебігом множинної мієломи здійснюють лікування за схемами, наведеними у додатку 8 до цього Стандарту, що відповідає сучасним міжнародним стандартам лікування, на які також опираються лікарі у своїй практиці згідно із проведеного опитування клінічних експертів, зокрема рекомендації Національної загальної онкологічної мережі та Європейського товариства медичної онкології;

- серед наведених схем у додатку 8 до Стандарту медичної допомоги, заявником було визначено, що в Україні зареєстровано наступні лікарські засоби: бортезоміб, леналідомід, іксазоміб, карфілзоміб, помалідомід, венетоклакс, циклофосфамід, талідомід, мелфалан, бендамустин, доксорубіцин, вінкрисдин та цисплатин;

- з наведених вище лікарських засобів венетоклакс, циклофосфамід, цисплатин та бендамустин, не мають відповідного показання до застосування у пацієнтів із множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію лікування, а іксазоміб і карфілзоміб не включено до Національного переліку основних лікарських засобів чи переліку лікарських

засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я;

- за результатами проведеного опитування клінічних експертів заявником було встановлено, що на першій лінії терапії використовують комбінацію бортезомібу із леналідомідом та дексаметазоном, а другою найбільш поширеною комбінацією першої лінії була терапія бортезомібом із циклофосфамідом та дексаметазоном. Пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, зазвичай прийнято лікувати комбінованою терапією зі зміною щонайменше одного лікарського засобу, при цьому можуть застосовуватись різні комбінації, вибір яких переважно залежить від фактичної наявності лікарських засобів, про що зазначили майже 70% клінічних експертів. Більшість опитаних заявником клінічних експертів (90%) зазначили, що використовують помалідомід у схемах терапії множинної мієломи у пацієнтів, які отримали щонайменше одну лінію терапії (переважно у комбінації із бортезомібом та дексаметазоном), а також схеми терапії із циклофосфамідом (55%).

Враховуючи результати опитування клінічних експертів щодо реальної клінічної практики лікування множинної мієломи, дані Стандарту медичної допомоги, міжнародних рекомендацій та перспективу держави, як платника, в якості технології порівняння заявником було обрано комбіновану терапію бортезомібом із помалідомідом та дексаметазоном.

Також додатковою технологією порівняння заявником на запит уповноваженого органу було обрано комбіновану терапію бортезомібом із дексаметазоном, оскільки дана комбінація включена до Стандарту медичної допомоги, є частиною поточної практики лікування в Україні та закуповується за кошти державного бюджету.

Уповноваженим органом проведено верифікаційний аналіз відповідно до рекомендацій настанови "Державна оцінка медичних технологій" СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова), щодо вибору в якості компаратору помалідоміду у складі комбінованої терапії із бортезомібом та дексаметазоном та встановлено наступне.

Згідно з рекомендаціями Стандарту медичної допомоги помалідомід у складі комбінованої терапії із бортезомібом та дексаметазоном є однією з пріоритетних схем при терапії раніше лікованої множинної мієломи після 1-3 попередніх ліній, зокрема при наявності рефрактерності до леналідоміду.

Лікарські засоби помалідомід, бортезоміб та дексаметазон включені до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216 (далі – Перелік).

В той же час, варто зауважити, що відповідно до Методичних рекомендацій планування та розрахунку потреби у окремих лікарських засобах для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих, затверджених наказом МОЗ України від 20 лютого 2025 року №289 (далі – Методичні рекомендації), при формуванні потреби в лікарському засобі помалідомід критерієм відповідності є те, що пацієнт отримав не менше двох попередніх терапій, включаючи лікарський засіб леналідомід та лікарський засіб бортезоміб, та продемонстрував прогресування захворювання під час останньої терапії або протягом 60 днів після неї, тобто пацієнти мають бути рефрактерними до останньої терапії та можуть потребувати лікування комбінаціями з помалідомідом вже на третій, четвертій чи наступних лініях терапії. Згідно з пунктом 3 Методичних рекомендацій за невідповідності одному та більше Критеріїв призначення не рекомендовано врахування потреби пацієнтів у помалідоміді. При цьому, цільовою популяцією для заявленого лікарського засобу даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном є дорослі

Дартумумаб у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, 18.06.2026

пацієнти з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, тобто можуть застосувати інтервенцію з другої лінії терапії.

Також відповідно до даних маркетингового аналізу ринку, проведеного уповноваженим органом, за даними системи дослідження ринку PharmXplorer у 2024 році в госпітальному сегменті було закуплено всього 17 724 визначених добових доз (DDD) помалідоміду, що дає змогу забезпечити потребу у даному лікарському засобі лише 73 особам (14,5% від розрахованої заявником потреби у першому році), а в 2025 році – 15 400 DDD, що дає змогу забезпечити потребу у даному лікарському засобі 63 особам (12,6% від розрахованої заявником потреби у першому році).

За результатами опитування клінічних фахівців було встановлено, що помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном застосовується за кошти державного бюджету після першої лінії у разі рецидиву або у разі рефрактерності за даними чотирьох закладів охорони здоров'я (КП “Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфософського Полтавської обласної ради”, КП “Рівненська обласна клінічна лікарня ім. Юрія Семенюка” РОР, КНП “Київська міська клінічна лікарня №7”, КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради”) з різною частотою від 15-20% до 50% випадків.

В той же час, фахівці ДНП “Національний інститут раку” та Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І.Пирогова зазначили, що дана схема забезпечується за кошти державного бюджету на третій лінії терапії, тобто якщо пацієнт отримав не менше 2-х попередніх терапій, включно з леналідомідом та бортезомібом та мав прогресування захворювання під час останньої терапії або протягом 60 днів після неї. Фахівці КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” відмітили, що помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном застосовується у разі наявності помалідоміду у закладі, а відповідно до даних від КНП “Міська клінічна лікарня №4” Дніпровської міської ради потреба в застосуванні зазначеної комбінації на другій та наступних лініях лікування складає 8-10 пацієнтів на рік, при цьому пацієнти даного закладу не отримують помалідомід за державний кошт.

Варто відмітити, що клінічні фахівці Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І.Пирогова зазначили, що при настанні рецидиву через понад 6 місяців після досягнення ремісії можливе застосування попередніх схем. За даними фахівців ДНП “Національний інститут раку” вибір схем у разі рецидиву та рефрактерності залежить від попередньої терапії та часу лікування, можливе також застосування подвійних схем, зокрема бортезомібу або леналідоміду у комбінації з дексаметазоном. Фахівці КНП “Міська клінічна лікарня №4” Дніпровської міської ради зазначили, що за кошти державного бюджету у разі рецидиву та рефрактерності використовують талідомід або бортезоміб з дексаметазоном, леналідомід з дексаметазоном.

Отже, зважаючи на невеликий об'єм закупівлі помалідоміду, обмеження Методичних рекомендацій та особливості ведення пацієнтів із множинною мієломою, лікування яких є індивідуальним та залежить від попередніх ліній терапії, наявності рефрактерності до лікарських засобів, що застосовувалися раніше, та інших факторів (вік, наявність супутніх захворювань), уповноважений орган вважає більш релевантним компаратором у даному випадку комбінацію бортезомібу з дексаметазоном, порівняння з якою було надано заявником на запит уповноваженого органу.

Щодо комбінації помалідоміду з бортезомібом та дексаметазоном, враховуючи рекомендації Стандарту медичної допомоги, дані отримані від клінічних фахівців, та наявність лікарських засобів у Переліку, уповноваженим органом також розглянуто схему помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, як компаратор, для аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

За результатами пошуку заявником було знайдено єдине пряме порівняльне рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали даратумумаб у комбінації із бортезомібом та дексаметазоном із комбінацією бортезомібу та дексаметазону у пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії – дослідження CASTOR (NCT02136134), результати якого представлені у трьох публікаціях (*Palumbo et al., 2016*¹⁸, *Mateos et al., 2020*¹⁹, *Sonneveld et al., 2023*²⁰).

Дослідження CASTOR є багатоцентровим, рандомізованим, контрольованим, відкритим дослідженням 3 фази.

Пацієнти мали право на участь у дослідженні, якщо вони отримували принаймні одну попередню лінію терапії множинної мієломи, мали принаймні часткову відповідь на одну або кілька попередніх терапій і мали документально підтвержене прогресування захворювання відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи (The International Myeloma Working Group, IMWG) під час або після завершення останнього режиму лікування.

Ключовими **критеріями виключення** були: кількість нейтрофілів 1000 або менше/мм³, рівень гемоглобіну 7,5 г або менше на децилітр, кількість тромбоцитів менше 75 000/мм³, кліренс креатиніну 20 мл або менше на хвилину на 1,73 м² площі поверхні тіла, рівень аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази в 2,5 чи більше разів перевищує верхню межу нормального діапазону, а рівень білірубину в 1,5 або більше разів перевищує верхню межу нормального діапазону. Крім того, пацієнти були виключені, якщо вони мали захворювання, резистентне до бортезомібу, або якщо вони мали неприйнятні побічні ефекти від бортезомібу; якщо вони мали захворювання, яке було рефрактерним до іншого інгібітора протеасоми, або якщо вони мали периферичну нейропатію другого або вище ступеня або невропатичний біль.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання даратумумабу в комбінації з бортезомібом і дексаметазоном (група даратумумабу) або тільки бортезомібу і дексаметазону (контрольна група).

Всі пацієнти отримували до 8 циклів (21 день на цикл) бортезомібу та дексаметазону. Бортезоміб вводили підшкірно в дозі 1,3 мг/м² у дні 1, 4, 8 та 11 циклів 1–8, а дексаметазон вводили перорально або внутрішньовенно у дозі 20 мг у дні 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 та 12 із загальною дозою 160 мг на цикл. Дозу дексаметазону можна було зменшити до 20 мг один раз на тиждень для пацієнтів віком понад 75 років, для пацієнтів з індексом маси тіла менше ніж 18,5, або для пацієнтів, які раніше мали неприйнятні побічні реакції, пов'язані з терапією глюкокортикоїдами. Пацієнтам, рандомізованим до групи даратумумабу, вводили даратумумаб у дозі 16 мг/кг внутрішньовенно один раз на тиждень (1, 8 і 15) протягом циклів 1–3, потім раз на 3 тижні (у день 1) протягом циклів 4–8, а потім раз на 4 тижні, доки пацієнт не відкликав свою згоду, не настало прогресування захворювання або не розвинулися неприйнятні токсичні побічні реакції. Пацієнти в групі даратумумабу за необхідності отримували лікарські засоби до або після інфузій даратумумабу для контролю реакцій, пов'язаних з інфузією.

