



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 за скороченою
процедурою (диметилфумарат)

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 09.09.2021.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 09.09.2021 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ДИМЕТИЛФУМАРАТ-ВІСТА, капсули з модифікованим вивільненням 120 мг, 240 мг

Виробник - Сінтон Чилі Лтда. (Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії), Чилі; Сінтон Хіспанія, С.Л. (Первинна та вторинна упаковка, контроль серії), Іспанія; Квінта-Аналітіка с.р.о. (Контроль серії), Чеська Республіка; ІТЕСТ плюс, с.р.о. (Контроль серії), Чеська Республіка; Лабор Л+С АГ (Контроль серії), Німеччина;

Заявник - Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія; ТОВ "Фармацевтична компанія Віста", Україна.

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ДИМЕТИЛФУМАРАТ-ВІСТА.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Диметилфумарат /Dimethyl fumarate.

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

1 капсула з модифікованим вивільненням містить 120 мг або 240 мг диметилфумарату;
допоміжні речовини:

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

Ядро міні-таблетки: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

Покриття, органічний шар: водна суспензія з ізопропіловим спиртом, яка складається з метакрилатного сополімеру (тип А), ізопропілового спирту, натрію лаурилсульфату, триетилцитрату;

Покриття, водний шар: водна суспензія, яка складається з метакрилатного сополімеру (тип А), твіну 80, натрію лаурилсульфату, тальку, симетикону, триетилцитрату, кремнію діоксиду.

Склад твердої желатинової капсули, що містить 25 міні-таблеток: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), діамантовий синій FCF (Е 133).

Склад чорнил: шелак, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь (Е 1520), амонію гідроксид (Е 527).

5) форма випуску:

Капсули з модифікованим вивільненням по 120 мг, по 10 капсул у блістері; по 2 блістери в картонній пачці.

Капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг, по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів в картонній пачці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Відповідно до інструкції для медичного застосування призначений для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом.

Початкова доза лікарського засобу становить 120 мг 2 рази на добу. Через 7 днів дозу слід збільшити до рекомендованої підтримувальної дози 240 мг 2 рази на добу.

Тимчасове зниження дози до 120 мг 2 рази на добу може зменшити ймовірність виникнення припливів і побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту. Протягом 1 місяця слід відновити рекомендовану підтримуючу дозу 240 мг 2 рази на добу.

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

ДИМЕТИЛФУМАРАТ-ВІСТА, реєстраційне посвідчення: № UA/18285/01/01, термін дії РП з 25.08.2020 по 25.08.2025².

ДИМЕТИЛФУМАРАТ-ВІСТА, реєстраційне посвідчення: № UA/18285/01/02, термін дії РП з 25.08.2020 по 25.08.2025³.

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

Антинеопластичні та імуномодулюючі агенти. Код АТХ L04AX07.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. Показання до медичного застосування із звернення МОЗ: (лист від 06.08.2021 № 25-01/23493/2-21): лікування пацієнтів з розсіяним склерозом для розгляду доцільності включення лікарського засобу диметилфумарат до номенклатури закупівель за напрямом - Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз (РС).

В уточненому листі - відповіді від МОЗ (лист від 13.08.2021 №25-04/24128/2-21) показання для застосування - у пацієнтів з рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом (RRPS).

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

Лікарський засіб диметилфумарат показаний для лікування дорослих пацієнтів із RRPS.

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

² <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=CЕA1A568A2846B59C22585D0002D197B>

³ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=85E04A305A1CDB9BC22586940051AA26>

В зверненні МОЗ зазначено, що підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є виявлення ЛЗ, який є більш ефективним, безпечним, економічно доцільним порівняно з ЛЗ, включеним до відповідних переліків, списків, реєстрів з однаковими показаннями до застосування. Пропозиції надійшли на адресу МОЗ під час громадського обговорення номенклатури централізованих закупівель.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я (IHME) при Вашингтонському університеті у 2019⁴ році за показником втрачених років життя, у зв'язку з непрацездатністю або передчасною смертю (DALY) в Україні РС у 2019 році спричинив втрату 22 893 DALY. Захворюваність на РС у 2019 році становила 637 осіб (210 місце серед усіх захворювань), поширеність - 17 027 осіб (190 місце), смертність - 468 осіб (90 місце).

За даними у відкритому доступі Центру медичної статистики МОЗ України доступна лише інформація щодо показників до форми 12 “Структура і рівень поширеності за класами хвороб та окремими захворюваннями серед населення України при зверненні в лікувально-профілактичні заклади (міське та сільське населення)” 2017 рік, згідно якої поширеність РС в абсолютних даних 20 934; показник на 100 000 всього населення 49,4. Інформація за інші роки щодо захворюваності, поширеності та смертності від РС не знайдена.