Первинною кінцевою точкою дослідження була PFS, яка визначалася як час від дати рандомізації до дати прогресування захворювання або смерті. Вторинними кінцевими

¹⁸Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/NEJMoa1606038 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557302/>

¹⁹Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):509-518. doi:10.1016/j.clml.2019.09.623 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482541/>

²⁰Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1600-1609. doi:10.1200/JCO.21.02734; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36413710/>

точками дослідження були OS, час до прогресування захворювання, загальна частота відповіді на лікування, частка пацієнтів, які досягли дуже хорошої часткової відповіді або кращої, тривалість відповіді, час до настання відповіді, мінімальна залишкова хвороба та профіль безпеки. Додатково також визначалась якість життя за шкалою EORTC QLQ-C30 та EQ-5D-5L.

Всього до групи даратумумабу було включено 251 пацієнт, а до групи контролю – 247 пацієнтів. Пацієнти в групах порівняння були співставними за базовими характеристиками. Базові характеристики пацієнтів наведено в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2. Базові характеристики пацієнтів, включених у дослідження CASTOR

Характеристика	Група DVd, n=251	Група Vd, n=247
Вік (медіана, діапазон), роки	64 (30-88)	64 (33-85)
Стадіювання за ISS		
- I стадія	98 (39,0%)	96 (38,9%)
- II стадія	94 (37,5%)	100 (40,5%)
- III стадія	59 (23,5%)	51 (20,6%)
Кількість попередніх ліній терапії:		
- медіана (діапазон)	2 (1-9)	2 (1-10)
- 1	122 (48,6%)	113 (45,7%)
- 2	70 (27,9%)	74 (30,0%)
- 3	37 (14,7%)	32 (13,0%)
- >3	22 (8,8%)	28 (11,3%)
Попередня терапія інгібіторами протеасом	169 (67,3%)	172 (69,6%)
Попередня терапія імуномодулюючими ЛЗ	179 (71,3%)	198 (80,2%)
Попередня терапія інгібітором протеасом та імуномодулюючим ЛЗ	112 (44,6%)	129 (52,2%)
Рефрактерність до останньої лінії терапії	76 (30,3%)	85 (34,4%)

ISS – Міжнародна система стадіювання; DVd – даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном; Vd – бортезоміб та дексаметазон.

Після медіани спостереження 7,4 місяці, медіана PFS не була досягнута у групі даратумумабу та становила 7,2 місяця (95% CI 6,2–7,9) у контрольній групі (HR 0,39; 95% CI 0,28–0,53; $p < 0,001$). Після медіани спостереження 40 місяців, медіана PFS становила 16,7 місяців у групі даратумумабу проти 7,1 місяці у контрольній групі (HR 0,31; 95% CI 0,25–0,40; $p < 0,0001$). Для підгрупи пацієнтів, які попередньо отримали тільки одну лінію лікування медіана PFS становила 27,0 місяців у групі даратумумабу проти 7,9 місяці у контрольній групі (HR 0,22; 95% CI 0,15–0,32; $p < 0,0001$).

При медіані спостереження 72,6 місяців загалом померли 148 (59,0%) із 251 пацієнта в групі даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном та 171 (69,2%) із 247 пацієнтів у групі бортезомібу та дексаметазону. HR для смерті при застосуванні заявленої інтервенції порівняно з бортезомібом та дексаметазоном становив 0,74 (95% CI 0,59–0,92; $p = 0,0075$). Медіана OS становила 49,6 місяців (95% CI 42,2–62,3) у групі даратумумабу проти 38,5 місяців (95% CI 31,2–46,2) у контрольній групі. За даними аналізу підгруп пацієнтів, найбільший позитивний вплив на OS про застосуванні заявленої інтервенції порівняно з бортезомібом та дексаметазоном мали пацієнти, які попередньо мали тільки одну лінію лікування (HR 0,56; 95% CI 0,39–0,80). Якість життя за результатами опитувальників EORTC QLQ-C30 і EQ-5D-5L протягом спостереження статистично не відрізнялась у групах порівняння.

Оскільки заявником було обрано в якості компаратора схему **помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном**, ним було проведено пошук як первинних, так і вторинних джерел для оцінки порівняльної клінічної ефективності. Так як прямих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень, а також вторинних джерел в результаті не було виявлено, заявником проведено пошук досліджень, які дозволяють

провести непряме порівняння між заявленою інтервенцією та помалідомідом у комбінації із бортезомібом та дексаметазоном, що відповідає рекомендаціям Настанови.

У результаті було ідентифіковано два рандомізовані контрольовані дослідження – **CASTOR** щодо порівняння заявленої інтервенції з комбінацією бортезомібу із дексаметазоном (*Palumbo et al., 2016, Mateos et al., 2020, Sonneveld et al., 2023*), дані з якого представлені у висновку вище, та **OPTIMISMM** щодо порівняння обраного заявником компаратора з комбінацією бортезомібу із дексаметазоном (*Richardson et al., 2019²¹, Richardson et al., 2025²²*), що дозволило заявнику самостійно провести непряме порівняння через спільний компаратор.

Методологічну якість відібраних рандомізованих контрольованих досліджень заявником було оцінено за допомогою інструменту RoB2. В результаті проведеної оцінки якості досліджень було визначено, що обидва дослідження **CASTOR** і **OPTIMISMM** мають низький ризик систематичної помилки.

Дослідження OPTIMISMM також було багатоцентровим, рандомізованим, відкритим, дослідженням 3 фази, як і дослідження CASTOR. **Критеріями включення** пацієнтів були вік від 18 років, встановлений діагноз множинної мієломи, статус ECOG 0–2; пацієнт отримував від однієї до трьох попередніх схем лікування (включаючи два або більше циклів лікування леналідомідом) та мав прогресуюче захворювання під час або після останньої схеми лікування. Пацієнти, резистентні до леналідоміду, включно з тими, хто отримував леналідомід у своїй останній попередній схемі, могли бути включені. Пацієнти, які отримували бортезоміб, мали право брати участь у дослідженні, якщо у них не було прогресуючого захворювання під час лікування або протягом 60 днів після останньої дози схеми, що містить бортезоміб. Пацієнти, у яких прогресування відбувалось під час або протягом 60 днів після прийому бортезомібу один раз на тиждень або при застосуванні нижчої дози бортезомібу, мали право брати участь і розглядалися як популяція пацієнтів, резистентних до бортезомібу, у даному дослідженні. **Критеріями виключення** були кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв, потреба в діалізі, наявність периферичної нейропатії 3 ступеня або вище, або 2 ступеня з болем.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для застосування помалідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном або бортезомібу з дексаметазоном.

Усі пацієнти отримували лікування циклами по 21 день до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. Бортезоміб (1,3 мг/м² площі поверхні тіла) спочатку вводили внутрішньовенно, потім або внутрішньовенно, або підшкірно в дні 1, 4, 8 і 11 з першого по восьмий цикл і в дні 1 і 8 дев'ятого циклу і далі. Дексаметазон (20 мг, якщо вік ≤75 років, інакше 10 мг) застосовували перорально в дні 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 і 12 з першого по восьмий цикл і в дні 1, 2, 8 і 9 дев'ятого циклу і далі. Помалідомід застосовували у дозі 4 мг перорально на 1–14 дні кожного циклу.

Первинною кінцевою точкою дослідження була PFS. Вторинними кінцевими точками були OS, тривалість відповіді на лікування та профіль безпеки. Додатково також визначалась якість життя за шкалою EORTC QLQ-C30 та EQ-5D-5L.

До групи помалідоміду було включено 281 пацієнта, а до групи контролю 278. Базові демографічні показники були добре збалансовані між групами (таблиця 3).

Таблиця 3. Базові характеристики пацієнтів, включених у дослідження OPTIMISMM

Характеристика	Група PVd, n=281	Група Vd, n=278
Вік (медіана, діапазон), роки	67 (60–73)	68 (59–73)

²¹ Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781-794. doi:10.1016/S1470-2045(19)30152-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097405/>

²² Richardson P, Beksac M, Oriol A, et al. Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. *Eur J Haematol.* 2025;114(5):822-831. doi:10.1111/ejh.14365 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39777934/>

Стадіювання за ISS		
- I стадія	149 (53%)	138 (50%)
- II стадія	85 (30%)	90 (32%)
- III стадія	47 (17%)	50 (18%)
Кількість попередніх ліній терапії:		
- медіана	2 (1–2)	2 (1–2)
- 1	111 (40%)	115 (41%)
- 2	117 (42%)	104 (37%)
- $\geq 3^*$	53 (19%)	59 (21%)
Попередня терапія інгібіторами протеасом		
- бортезоміб	201 (72%)	203 (73%)
- карфілзоміб	8 (3%)	11 (4%)
- іксазоміб	9 (3%)	5 (2%)
Попередня терапія леналідомідом	281 (100%)	278 (100%)
Рефрактерність до імуномодуляторної терапії (леналідомід)	200 (71%)	191 (69%)
Рефрактерність до інгібіторів протеасом (бортезоміб)	24 (9%)	32 (12%)
Рефрактерність до останньої лінії терапії	196 (70%)	184 (66%)

*один пацієнт, що був рандомізований до групи бортезомібу у комбінації з дексаметазоном, отримував попередньо більше ніж 3 попередні лінії терапії.

ISS, International Staging System – Міжнародна система стадіювання; PVd – помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном; Vd – бортезоміб та дексаметазон.

Непряме порівняння між даратумумабом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном та помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном було проведено заявником за методом Бухера (англ. Bucher method). Як зазначає заявник, цей метод є стандартним аналітичним підходом для оцінювання відносної ефективності в умовах, коли відсутні прямі рандомізовані дослідження, що безпосередньо порівнюють дві технології, але кожна із них була окремо порівняна з одним спільним компаратором, у даному випадку – з бортезомібом у комбінації з дексаметазоном. Обмеженнями методу є чутливість до відмінностей у характеристиках пацієнтів і дизайні дослідження, через що метод Бухера є менш надійним порівняно з прямим порівнянням в рамках рандомізованих клінічних досліджень.

Дані, що були використані заявником для проведення непрямого порівняння та результати порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та помалідоміду у комбінації з дексаметазоном представлено нижче у таблиці 4.

Таблиця 4. Вхідні дані для непрямого порівняння та результати порівняльної клінічної ефективності заявленої інтервенції та помалідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, отримані заявником

Кінцева точка	Дослідження CASTOR (DVd vs Vd)	Дослідження OPTIMISMM (PVd vs Vd)
PFS	HR 0,31 (95% CI, 0,25–0,40)* p<0,0001	HR 0,56 (95% CI 0,46–0,68) [§] p<0,001
OS	HR 0,74 (95% CI, 0,59–0,92)** p=0,0075	HR 0,94 (95% CI 0,77–1,15) [§] p=0,571
Результат непрямого порівняння DVd vs PVd		
PFS	HR 0,55 (95% CI 0,41–0,75)	
OS	HR 0,79 (95% CI 0,58–1,06)	

* медіана спостереження 40 місяців (CASTOR, публікація *Mateos et al., 2020*)

**медіана спостереження 72,6 місяці (CASTOR, публікація *Sonneveld et al., 2023*)

[§]медіана спостереження 64,5 місяців (OPTIMISMM, публікація *Richardson et al., 2025*)

CI, confidence interval – довірчий інтервал; HR, hazard ratio – відношення ризиків; DVd – даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном; PVd – помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном; Vd – бортезоміб та дексаметазон.

При непрямому порівнянні заявником встановлено, що застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном значно покращує PFS порівняно з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном (приблизно на 45% знижує ризик прогресування або смерті), а також демонструє за оцінкою OS (приблизно на 21% знижує ризик смерті), але 95% довірчий інтервал перетинає одиницю, тому порівняння статистично незначиме.

Заявником було оцінено наявність відмінностей між вищезазначеними дослідженнями та встановлено, що основною відмінністю досліджень CASTOR та OPTIMISMM була кількість пацієнтів, які попередньо застосовували леналідомід. У дослідженні OPTIMISMM це було одним з обов'язкових критеріїв включення, тоді як в дослідженні CASTOR такого обов'язкового критерію встановлено не було, отже в результаті лише частина пацієнтів в дослідженні CASTOR отримували попередню терапію леналідомідом. Загалом, кількість пацієнтів, які отримали попередню терапію імуномодулюючими лікарськими засобами в дослідженні CASTOR становила 75,7%, з яких 32,9% були рефрактерними до терапії імуномодулюючими лікарськими засобами. Кількість пацієнтів рефрактерних до леналідоміду в дослідженні OPTIMISMM становила 71%. У зв'язку з наявною відмінністю характеристик пацієнтів щодо кількості рефрактерних пацієнтів до терапії імуномодулюючими лікарськими засобами результати непрямого порівняння повинні інтерпретуватися з обережністю.

Таким чином, за висновками заявника при порівнянні даратумумабу у комбінації із бортезомібом та дексаметазоном та комбінованою терапією бортезомібом та дексаметазоном за результатами рандомізованого контрольованого дослідження CASTOR встановлено суттєве збільшення як загальної виживаності, так і виживаності без прогресування у пацієнтів із множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію лікування. За даними аналізу підгруп пацієнтів, найбільший позитивний вплив на загальну виживаність мали пацієнти, які попередньо мали тільки одну лінію лікування. За результатами непрямого порівняння, заявником було встановлено, що застосування даратумумабу у комбінації із бортезомібом і дексаметазоном збільшує загальну виживаність та виживаність без прогресування порівняно із комбінованою терапією помалідомідом із бортезомібом та дексаметазоном.

Інформація щодо профілю безпеки заявленого лікарського засобу, що представлена у досьє

Оцінку побічних реакцій, що виникають при застосуванні заявленої інтервенції порівняно із помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном представлено заявником за даними окремих рандомізованих досліджень **CASTOR** з медіаною спостереження 72,6 місяців (*Sonneveld et al., 2023*) та **OPTIMISMM** з медіаною спостереження 64,5 місяців (*Richardson et al., 2025*).

За даними дослідження CASTOR, серйозні побічні явища, що виникли під час лікування, спостерігалися у 134 (55,1%) пацієнтів, які отримували даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, і у 81 (34,2%) пацієнта, які отримували бортезоміб та дексаметазон; найпоширенішим серед них була пневмонія (10,7% і 10,1% відповідно). Частка пацієнтів із побічними явищами, які призвели до припинення лікування, залишалася низькою та подібною між групами протягом всього дослідження (група даратумумабу – 10,7%; контрольна група — 9,3%). Лікування було припинене через інфекції у 7 (2,9%) пацієнтів у групі даратумумабу та у 5 (2,1%) пацієнтів у контрольній групі.

За даними дослідження OPTIMISMM, серйозні побічні явища, що виникли під час лікування, спостерігалися у 177 (63,7%) пацієнтів у групі помалідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном та у 119 (44,1%) пацієнтів у групі бортезомібу та дексаметазону; пневмонія була найпоширенішим серйозним побічним явищем і траплялася у 34 (12,2%) та 17 (6,3%) пацієнтів відповідно. Побічні реакції, що призвели до припинення лікування, виникли у 92 (33,1%) пацієнтів у групі помалідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном та у 53 (19,6%) пацієнтів у групі бортезомібу та дексаметазону; найчастішою побічною реакцією була периферична сенсорна нейропатія (11,2% і 8,1% відповідно).

Дані щодо найбільш поширених побічних реакцій 3/4 ступеню (>1%), що виникли під час лікування, наведено в таблиці 5.

Таблиця 5. Найбільш поширені побічні реакції 3/4 ступеню (>1%), що виникли під час лікування, за даними досліджень **CASTOR** (Sonneveld et al., 2023) та **OPTIMISMM** (Richardson et al., 2025)

Побічна реакція	CASTOR		OPTIMISMM	
	DVd (n=234), %	Vd (n=237), %	PVd (n=278), %	Vd (n=270), %
Нейтропенія	13,6	4,6	47,1	8,9
Анемія	16,0	16,0	15,1	14,4
Тромбоцитопенія	46,1	32,9	28,1	29,3
Лімфопенія	10,3	2,5	-	-
Пневмонія	10,7	10,1	12,2	6,3
Діарея	4,1	1,3	7,9	3,7
Втома	5,3	3,4	9,7	4,1
Периферична сенсорна нейропатія	4,5	6,8	8,3	4,4
Гіпертензія	7,4	0,8	-	-
Периферичний набряк	0,4	0	1,8	0,7
Пірексія	2,1	1,3	2,2	0,7
Закреп	0	0,8	2,5	0,4
Біль у спині	2,5	1,3	1,4	1,5
Артралгія	1,6	0	-	-
Задишка	4,1	0,8	2,9	1,1
Безсоння	0,8	1,3	1,8	0,7
Інфекція верхніх дихальних шляхів	2,5	0,4	1,4	1,1
Бронхіт	2,9	1,3	-	-
Астенія	0,8	2,1	-	-

Заявник зазначає, що обмеженнями порівняльної безпеки заявленої інтервенції та помалідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном є гетерогенність популяцій у дослідженнях CASTOR та OPTIMISMM, різна кількість попередніх ліній терапії та пацієнтів рефрактерних до імуномодуючих лікарських засобів, а також відмінності у тривалості спостереження та методах оцінки побічних реакцій. Відсутність прямих досліджень унеможливує точне порівняння профілів безпеки, тому результати порівняльної безпеки слід інтерпретувати з обережністю.

Загалом заявником було встановлено прийнятний профіль безпеки заявленого лікарського засобу. Основними побічними реакціями були тромбоцитопенія, анемія, нейтропенія, лімфопенія, периферична сенсорна нейропатія, пневмонія та деякі інші.

Також відповідно до рекомендацій наведених в інструкції для медичного застосування лікарського засобу даратумумаб, заявником зазначено, що його використання потребуватиме моніторингу стану пацієнта в процесі лікування, оскільки даратумумаб може спричинити серйозні інфузійні реакції, включаючи анафілактичні реакції. Протягом введення препарату необхідно контролювати стан пацієнтів щодо виникнення інфузійних

реакцій. Перед застосуванням даратумумабу пацієнтам слід попередньо застосовувати антигістамінні препарати, жарознижувальні засоби та кортикостероїди, щоб знизити ризик виникнення інфузійних реакцій.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів клінічної ефективності даратумумабу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном порівняно з бортезомібом у комбінації з дексаметазоном та порівняно з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном та зазначає наступне.

Щодо порівняння заявленої інтервенції з бортезомібом у комбінації з дексаметазоном при верифікації пошуку уповноваженим органом не було знайдено інших досліджень, які б відповідали визначеному клінічному питанню за схемою PICO. Дослідження CASTOR, результати якого представлені у трьох публікаціях (Palumbo et al., 2016, Mateos et al., 2020, Sonneveld et al., 2023) станом на дату підготовки висновку є єдиним дослідженням клінічної ефективності та безпеки даратумумабу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном порівняно з бортезомібом у комбінації з дексаметазоном у пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, що згідно з ClinicalTrials.gov є завершеним (NCT02136134)²³.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження CASTOR, що описане у публікаціях Palumbo et al., 2016, Mateos et al., 2020, Sonneveld et al., 2023 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Оскільки дослідження мало відкритий дизайн, за результатами оцінки встановлено прийнятну методологічну якість.

У дослідженні CASTOR рандомізація пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, проводилась зі стратифікацією за стадіями ISS (I, II, III стадії), кількістю попередніх ліній терапії (1, 2, 3 або більше 3) та попереднім лікуванням бортезомібом (так або ні).

Згідно з базовими характеристиками пацієнтів, включених у дослідження CASTOR, близько 60% пацієнтів попередньо отримували аутологічну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ауто-ТГСК). За даними клінічних фахівців, що були отримані за результатами проведеного уповноваженим органом опитування, частка пацієнтів з вперше встановленою множинною мієломою в Україні, яким проводиться ТГСК варіюється між закладами охорони здоров'я та складає від 15% до 60%.

Що стосується попереднього досвіду лікування, варто відмітити, що згідно з базовими характеристиками включених пацієнтів у дослідження CASTOR медіана кількості попередніх ліній терапії становила 2 (діапазон від 1 до 10). Загалом 95,6% пацієнтів у групі даратумумабу та 90,7% у контрольній групі раніше отримували лікування алкілюючими агентами; 65% та 66% відповідно – бортезомібом; 70% та 80% відповідно – імуномодулюючими лікарськими засобами (талідомідом та леналідомідом).

Враховуючи отримані відповіді від клінічних фахівців та те, що вищезазначені лікарські засоби включено до Переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету, можна вважати, що попередній досвід лікування пацієнтів та частота проведення ТГСК у дослідженні є наближеними до реальної клінічної практики в Україні та відповідає цільовій популяції.