В додатку до звернення МОЗ зазначено, що за даними офіційної статистики МОЗ України зареєстровано до 20 000 хворих, які страждають на РС, серед яких РРРС складає близько 70% (14 000 хворих).

Фактична кількість пацієнтів з РС (без уточнення щодо підтипів) складає 5803, що надано в уточнюючому листі від МОЗ на основі минулорічної заявки для централізованої закупівлі лікарських засобів для лікування розсіяного склерозу (додаток до листа від 13.08.2021 №25-04/24128/2-21).

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

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки диметилфумарату для лікування дорослих пацієнтів з РРРС проведено пошук третинних та вторинних джерел інформації щодо доказових даних у реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку було знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

1. **Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України:** за даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁵ уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при РС - відсутній.

2. **За даними офіційного сайту МОЗ України наявна “Настанова 00801. Розсіяний склероз (РС)”** медично-наукового товариства **Duodecim Medical Publications Ltd⁶** (дата останнього оновлення: 2016-03-01).

Найкращих результатів досягають при поєднанні медикаментозної терапії, реабілітації та модифікації способу життя пацієнта.

Для лікування загострень, здатних викликати функціональні порушення, що обмежують рухливість пацієнта, його активність чи зір (неврит зорового нерва), використовують внутрішньовенні ін'єкції метилпреднізолону [доказ 00599|B]. В деяких випадках метилпреднізолон можна призначати перорально [доказ 06473|C].

⁴ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

⁵ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁶ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3582>

Імуномодулююча терапія першої лінії - інтерферон бета, глатирамеру ацетат, терифлуномід [доказ 07154|B] та диметилфумарат [доказ 07383|A].

• Якщо рецидив розвивається під час лікування інтерфероном бета та/або глатирамеру ацетатом, можна також використовувати внутрішньовенно наталізумаб [доказ 06910 |A] або алемтузумаб чи фінголімод в капсулах перорально. При особливо швидкому прогресуванні захворювання наталізумаб чи алемтузумаб можна застосовувати як лікарські засоби першої лінії.

• В особливих випадках можна проводити цитотоксичну хіміотерапію (мітоксантроном [доказ 05107 |C], азатіоприном [доказ 05790 |B]).

3. **Європейський комітет з лікування та досліджень розсіяного склерозу (ECTRIMS) – «Керівництво щодо фармакологічного лікування людей з розсіяним склерозом» (ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, Montalban X. et al. 2018)**⁷

Рекомендація 4. Для активного РППС вибір між широким спектром від помірно ефективних до високоефективних доступних лікарських засобів (інтерферон бета-1b, інтерферон бета-1a, пегінтерферон бета-1a, глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, кладрибін, фінголімод, даклізумаб, наталізумаб, окрелізумаб і алемтузумаб), буде залежати від наступних факторів, що обговорюються з пацієнтом:

- стан пацієнта і супутні захворювання;
- тяжкість захворювання/активність;
- профіль безпеки лікарського засобу;
- доступність лікарського засобу (консенсусна заява).

4. **Асоціація британських неврологів: перегляд керівництва щодо призначення хворобо-модифікуючої терапії при розсіяному склерозі (Association of British Neurologists: revised guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, 2015)**⁸ - ліцензовані в даний час лікарські засоби для хворобо-модифікуючої терапії діляться на дві категорії:

▶ лікарські засоби середньої ефективності («Категорія 1»):

- β-інтерферони (включаючи «пегільований» β-інтерферон);
- глатирамеру ацетат;
- терифлуномід;
- диметилфумарат;
- фінголімод.

▶ лікарські засоби високої ефективності («Категорія 2»):

- алемтузумаб;
- наталізумаб.

5. **Керівні принципи Американської академії неврології (American Academy of Neurology, AAN) Підсумок практичних рекомендацій: Хворобо-модифікуюча терапія розсіяного склерозу у дорослих (Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis, 2018)**⁹

Заява 6a. Клініцисти повинні консультувати пацієнтів з РС, які бажають розглянути можливість застосування наталізумабу, фінголімоду, ритуксимабу, окрелізумабу і диметилфумарату щодо ризику прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, пов'язаного з цими лікарськими засобами (рівень доказів B).

Заява 7б. Якщо у пацієнта з РС розвивається злоякісне новоутворення під час прийому хворобо-модифікуючої терапії, клініцисти повинні негайно обговорити перехід на альтернативну хворобо-модифікуючу терапію, особливо для людей з РС, які приймають азатіоприн, метотрексат, мікофенолат, циклофосфамід, фінголімод, терифлуномід, алемтузумаб або диметилфумарат (рівень доказів B).