На час аналізу з медіаною спостереження 40 місяців (Mateos et al., 2020) всі пацієнти в обох групах лікування завершили 8 циклів лікування бортезомібом та дексаметазоном, передбачених протоколом, або припинили досліджуване лікування. У пацієнтів групи даратумумабу медіана PFS становила 16,7 місяців та була значно довшою порівняно із контрольною групою – 7,1 місяців; ризик прогресування захворювання або смерті при

²³<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02136134>

застосуванні даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном був нижчим на 69% (HR, 0,31, 95% CI 0,25-0,40; $p < 0,0001$) зі статистично значущою різницею. Перевага застосування заявленої інтервенції зберігалася за оцінкою PFS у всіх попередньо визначених стратифікаційних підгрупах пацієнтів, зокрема і незалежно від кількості попередніх ліній терапії. Водночас вираженість ефекту була більшою у пацієнтів із меншою кількістю попередніх ліній лікування: у підгрупі пацієнтів, які попередньо отримали одну лінію лікування ($n=235$) – HR 0,22, 95% CI 0,15–0,32; у підгрупі пацієнтів, які попередньо отримали дві лінії ($n=144$) – HR 0,46, 95% CI 0,30-0,72.

Згідно з фінальними результатами OS при медіані спостереження 72,6 місяці (Sonneveld et al., 2023), медіана OS була довшою в групі даратумумабу та становила 49,6 місяців порівняно з 38,5 місяців (95% CI 31,2–46,2) у контрольній групі, а ризик смерті був нижчим на 26% (HR 0,74, 95% CI, 0,59-0,92; $p = 0,0075$) зі статистично значущою різницею. Аналіз OS у підгрупах залежно від кількості попередніх ліній терапії показав, що найбільша перевага заявленої інтервенції спостерігалася у пацієнтів, які отримали лише одну лінію лікування: медіана OS у групі даратумумабу не була досягнута порівняно з 47,1 місяця у контрольній групі (HR 0,56; 95% CI 0,39–0,80). У пацієнтів із двома попередніми лініями також відзначалася тенденція на користь інтервенції, однак без статистично значущої різниці (HR 0,87; 95% CI 0,57–1,32). Натомість у підгрупах із трьома і більше попередніми лініями терапії значення HR перевищувало 1, що може свідчити про відсутність переваги заявленої інтервенції, однак при інтерпретації даних результатів варто враховувати незначну кількість пацієнтів: отримали попередньо 3 лінії – 69 (13,8%), отримали попередньо більше 3 ліній – 50 (10%).

Важливо зазначити, що оскільки заздалегідь визначену статистичну межу для первинної кінцевої точки PFS було перетнуто на момент проміжного аналізу при медіані спостереження 7,4 місяці (Palumbo et al., 2016), незалежний комітет з моніторингу даних та безпеки рекомендував достроково розкрити дослідження і запропонувати монотерапію даратумумабом пацієнтам контрольної групи, у яких спостерігалася прогресування захворювання.

Загалом за даними аналізу при медіані спостереження 72,6 місяці (Sonneveld et al., 2023) 161 (66,3%) з 243 пацієнтів у групі даратумумабу та 200 (84,4%) з 237 пацієнтів у контрольній групі отримали подальшу терапію. Найпоширенішою першою наступною терапією були комбінація леналідоміду та дексаметазону у групі даратумумабу (23,9%) та монотерапія даратумумабом (22,4%) або комбінація леналідоміду та дексаметазону (18,9%) у контрольній групі. Застосування монотерапії даратумумабом в якості наступної лінії допускалося лише у групі пацієнтів, що отримували бортезоміб з дексаметазоном в якості досліджуваного лікування. Отже, навіть попри те, що 22,4% пацієнтів контрольної групи надалі отримували монотерапію даратумумабу в якості наступної лінії лікування, аналіз OS в ІТТ-популяції продемонстрував статистично значущу перевагу даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із подвійною комбінацією бортезомібу та дексаметазону у пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

У дослідженні було передбачено також додатковий аналіз PFS, який включав дані від часу рандомізації до прогресування або смерті, поки пацієнти отримували наступну лінію терапії (аналіз PFS2). Медіана часу до подальшої терапії була значно довшою у групі даратумумабу та становила 25,4 місяці проти 9,7 місяців у контрольній групі (HR 0,27, 95% CI 0,21-0,34; $p < 0,0001$). PFS2, визначена як час від рандомізованого розподілу до прогресування на наступній лінії терапії, була значно довшою при застосуванні заявленої інтервенції порівняно з бортезомібом у комбінації з дексаметазоном зі статистично значущою різницею (медіана 37,7 проти 19,9 місяців; HR 0,43; 95% CI 0,34-0,54; $p < 0,0001$).

Щодо профілю безпеки, то за результатами дослідження CASTOR найпоширенішими ($\geq 10\%$) побічними явищами 3/4 ступеня, що виникли під час лікування, при застосуванні

заявленої інтервенції порівняно з комбінацією бортезомібу та дексаметазону були тромбоцитопенія (46,1% проти 32,9%), анемія (16,0% проти 16,0%), нейтропенія (13,6% проти 4,6%), лімфопенія (10,3% проти 2,5%) та пневмонія (10,7% проти 10,1%). Інфекції 3/4 ступеня виникли у 72 (29,6%) пацієнтів у групі даратумумабу та у 45 (19,0%) пацієнтів у контрольній. Серйозні побічні явища, що виникли під час лікування, сталися у 134 (55,1%) пацієнтів групи даратумумабу та у 81 (34,2%) пацієнтів контрольної групи, найчастішою була пневмонія (10,7% та 10,1% відповідно). Частка пацієнтів, що припинили лікування через побічні явища, була низькою та подібною в обох групах (10,7% та 9,3%). В той же час, при тривалому спостереженні (медіана спостереження 72,6 місяці) було виявлено, що частота вторинних злоякісних новоутворень (шкірних, інвазивних та гематологічних) становила 8,2% у групі даратумумабу та 2,1% у контрольній групі.

Реакції, пов'язані з інфузією, будь-якого ступеня, що були пов'язані із застосуванням даратумумабу, були зареєстровані у 45,3% пацієнтів; у 98,2% випадків вони виникли під час першої інфузії. Переважно реакції, пов'язані з інфузією, були 1 або 2 ступеня; принаймні одне побічне явище 3 ступеня було зареєстроване у 21 пацієнта (8,6%), а побічних явищ 4 ступеня зареєстровано не було. Найпоширенішими серед них були диспное (10,7%), бронхоспазм (9,1%) та кашель (7,0%). Двоє пацієнтів припинили лікування через реакції, пов'язані з інфузією: бронхоспазм у 1 пацієнта та бронхоспазм, набряк гортані та висип у іншого пацієнта. Варто відмітити, що такі реакції були очікуваними і пацієнти групи даратумумабу отримували лікарські засоби до або після інфузії даратумумабу за потреби для лікування реакцій, пов'язаних з інфузією, що також передбачається інструкцією для медичного застосування заявленого лікарського засобу.

Таким чином, відповідно до даних дослідження CASTOR було встановлено, що застосування даратумумабу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном порівняно із подвійною комбінацією бортезомібу і дексаметазону у дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, при медіані спостереження 40 місяців (Mateos et al., 2020) призводить до значного збільшення медіани виживаності без прогресування (16,7 проти 7,1 місяця) зі зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 69% ($p < 0,0001$). Крім того, незважаючи на те, що значна частина пацієнтів контрольної групи отримувала монотерапію даратумумабом в якості наступної лінії лікування, результати оцінки загальної виживаності демонструють статистично значуще подовження медіани загальної виживаності при застосуванні заявленої інтервенції (49,6 проти 38,5 місяця) та зниження ризику смерті на 26% порівняно з подвійною комбінацією бортезомібу та дексаметазону ($p = 0,0075$). Профіль безпеки заявленої комбінації характеризується вищою частотою гематологічних побічних реакцій, інфекцій та серйозних небажаних подій. При цьому, припинення лікування через токсичність відбувалося рідко, а інфузійні реакції були переважно легкими та очікуваними. Водночас відзначено тенденцію до більшої частоти виникнення вторинних злоякісних новоутворень.

Для оцінки клінічної ефективності даратумумабу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном порівняно із потрійною комбінацією помалідоміду з бортезомібом та дексаметазоном заявником було проведено непряме порівняння через спільний компаратор за методом Бухера з використанням результатів двох рандомізованих досліджень (CASTOR та OPTIMISM). Варто зауважити, що даний метод не враховує фактори, що впливають на ефективність лікування (англ. *treatment confounders*), які можуть відрізнятися у дослідженнях, зокрема вік пацієнтів, стадія або тяжкість захворювання, попередній досвід лікування та інші, на відміну від методів, що передбачають можливість коригування базових характеристик пацієнтів (англ. *matching*).

adjusted indirect comparison, MAIC)^{24, 25}. Тому при непрямому порівнянні за методом Бухера для неупередженої оцінки отриманих результатів важливо дотримуватись основних припущень про однорідність, подібність досліджень та узгодженість доказів.

Пацієнти, що були включені у дослідження даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном (CASTOR) та дослідження помалідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном (OPTIMISMM) попередньо отримували здебільшого одну або дві лінії терапії (приблизно 76% та 80% відповідно), однак мали певні відмінності щодо рефрактерності до переднього лікування. Зокрема, щодо рефрактерності до леналідоміду, оскільки у дослідженні CASTOR частка таких пацієнтів становила 24%, а в дослідженні OPTIMISMM – 71%. Щодо рефрактерності до бортезомібу, то такі пацієнти були виключені у дослідженні CASTOR, в той час як у дослідженні OPTIMISMM включення таких пацієнтів допускалось: загалом 13% пацієнтів були рефрактерні до інгібіторів протеасом, а 9% були рефрактерні саме до бортезомібу.

Згідно з результатами проведеного заявником непрямого порівняння застосування даратумумабу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном та помалідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном пацієнтів із множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, може знизити ризик прогресування на 45% (HR 0,55, 95% CI 0,41–0,75) зі статистично значущою різницею та знижує ризик смерті на 21% (HR 0,79, 95% CI 0,58–1,06) без статистично значущої різниці.

Результати щодо профілю безпеки заявленої інтервенції порівняно із помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном наведено заявником описово за даними окремих досліджень, без визначення відносних показників.

При цьому варто відмітити, що заявником були використані результати, що були отримані при різних періодах спостереження досліджень CASTOR та OPTIMISMM: для оцінки PFS були використані результати при медіанах спостереження 40 місяців та 64,5 місяці відповідно, а для оцінки OS та профілю безпеки – при медіанах спостереження 72,6 місяці та 64,5 місяці відповідно.

Уповноваженим органом було проведено оцінку якості проведеного заявником непрямого порівняння за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) та встановлено прийнятну методологічну якість.

Таким чином, результати проведеного заявником непрямого порівняння свідчать про потенційну перевагу даратумумабу у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном над помалідомідом у відповідній комбінації щодо зниження ризику прогресування та тенденцію до зниження ризику смерті. Найбільш поширені побічні явища 3/4 ступеню (>1%) були подібними між заявленою інтервенцією та помалідомідом у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном, а частка пацієнтів із побічними явищами, які призвели до припинення лікування була вищою при застосуванні помалідоміду у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном. Однак оскільки результати щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки ґрунтуються на даних двох досліджень з різним періодом спостереження, а також враховуючи певні відмінності у характеристиках включених пацієнтів, уповноважений орган зазначає, що їх доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність.

Даратумумаб не включений до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)²⁶.

²⁴https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/91031pdf.pdf?sfvrsn=fa53447c_0

²⁵ <https://ebm.bmj.com/content/30/2/130>

²⁶ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України даратумумаб не включений до 17 випуску **Державного формуляра лікарських засобів**, затвердженого наказом МОЗ України від 13 червня 2025 № 971²⁷.

Заявником було зазначено, що за даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний **Стандарт медичної допомоги “Множинна мієлома та злоякісні плазмоклітинні новоутворення”**, затверджений наказом МОЗ України №1476 від 24.09.2025²⁸. Згідно з даним Стандартом медичної допомоги пацієнтам з рецидивом або рефрактерним перебігом множинної мієломи після 1-3 попередніх терапій здійснюють лікування за наступними схемами:

1) рефрактерний до бортезомібу:

- даратумумаб/леналідомід/дексаметазон;
- даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон;
- карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон;
- карфілзоміб/помалідомід/дексаметазон;

Після одного попереднього курсу терапії, включно з леналідомідом та інгібіторами протеасом: даратумумаб/помалідомід/дексаметазон.

2) рефрактерний до леналідоміду:

- даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон;
- даратумумаб/бортезоміб/дексаметазон;
- помалідомід/бортезоміб/дексаметазон;
- карфілзоміб/помалідомід/дексаметазон;

Після одного попереднього курсу терапії, включно з леналідомідом та інгібіторами протеасом: даратумумаб/помалідомід/дексаметазон.

Інші рекомендовані схеми включають:

- карфілзоміб (двічі на тиждень)/дексаметазон
- бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон,
- бортезоміб/леналідомід/дексаметазон,
- даратумумаб/циклофосфамід/бортезоміб/дексаметазон,
- леналідомід/циклофосфамід/дексаметазон,
- карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон,
- помалідомід/бортезоміб/дексаметазон,
- іксазоміб/леналідомід/дексаметазон,
- іксазоміб/циклофосфамід/дексаметазон,
- іксазоміб/помалідомід/дексаметазон.

Корисними схемами за певних обставин є: бортезоміб/дексаметазон, бортезоміб/ліпосомальний доксорубіцин/дексаметазон, леналідомід/дексаметазон, карфілзоміб/дексаметазон, даратумумаб, венетоклакс/дексаметазон ± даратумумаб чи інгібітор протеасом тільки для пацієнтів із t (11;14).

У досьє представлені наступні **міжнародні клінічні рекомендації, настанови** щодо ведення пацієнтів із множинною мієломою, в яких згадується даратумумаб.

1. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Множинна мієлома (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2024 - Multiple Myeloma). Під час верифікаційного аналізу уповноваженим органом знайдена оновлена версія Version 5.2026, 09.01.26²⁹, дані з якої представлені нижче.

Терапія раніше лікованої множинної мієломи (рецидивуюче/рефрактерне захворювання після 1-3 попередніх терапій).

²⁷<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

²⁸ <https://www.dec.gov.ua/mtd/mnozhyhna-miyeloma/>

²⁹ <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445>

У разі рефрактерності до бортезомібу переважними рекомендованими схемами є:

- карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- ізатуксимаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- карфілзоміб/помалідомід/дексаметазон.

Після одного попереднього курсу терапії, включно з леналідомідом та інгібіторами протеасом: даратумумаб/помалідомід/дексаметазон, даратумумаб/теклістамаб (категорія 1).

Після двох попередніх курсів терапії, включно з леналідомідом та інгібіторами протеасом: ізатуксимаб/помалідомід/дексаметазон (категорія 1), елотузумаб/помалідомід/дексаметазон.

У разі рефрактерності до леналідоміду переважними рекомендованими схемами є:

- даратумумаб/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- ізатуксимаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- помалідомід/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1);
- карфілзоміб/помалідомід/дексаметазон.

Після одного попереднього курсу терапії, включно з леналідомідом та інгібіторами протеасом: даратумумаб/помалідомід/дексаметазон, даратумумаб/теклістамаб (категорія 1).

Після двох попередніх курсів терапії, включно з леналідомідом та інгібіторами протеасом: ізатуксимаб/помалідомід/дексаметазон (категорія 1), елотузумаб/помалідомід/дексаметазон.

Після двох попередніх курсів терапії, включно з імуномодулюючими лікарськими засобами та інгібіторами протеасом, і в разі прогресування захворювання під час останнього курсу терапії або протягом 60 днів після його завершення: іксазоміб/помалідомід/дексаметазон.

2. Рекомендації Міжнародної робочої групи з мієломи щодо лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи, 2021 (Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group (IMWG), 2021)³⁰.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною множинною мієломою після 1 лінії попереднього лікування наступні.

Для пацієнтів, які не рефрактерні до леналідоміду рекомендовано: даратумумаб із леналідомідом та дексаметазоном (рівень за GRADE 1A); даратумумаб із бортезомібом та дексаметазоном (рівень за GRADE 1B); даратумумаб із карфілзомібом та дексаметазоном (рівень за GRADE 1B).

Для пацієнтів, які рефрактерні до леналідоміду рекомендовано: даратумумаб із карфілзомібом та дексаметазоном (рівень за GRADE 1A); даратумумаб із бортезомібом та дексаметазоном (рівень за GRADE 1B); даратумумаб із помалідомідом та дексаметазоном (рівень за GRADE 1C).

3. Рекомендації щодо діагностики, дослідження та початкового лікування мієломи Британського товариства гематології/Форуму з питань мієломи у Великій Британії (Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline, 2021)³¹.

³⁰<https://www.jons-online.com/special-issues-and-supplements/2022/2021-year-in-review-multiple-myeloma/4354-international-myeloma-working-group-recommendations-for-the-treatment-of-patients-with-rmm>

³¹<https://ukmyelomasociety.org.uk/wp-content/uploads/2022/03/Guidelines-on-the-diagnosis-investigation-and-initial-treatment-of-myeloma-a-British-Society-for-HaematologyUK-Myeloma-Forum-Guideline-March-21.pdf>

Лікування слід підбирати з урахуванням індивідуальних факторів пацієнта, щоб максимізувати глибину та тривалість відповіді, мінімізуючи токсичність, з метою подовження виживання, поліпшення якості життя, полегшення симптомів та запобігання подальшому ураженню органів (рівень рекомендації 1А).

Для пацієнтів, які досягли меншої відповіді ніж частков, можна розглянути альтернативний режим лікування з метою поглиблення відповіді (рівень рекомендації 2С).

Даратумумаб добре переноситься і покращує показники відповіді та виживаності. Його можна додавати до комбінованих режимів лікування відповідно до інструкції для медичного застосування (рівень рекомендації 2А).

4. Множинна мієлома: клінічна настанова Європейської гематологічної асоціації та Європейського товариства медичної онкології (ЕНА-ESMO) щодо діагностики, лікування та спостереження, 2021 рік (Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021)³².

Рекомендації щодо лікування рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи після однієї лінії попередньої терапії комбінацією бортезоміб/леналідомід/дексаметазон наступні.

У разі збереження чутливості до леналідоміду рекомендовано такі схеми:

- карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- елотузумаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- помалідомід/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- ізатуксимаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- іксазоміб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- селінексор/леналідомід/дексаметазон (категорія 1).

У разі рефрактерності до леналідоміду рекомендовано такі схеми:

- помалідомід/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- ізатуксимаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- селінексор/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1).

У разі збереження чутливості до бортезомібу рекомендовано такі схеми:

- карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- елотузумаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1);
- помалідомід/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- даратумумаб/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1);
- ізатуксимаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- селінексор/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1).

У разі рефрактерності до бортезомібу та леналідоміду рекомендовано такі схеми:

- даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1);
- ізатуксимаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1).

*Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано **Клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо лікування рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи, 2023. (Multiple Myeloma: Management of Relapsed/Refractory Disease: Alberta Health Services Cancer Guidelines)***

ТГСК рекомендується пацієнтам, які підходять для трансплантації і не проходили ТГСК в рамках початкової терапії.

³²[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext)

Анти-CD38 моноклональні антитіла у поєднанні з леналідомідом або бортезомібом (даратумумаб) або помалідомідом або карфілзомібом (ізатуксимаб) і дексаметазоном слід застосовувати при першому або наступних рецидивах у пацієнтів, які раніше не отримували даратумумаб або ізатуксимаб.

Комбінації з двома або трьома лікарськими засобами, що містять помалідомід і карфілзоміб, є варіантами для пацієнтів, рефрактерних до леналідоміду та інгібіторів протеасоми.

При наступних рецидивах відповідні схеми лікування будуть базуватися на попередніх терапіях та повинні включати анти-CD38 моноклональне антитіло, якщо воно раніше не застосовувалося і є придатним для застосування.

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном є рекомендованою схемою лікування пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною множинною мієломою після 1–3 попередніх ліній терапії, зокрема у разі рефрактерності до леналідоміду та за умови збереження чутливості до бортезомібу; при цьому відповідно до рекомендацій IMWG, 2021 року дана схема рекомендована як для леналідомід-чутливих, так і для леналідомід-рефрактерних пацієнтів після першої лінії терапії.

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

Ефективність витрат даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном в досьє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, порівняно із бортезомібом у комбінації з дексаметазоном та помалідомідом у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном. Вибір заявником методів фармакоеконічного аналізу “витрати-ефективність” та “витрати-користь” обґрунтовується визначенням за результатами проведеного клінічного аналізу впливом заявленого лікарського засобу на загальну виживаність та виживаність без прогресування, а також наявністю показників корисності в станах “Перед прогресуванням” та “Після прогресування” для пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

Модель фармакоеконічного аналізу є адаптованим варіантом глобальної економічної моделі, розробленої заявником, в основу якої покладено модель розділеної виживаності (англ. partitioned survival model). При моделюванні для даратумумабу у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном та бортезомібу в комбінації з дексаметазоном заявником були екстрапольовані параметричні криві загальної виживаності та виживаності без прогресування з використанням даних на рівні пацієнта (англ. patient-level data) з дослідження CASTOR на момент останнього оновлення даних (вересень 2022). А модель розділеної виживаності для помалідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном була зроблена з урахуванням HR для загальної виживаності та виживаності без прогресування для комбінації помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону порівняно з комбінацією бортезомібу та дексаметазону, взятого з дослідження OPTIMISM. Заявник зазначає, що можливість використати значення HR з дослідження OPTIMISM базується на основі методу Бухера³³ щодо непрямого порівняння.

Тривалість циклу в моделі становить 1 тиждень, а тривалість часового горизонту – 30 років, що відповідає позиттивному горизонту. У моделі показники витрат і ефективності

³³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-691. doi:10.1016/s0895-4356(97)00049-8

були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати. Також при моделюванні було враховано, маса тіла пацієнта - 77,69 кг, площа поверхні тіла – 1,86 м², а початковий середній вік пацієнта – 63 роки.

Побудована економічна модель враховує три взаємовиключні стани, в яких може перебувати пацієнт, а саме: стан “Перед прогресуванням”, стан “Після прогресування” і стан “Смерть”. Всі пацієнти в моделі починають зі стану “Перед прогресуванням”, який враховує пацієнтів зі стабільним захворюванням або без прогресування захворювання. Стан “Після прогресування” враховував живих пацієнтів, які мали прогресування захворювання або рецидив. Після переходу у стан “Смерть” пацієнти залишаються в даному стані до кінця часового горизонту.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі розділеної виживаності наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоеконічного аналізу даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном із застосуванням моделі розділеної виживаності за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном.</p> <p><i>Компаратори:</i> бортезоміб у комбінації з дексаметазоном; помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном.</p> <p>Модель розділеної виживаності було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 30 років. На основі даних Форми № 7 «Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення» Центру медичної статистики МОЗ України у 2022 році³⁴ був визначений початковий середній вік пацієнта та розподіл за статтю: початковий середній вік становить 63 років, а співвідношення чоловіків та жінок становить 45% та 55% відповідно.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: дослідження CASTOR (дані на рівні пацієнта з останнього оновлення даних (жовтень 2022)), дослідження OPTIMISMM (публікація <i>Richardson P. et al., 2025</i>³⁵).</p> <p>Дані щодо безпеки: дослідження CASTOR (публікація <i>Sonneveld P. et al., 2022</i>³⁶), дослідження OPTIMISMM (публікація <i>Richardson P. et al., 2025</i>).</p> <p>Дані щодо корисності: дослідження CASTOR, звіт NHR TA171³⁷, публікація <i>Lloyd A. et al., 2006</i>³⁸</p>

³⁴ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

³⁵ Richardson P, Beksac M, Oriol A, et al. Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. *Eur J Haematol.* 2025;114(5):822-831. doi:10.1111/ejh.14365

³⁶ Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1600-1609. doi:10.1200/JCO.21.02734

³⁷ Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014) <https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/13/07/01>

³⁸ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 95(6):683–690.

		<p>За результатами економічної оцінки у межах 30-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ████████ LYG для даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, ████████ LYG для бортезомібу в комбінації з дексаметазоном та ████████ LYG для помалідоміду в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном; • ████████ QALY для даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, ████████ QALY для бортезомібу в комбінації з дексаметазоном та ████████ QALY для помалідоміду в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном. <p>Даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном забезпечує додатково ████████ LYG та ████████ QALY порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном і ████████ LYG та ████████ QALY порівняно з помалідомідом в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном для дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати на курс терапії лікарськими засобами; • витрати на введення лікарських засобів; • витрати на супутні лікарські засоби; • витрати на медичні послуги та діагностичні процедури, які супроводжують моніторинг терапії; • витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; • витрати на подальше лікування. <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить ████████ грн за концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, 20 мл у флаконі, та ████████ грн за концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, по 5 мл у флаконі. Конфіденційна цінова пропозиція є на ████████ нижчою за задекларовану ціну в Національному каталозі цін, яка становить 66 531,39 грн за концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, 20 мл у флаконі (наказ МОЗ про декларування ціни на лікарський засіб від 01.07.2025 № 1041). Вартість помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону розрахована заявником на основі даних електронної системи публічних закупівель Prozorro. Ціна помалідоміду, капсули тверді по 4 мг (ТН ПОМАЛІДОМІД-ВІСТА) становить 144,97 грн за 1 капсулу³⁹; ціна бортезомібу, ліофілізату для розчину для ін'єкцій по 3,5 мг, 1 флакон з ліофілізатом (ТН МОЗЕТРОКС) становить 503,99 грн за 1 флакон⁴⁰; ціна дексаметазону, таблеток, 20 мг №10 (ТН ДЕКСАМЕТАЗОН КРКА) становить 695,58 грн за блістер.</p>

³⁹ <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2025-10-31-005051-a>

⁴⁰ <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2024-07-12-010014-a>

		<p>Заявником було враховано, що тривалість застосування бортезомібу та дексаметазону в комбінації даратумумабу, бортезомібу та дексаметазону і комбінації бортезомібу та дексаметазону не перевищувала 8 циклів (21 день).</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (даратумумаб в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном) на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння бортезоміб в комбінації дексаметазоном на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння помалідомід в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном; • ██████ грн порівняно з помалідомідом в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG, • ██████ грн/QALY. <p>Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) порівняно з помалідомідом в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG, • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником для оцінки невизначеності параметрів фармакоекономічного аналізу та визначення ступеня стійкості отриманих результатів було проведено однофакторний та ймовірнісний аналізи чутливості.</p> <p>Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 20%. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER/QALY для комбінації даратумумабу з бортезомібом та дексаметазоном коливається у межах від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY та був найбільш чутливий до зміни параметризації розподілу при моделюванні загальної виживаності для даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, параметризації розподілу при моделюванні загальної виживаності для бортезомібу в комбінації з дексаметазоном та ціни на даратумумаб. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER/QALY для комбінації даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном коливається у межах від ██████</p>

		<p>грн/QALY до ██████ грн/QALY та був найбільш чутливий до зміни параметризації розподілу при моделюванні загальної виживаності для даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, показника HR для загальної виживаності для комбінації помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону порівняно з комбінацією бортезомібу та дексаметазону та параметризації розподілу при моделюванні загальної виживаності для бортезомібу в комбінації з дексаметазоном. За результатами імовірнісного аналізу чутливості після 1000 ітерацій показник ICER становить ██████ грн/QALY порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном, та ██████ грн/QALY порівняно з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном.</p> <p><i>Варто зауважити, що як однофакторний аналіз чутливості, так і ймовірнісний аналіз чутливості, проведені заявником, свідчать, що даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном залишатиметься більш витратною і більш ефективною технологією при зміні ключових параметрів моделі, а витрати залишатимуться неефективними як при порівнянні з бортезомібом у комбінації дексаметазоном, так і з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном.</i></p> <p>Додатково заявником було проведено аналіз 2 сценаріїв, де порівнювався вплив обраного варіанту моделювання часу до припинення лікування на значення ICER/QALY: на основі медіани тривалості застосування лікарських засобів з досліджень CASTOR і OPTIMISM (██████ грн/QALY порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном, ██████ грн/QALY порівняно з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном), апроксимування на основі індивідуальних даних пацієнтів для даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном і бортезомібу в комбінації з дексаметазоном та на основі відношення ризиків часу до припинення лікування до виживаності без прогресування для помалідоміду в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном (██████ грн/QALY порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном, ██████ грн/QALY порівняно з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном).</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Враховуючи відсутність доступу до деяких інноваційних технологій лікування з перспективи держави як платника в Україні, а також можливі локальні особливості вибору наступних ліній лікування, заявником було зроблено припущення щодо розподілу подальшого лікування при прогресуванні захворювання, яке було засновано на основі даних досліджень CASTOR і OPTIMISM, а також на даних опитування клінічних експертів щодо поточної практики лікування хворих на множинну мієлому з урахуванням перспективи держави як платника. Припускається, що після прогресування захворювання частина пацієнтів на наступних

		<p>лініях терапії отримає комбіновану терапію, що складається з двох компонентів. Більшість пацієнтів отримають комбіновану терапію, зокрема із використанням циклофосфаміду, помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону, які відшкодовуються за рахунок держави.</p> <ul style="list-style-type: none">• Оскільки дані щодо тривалості лікування подальшими лініями терапії були обмежені, заявник припускає, що всі схеми подальшого лікування рецидивуючої та/або рефрактерної множинної мієломи мають однакову тривалість. При цьому медіана загальної виживаності для пацієнтів, що отримують лікування на третій та наступних лініях використовується як наближений варіант медіани тривалості подальшого лікування. На основі цього прийнято, що в моделі постійна частота припинення подальшого лікування.• При прогресуванні захворювання розподіл подальших схем терапії буде схожим між інтервенцією та компаратором.• При моделюванні витрати та показники зниження корисності при виникненні побічних реакцій враховуються одноразово в першому циклі моделі. <p>Заявник також зазначає, що обмеженням фармакоеконімічного аналізу при порівнянні з комбінацією помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону є відсутність прямого порівняння ефективності даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном і помалідоміду в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, а використане непряме порівняння було обмеженим внаслідок відмінностей в базових характеристиках пацієнтів у клінічних дослідженнях.</p>
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, забезпечує додаткові [REDACTED] LYG та [REDACTED] QALY порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном і [REDACTED] LYG та [REDACTED] QALY порівняно з помалідомідом в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном. Сукупні витрати на застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном ([REDACTED] грн) є на [REDACTED] грн більшими за сукупні витрати на бортезоміб в комбінації з дексаметазоном ([REDACTED] грн) та на [REDACTED] грн більшими порівняно з сукупними витратами на помалідомід в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном ([REDACTED] грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, порівняно з бортезомібом в комбінації з дексаметазоном становить [REDACTED] грн на рік доданого життя і [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість, та порівняно з помалідомідом в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном становить [REDACTED] грн на рік доданого життя та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно як з бортезомібом в комбінації з дексаметазоном, так і з помалідомідом в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для

розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

Стосовно порівняння із бортезомібом в комбінації з дексаметазоном:

У фармакоекономічному аналізі при моделюванні заявником було визначено час до припинення лікування на основі співвідношення ризиків часу припинення лікування і виживаності без прогресування. В сценарному аналізі чутливості заявником додатково представлено альтернативні підходи: використання медіани тривалості застосування з досліджень CASTOR і OPTIMISM, а також апроксимування на основі індивідуальних даних пацієнтів та на основі відношення ризиків часу до припинення лікування до виживаності без прогресування. Однак ще одним можливим підходом є моделювання часу до припинення лікування відповідно до протоколу досліджень. За такого підходу значення інкрементального показника ефективності витрат становить ██████████ грн/QALY порівняно з комбінацією бортезомібу та дексаметазону, а витрати залишаються неефективними. Варто зауважити, що такий підхід є модельним, що відображає песимістичний сценарій з точки зору ефективності витрат, оскільки не враховує припинення лікування через побічні реакції або інші причини, крім прогресування захворювання, що може призвести до переоцінки тривалості лікування, витрат на лікування та, відповідно, збільшення значення показника ефективності витрат. Таким чином, верхня можлива межа ICER/QALY порівняно з комбінацією бортезомібу та дексаметазону за результатами сценарного аналізу чутливості буде більшою ніж представлено заявником, проте не змінить висновків за результатами проведеного аналізу.

Стосовно порівняння із комбінацією помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону:

Для проведення фармакоекономічного аналізу порівняння комбінації даратумумабу, бортезомібу та дексаметазону і комбінації помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону заявником було використано клінічні дані непрямого порівняння, самостійно проведеного заявником на основі методу Бухера, який ґрунтується на припущенні про співставність ефектів однакового лікування в різних дослідженнях. Проте, як було зазначено в підпункті 2 пункту 3, базові характеристики цільової популяції в дослідженнях відрізнялись, а періоди спостереження були різними, тому отримані результати непрямого порівняння є невизначеними. Враховуючи вищезазначене та значний вплив показника HR для загальної виживаності для комбінації помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону порівняно з комбінацією бортезомібу та дексаметазону в аналізі чутливості, значення інкрементального показника ефективності може відрізнятись. Тому уповноважений орган зазначає, що результати аналізу ефективності витрат комбінації даратумумабу, бортезомібу та дексаметазону порівняно з комбінацією помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність, однак навіть з урахуванням цієї невизначеності витрати на даратумумаб залишаться неефективними.

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного дослідження уповноваженим органом було встановлено, що наведений вище фактор може мати вплив на результат аналізу ефективності витрат при порівнянні комбінації даратумумабу, бортезомібу та дексаметазону з комбінацією помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону. Зокрема, використання даних непрямого порівняння створює невизначеність щодо отриманих результатів порівняння комбінації даратумумабу, бортезомібу та дексаметазону і комбінації помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону, проте витрати на даратумумаб залишаться неефективними.

Оскільки в підпункті 2 пункту 3 було зазначено, що при проведенні даної оцінки медичних технологій комбінація бортезомібу та дексаметазону є більш релевантним компаратором, дані порівняльної клінічної ефективності для порівняння з комбінацією бортезомібу та дексаметазону ґрунтуються на даних прямого рандомізованого клінічного дослідження, та, відповідно, результати аналізу ефективності витрат порівняння заявленої медичної технології з комбінацією бортезомібу та дексаметазону також є більш надійними, то саме для основного сценарію порівняння з комбінацією бортезомібу та дексаметазону була розрахована ціна даратумумабу, необхідна для досягнення порогу ефективності витрат.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном можливе, якщо ціна на лікарський засіб даратумумаб буде знижена не менше ніж на [REDACTED] від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, 20 мл у флаконі та [REDACTED] грн за концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, 5 мл у флаконі (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на [REDACTED] від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, 20 мл у флаконі та [REDACTED] грн за концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, 5 мл у флаконі (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із застосуванням бортезомібу в комбінації з дексаметазоном та помалідоміду у комбінації з дексаметазоном на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

Заявником побудовано сценарій повного переходу цільової когорти пацієнтів до застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. За розрахунками заявника щорічно кількість дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії та вперше потребуватимуть застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, може становити 502 особи в перший рік прогнозування, 305 осіб – в другий, 323 особи – в третій, 326 осіб – в четвертий та 326 осіб – в п'ятий.

Аналіз впливу на бюджет був проведений заявником з урахуванням змодельованих недисконтованих витрат, тому на етапі визначення розміру цільової популяції заявник не виключав з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку, оскільки у змодельованих витратах вже враховано показник смертності. Проведений заявником аналіз впливу на бюджет враховує всі прямі медичні витрати, пов'язані із застосуванням порівнюваних технологій.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із застосуванням бортезомібу в комбінації з дексаметазоном наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із застосуванням бортезомібу в комбінації з дексаметазоном за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5

Даратумумаб у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, 18.06.2026

Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які вперше потребуватимуть лікування заявленою медичною технологією	502	305	323	326	326
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які використовують комбінацію бортезомібу та дексаметазону	502	305	323	326	326
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном	0	0	0	0	0
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати комбінацію бортезомібу та дексаметазону	0	0	0	0	0
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які вперше потребуватимуть застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном	502	305	323	326	326
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Загальні витрати (діючий сценарій), грн	████████	████████	████████	████████	████████
Загальні витрати (новий сценарій), грн	████████	████████	████████	████████	████████
- в т.ч. витрати на комбінацію, грн	████████	████████	████████	████████	████████
- в т.ч. витрати на даратумумаб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет даратумумабу, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету, представлені заявником, за сценарієм повного переходу з комбінації бортезомібу та дексаметазону на даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном встановлено, що додатковий вплив на бюджет коливається у межах від ██████ грн до ██████ грн, залежно від року аналізу.

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, показано, що при сценарії повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном вплив на бюджет даратумумабу протягом п'яти років буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████ рази залежно від року прогнозування.

Також заявником був представлений змодельований сценарій аналізу впливу на бюджет застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із застосуванням помалідоміду в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із застосуванням помалідоміду в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які вперше потребуватимуть лікування заявленою медичною технологією	502	305	323	326	326
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які використовують помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном	502	305	323	326	326
Діючий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном	0	0	0	0	0
Новий сценарій - кількість пацієнтів, які будуть використовувати помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном	0	0	0	0	0
Новий сценарій -	502	305	323	326	326

кількість пацієнтів, які вперше потребуватимуть застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Загальні витрати (діючий сценарій), грн	████████	████████	████████	████████	████████
Загальні витрати (новий сценарій), грн	████████	████████	████████	████████	████████
- в т.ч. витрати на комбінацію, грн	████████	████████	████████	████████	████████
- в т.ч. витрати на даратумумаб, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет даратумумабу, грн	████████	████████	████████	████████	████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету, представлені заявником, за сценарієм повного переходу з помалідоміду в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном на даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном встановлено, що додатковий вплив на бюджет коливається у межах від ██████████ грн до ██████████ грн, залежно від року аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє представлено для орієнтовної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може відрізнитись і, відповідно, додатковий вплив на бюджет даратумумабу теж може відрізнитись.

2. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, використання даних непрямого порівняння для оцінки порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології з комбінацією помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону та, відповідно, використання цих даних для проведення аналізу ефективності витрат, а також аналізу впливу на бюджет впливає на достовірність результатів проведених розрахунків. Таким чином, результати аналізу впливу на бюджет застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із застосуванням помалідоміду в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном також доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном призводить до додаткових витрат у діапазоні від ██████████ грн до ██████████ грн порівняно із застосуванням комбінації бортезомібу та дексаметазону та у діапазоні від ██████████ грн до ██████████ грн порівняно із застосуванням помалідоміду в комбінації з бортезомібом та

дексаметазоном при повному переході на даратумумаб у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, залежно від року аналізу.

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, показано, що при сценарії повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування даратумумабом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном вплив на бюджет даратумумаб протягом п'яти років буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

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

У досє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу даратумумаб у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, заявником компаратором було визначено помалідомід у складі комбінованої терапії із бортезомібом та дексаметазоном, та додатково проведено аналіз порівняно із комбінацією бортезомібу з дексаметазоном. Враховуючи невеликий об'єм закупівлі помалідоміду, обмеження Методичних рекомендацій та особливості ведення пацієнтів із множинною мієломою, більш релевантним компаратором у даному випадку є комбінація бортезомібу з дексаметазоном.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу даратумумабу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном та подвійної комбінації бортезомібу з дексаметазоном представлена за даними рандомізованого контрольованого дослідження CASTOR (NCT02136134), що станом на дату підготовки висновку є єдиним дослідженням, що відповідає клінічному питанню відповідно до схеми PICO. Згідно з реєстром ClinicalTrials.gov дане дослідження є завершеним.

За результатами дослідження CASTOR було підтверджено наявність клінічних переваг заявленого лікарського засобу даратумумаб у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном порівняно із комбінацією бортезомібу з дексаметазоном у пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії. Зокрема було встановлено, що при медіані спостереження 40 місяців застосування заявленої комбінації призводить до статистично значущого збільшення медіани виживаності без прогресування порівняно із подвійною комбінацією бортезомібу та дексаметазону (16,7 проти 7,1 місяця) зі зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 69% ($p < 0,0001$). Результати оцінки загальної виживаності при медіані спостереження 72,6 місяці демонструють статистично значуще подовження медіани OS при застосуванні заявленої інтервенції (49,6 проти 38,5 місяця) та зниження ризику смерті на 26% порівняно з подвійною комбінацією бортезомібу та дексаметазону ($p = 0,0075$). Варто зазначити, перевага заявленої інтервенції щодо загальної виживаності продемонстрована попри те, що значна частина пацієнтів контрольної групи отримувала монотерапію даратумумабом в якості наступної лінії лікування. Щодо профілю безпеки, то застосування комбінації даратумумабу з бортезомібом і дексаметазоном характеризувався вищою частотою окремих гематологічних побічних реакцій 3/4 ступеня, зокрема тромбоцитопенії, нейтропенії та лімфопенії, а також інфекцій, порівняно з подвійною комбінацією бортезомібу і дексаметазону. Частка випадків припинення лікування через побічні події була низькою та подібною між групами. Частота виникнення вторинних злоякісних новоутворень була зіставною між групами, а реакції, пов'язані з інфузією даратумумабу, спостерігалися переважно під час першої інфузії, були здебільшого легкого або помірного ступеня та відповідали очікуваному профілю безпеки лікарського засобу.

Таким чином, заявником було коректно визначено наявність клінічних переваг

застосування лікарського засобу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном порівняно з подвійною комбінацією бортезомібу з дексаметазоном.

Для оцінки клінічної ефективності даратумумабу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном порівняно із потрійною комбінацією помалідоміду з бортезомібом та дексаметазоном заявником було проведено непряме порівняння через спільний компаратор за методом Бухера з використанням результатів двох рандомізованих досліджень (CASTOR та OPTIMISMM). Згідно з його результатами застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном у пацієнтів із множинною мієломою, які отримали щонайменше одну попередню лінію терапії, може бути пов'язане з нижчим ризиком прогресування та смерті порівняно з помалідомідом у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном. Результати щодо профілю безпеки заявленої інтервенції порівняно із помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном наведено заявником описово за даними окремих досліджень, без визначення відносних показників. Водночас наведені результати щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність, враховуючи різну тривалість спостереження у дослідженнях та певні відмінності в характеристиках включених пацієнтів.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно із бортезомібом в комбінації дексаметазоном, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить ██████ грн на рік доданого життя і ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість, що перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, розрахована заявником, є орієнтовною, оскільки частки пацієнтів, у яких захворювання прогресує після першої та наступних ліній, та частка пацієнтів, які приймають леналідомід-вмісні схеми, може відрізнятись в реальній клінічній практиці в Україні.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном є більш витратним порівняно із комбінацією бортезомібу та дексаметазону, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при повному переході на застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном коливається у межах від ██████ грн до ██████ грн, залежно від року аналізу. При сценарії повного переходу пацієнтів на застосування даратумумабом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном вплив на бюджет даратумумаб протягом п'яти років буде великим (більше 100 млн грн) відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████ рази залежно від року прогнозування.

Використання даних непрямого порівняння для оцінки порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології з комбінацією помалідоміду, бортезомібу та дексаметазону та, відповідно, використання цих даних для проведення аналізу ефективності витрат, а також аналізу впливу на бюджет впливає на достовірність результатів проведених заявником розрахунків. Таким чином, результати аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із застосуванням помалідоміду в комбінації з

бортезомібом та дексаметазоном доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність.

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 щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.1 та 2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу даратумумаб, концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, по 5 мл або 20 мл у флаконі, щодо можливості включення до Національного переліку основних лікарських засобів, Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216, за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних та онкогематологічних хворих» в т.ч. через застосування процедури договорів керованого доступу, а також до відповідних переліків для здійснення закупівлі лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласної та Київської міської державної адміністрації для проведення заходів регіональних цільових програм.

За результатами рандомізованого контрольованого дослідження CASTOR було встановлено, що застосування даратумумабу у складі комбінованої терапії з бортезомібом і дексаметазоном порівняно із подвійною комбінацією бортезомібу і дексаметазону у дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, при медіані спостереження 40 місяців (Mateos et al., 2020) призводить до значного збільшення медіани виживаності без прогресування (16,7 проти 7,1 місяця) зі зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 69% (HR, 0,31, 95% CI 0,25-0,40; $p < 0,0001$) зі статистично значущою різницею. Крім того, згідно з фінальними результатами OS при медіані спостереження 72,6 місяці (Sonneveld et al., 2023), медіана OS була довшою в групі даратумумабу та становила 49,6 місяців порівняно з 38,5 місяців (95% CI 31,2–46,2) у контрольній групі, а ризик смерті був нижчим на 26% (HR 0,74, 95% CI, 0,59-0,92; $p = 0,0075$) зі статистично значущою різницею, незважаючи на те, що значна частина пацієнтів контрольної групи отримувала монотерапію даратумумабом в якості наступної лінії лікування. Застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном супроводжувалось вищою частотою гематологічних побічних реакцій 3/4 ступеня, зокрема тромбоцитопенії (46,1% проти 32,9%), нейтропенії (13,6% проти 4,6%) та лімфопенії (10,3% проти 2,5%), а також інфекцій 3/4 ступеня (29,6% проти 19,0%) порівняно з подвійною комбінацією бортезомібу та дексаметазону. Частота серйозних побічних подій також була вищою у групі даратумумабу (55,1% проти 34,2%), тоді як припинення лікування через побічні явища спостерігалось рідко та було подібним між групами (10,7% проти 9,3%). При тривалому спостереженні у групі даратумумабу також відзначалась вища частота вторинних злоякісних новоутворень (8,2% проти 2,1%).

Щодо порівняння заявленої комбінації порівняно із потрібною комбінацією помалідоміду з бортезомібом та дексаметазоном, то результати проведеного заявником

непрямого порівняння за методом Бухера на основі досліджень CASTOR та OPTIMISMM демонструють можливу перевагу даратумумабу у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном над помалідомідом у відповідній комбінації у пацієнтів із множинною мієломою після щонайменше однієї лінії терапії щодо прогресування захворювання та виживаності. Профіль безпеки між схемами був загалом подібним, однак припинення лікування через побічні явища частіше спостерігалось при застосуванні помалідоміду. Водночас результати доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність через методологічні обмеження непрямого порівняння, відмінності у характеристиках пацієнтів (зокрема щодо рефрактерності до леналідоміду та бортезомібу) та різні періоди спостереження у дослідженнях.

За розрахунками заявника застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном забезпечує додаткові ████████ LYG та ████████ QALY порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном. Сукупні витрати на застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном є на ████████ грн більшими за сукупні витрати на бортезоміб в комбінації з дексаметазоном. Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії, порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном становить ████████ грн на рік доданого життя і ████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосуванні даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно з бортезомібом в комбінації дексаметазоном є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном є більш витратним порівняно із комбінацією бортезомібу та дексаметазону, при повному переході з комбінації бортезомібу та дексаметазону на застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном додатковий вплив на бюджет коливається у межах від 1 ████████ грн до ████████ грн, залежно від року аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні при сценарії повного переходу пацієнтів на застосування даратумумабом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном вплив на бюджет протягом п'яти років буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ████████ рази залежно від року прогнозування.

З огляду на те, що при проведенні аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном було використано дані непрямого порівняння, що має методологічні обмеження, а також те, що базові характеристики цільової популяції та періоди спостереження в дослідженнях відрізнялись, отримані результати аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет при порівнянні заявленої медичної технології з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність, однак навіть з урахуванням цієї невизначеності витрати на даратумумаб залишаться неефективними.

Отже, за результатами державної оцінки медичних технологій щодо можливості включення лікарського засобу даратумумаб до Національного переліку основних лікарських засобів, переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, в т.ч. через застосування процедури договорів керованого доступу, а також до відповідних переліків для здійснення закупівлі лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласної та Київської міської державної адміністрації для проведення заходів

регіональних цільових програм для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії встановлено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

За результатами дослідження CASTOR встановлено, що застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном у пацієнтів із множинною мієломою після щонайменше однієї лінії терапії достовірно покращує виживаність без прогресування та загальну виживаність порівняно з комбінацією бортезомібу і дексаметазону, зі значним зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 69% ($p < 0,0001$) та ризику смерті на 26% ($p = 0,0075$).

Проведене заявником непряме порівняння за методом Бухера на основі досліджень CASTOR та OPTIMISM демонструє можливу перевагу даратумумабу у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном над помалідомідом у відповідній комбінації у пацієнтів із множинною мієломою після щонайменше однієї лінії терапії за оцінкою виживаності без прогресування та загальної виживаності, однак дані результати доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність через методологічні обмеження непрямого порівняння та відмінності між дослідженнями, зокрема різні періоди спостереження.

Безпека застосування лікарського засобу

Профіль безпеки заявленої комбінації порівняно із комбінацією бортезомібу та дексаметазону характеризується вищою частотою гематологічних побічних реакцій, інфекцій та серйозних небажаних подій. При цьому, припинення лікування через токсичність відбувалося рідко, а інфузійні реакції були переважно легкими та очікуваними. Водночас відзначено тенденцію до більшої частоти виникнення вторинних злоякісних новоутворень. При порівнянні заявленої комбінації та помалідоміду у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном профіль безпеки обох схем терапії був загалом зіставним, проте частота припинення лікування через побічні явища була вищою при застосуванні комбінації з помалідомідом, однак ці результати мають обмежену достовірність.

Результати ефективності витрат на лікарський засіб відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат

Результати аналізу ефективності витрат при застосуванні даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном порівняно із комбінацією бортезомібу та дексаметазону, свідчать, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER (██████████ грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Результати аналізу ефективності витрат при порівнянні заявленої медичної технології з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність з огляду на використання вхідних даних порівняльної клінічної ефективності, що ґрунтуються на даних непрямого порівняння.

Результати аналізу впливу на показники бюджету, витрати на заявлений лікарський засіб та порівняння із рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході з комбінації бортезомібу та дексаметазону на застосування даратумумабу в комбінації з бортезомібом та дексаметазоном додатковий вплив на бюджет коливається у межах від ██████████ грн до ██████████ грн, залежно від року аналізу. Вплив на бюджет щодо витрат на даратумумаб при повному переході на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████████ рази залежно від року прогнозування.

Результати аналізу впливу на бюджет при порівнянні заявленої медичної технології з помалідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном доцільно розглядати як такі, що мають обмежену достовірність з огляду на використання витрат із моделі Маркова, що

були розраховані із використанням вхідних даних порівняльної клінічної ефективності, що ґрунтуються на даних непрямого порівняння.

Якість доказових даних

Прийнятна методологічна якість обох представлених порівнянь (рандомізованого контрольованого дослідження CASTOR та непрямого порівняння, що було проведено заявником).

Організаційні критерії

Відповідно до наказу МОЗ України від 15.01.2026 № 60 "Про затвердження Довідника рідкісних (орфанних) захворювань" множинна мієлома належить до орфанних захворювань із кодом «OrphaCode» 29073. А згідно з наказом МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки" пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних та орфанних захворювань.

Заявлений лікарський засіб не потребує особливих умов його введення в клінічну практику, водночас варто враховувати що відповідно до заявленого показання даратумумаб застосовується у складі комбінованої терапії у зв'язку з чим має бути забезпечений одночасний доступ до бортезомібу та дексаметазону.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеність, захворюваність та смертність в Україні

Середнє значення щодо захворюваності на множинну мієлому серед дорослого населення за даними Національного канцер-реєстру України в період з 2017 по 2021 рр., що становить 2,36 на 100 тисяч осіб. Орієнтовна потреба в лікарському засобі даратумумаб відповідно до інформації з досьє становитиме 502 пацієнти у першому році аналізу, 305 – у другому, 323 – у третьому, 326 – у четвертому та 326 – у п'ятому.

Таким чином, враховуючи наявність клінічної переваги застосування даратумумабу у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, зокрема значного покращення виживаності без прогресування та подовження загальної виживаності у дорослих пацієнтів із множинною мієломою після щонайменше однієї лінії терапії порівняно із комбінацією бортезомібу та дексаметазону, прийнятний профіль безпеки з огляду на характер та тяжкість захворювання, неефективність витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні, додаткові витрати та великий вплив на бюджет заявленої медичної технології, а також те, що заявником було надано до розгляду конфіденційну цінову пропозицію, включення до переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я лікарського засобу даратумумаб, концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, по 5 мл або 20 мл у флаконі, для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії рекомендовано за умови застосування процедури договорів керованого доступу.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

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.