⁷ <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517751049>

⁸ <https://pn.bmj.com/content/practneurol/early/2015/06/20/practneurol-2015-001139.full.pdf>

⁹ <https://n.neurology.org/content/neurology/90/17/777.full.pdf>

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки диметилфумарату у дорослих пацієнтів з РРРС проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку застосування диметилфумарату у порівнянні з іншими лікарськими засобами хворобо-модифікуючої терапії дорослих пацієнтів з РРРС.

Досліджуваний лікарський засіб (ЛЗ): диметилфумарат (L04AX07).

ЛЗ порівняння: інтерферон бета-1b (L03AB08), інтерферон бета-1a (L03AB07), глатирамеру ацетату (L03AX13), мітоксантрон (L01DB07), фінголімод (L04AA27). У зверненні МОЗ також була зазначена необхідність порівняння диметилфумарату з метилпреднізолоном (H02AB04), але метилпреднізолон уповноваженим органом не розглядався як ЛЗ порівняння, тому що показаний при загостренні розсіяного склерозу.

Досліджувана популяція: дорослі пацієнти (від 18 років) з РРРС.

Основні досліджувані результати: кількість рецидивів, інвалідизація, профіль безпеки.

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

Критерії включення: систематичні огляди та мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивчення застосування диметилфумарату у порівнянні з інтерфероном бета-1b, інтерфероном бета-1a, глатирамеру ацетатом, мітоксантроном, фінголімодом у дорослих пацієнтів з РРРС.

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

Ключові слова пошуку: dimethyl fumarate, adults, relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS, multiple sclerosis. Під час пошуку інформації використано оператори «Boolean» (AND, OR, NOT).

Узагальнення отриманих даних:

У результаті проведеного пошуку знайдено систематичний огляд *Z. Xu et al., 2015*, мережевий мета-аналіз *Tramacere I. et al., 2015*, в яких наводиться інформація щодо клінічної ефективності та безпеки диметилфумарату для лікування РС на основі даних РКД DEFINE та CONFIRM. Публікація систематичного огляду з мета-аналізом *Pawel Kawalec et al., 2014* (The Effectiveness of Dimethyl Fumarate Monotherapy in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis) та *Fogarty E et al., 2016* (Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis) відсутні у вільному доступі. В публікації *Óscar Fernández et al., 2017*¹⁰ представлений інтегрований аналіз на основі даних РКД DEFINE та CONFIRM, у публікації *Hirofumi Ochi et al., 2018*¹¹ вивчалась клінічна ефективність та безпека диметилфумарату для лікування РС переважно у пацієнтів азійської раси. Публікація *Hannah A. Blair et al., 2019*¹² доступна лише у вигляді абстракту. Публікація *R.Gold et al., 2020*¹³ (Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE) містить дані дослідження ENDORSE ([NCT00835770](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00835770)) - тривале розширення дослідження DEFINE ([NCT00420212](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00420212)) та CONFIRM ([NCT00451451](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00451451)), метою якого була довгострокова оцінка ефективності та безпеки диметилфумарату у пацієнтів із РРРС.

¹⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751099/>

¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206820/>

¹² <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-019-01229-3>

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC722239/>

Після перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню (за PICO) для подальшого аналізу було обрано систематичний огляд *Z. Xu et al., 2015* та мережевий мета-аналіз *Tramacere I. et al., 2015*.

1. **Диметилфумарат при розсіяному склерозі (Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Z. Xu et al. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd., 2015)¹⁴.**

Метою даного систематичного огляду було оцінити користь і безпеку диметилфумарату в якості монотерапії або комбінованої терапії в порівнянні з плацебо або іншими схваленими лікарськими засобами хворобо-модифікуючої терапії (інтерферон бета, глатирамеру ацетат, наталізумаб, мітоксантрон, фінголімод, теріфлуномід, алемтузумаб) пацієнтів з РС.

Первинними кінцевими точками ефективності були: частка пацієнтів з принаймні одним рецидивом через два роки спостереження; частка пацієнтів з прогресуванням інвалідності за даними Розширеної шкали стану інвалідності (Expanded Disability Status Scale, EDSS) через два роки спостереження. Частота рецидивів протягом року визначена як вторинна кінцева точки ефективності.

До систематичного огляду були включені 2 рандомізованих, подвійно сліпих, плацебо контрольованих клінічних випробувань ([NCT00420212 DEFINE](#); [NCT00451451 CONFIRM](#)) за участю 2667 дорослих пацієнтів з РППС для оцінки ефективності та безпеки двох доз диметилфумарату (240 мг перорально 3 рази/добу або 2 рази/добу) порівняно з плацебо протягом 2 років. Була обрана підгрупа з 1221 (45,8%) пацієнта для участі в оцінках результатів МРТ в кожному дослідницькому центрі з можливістю проведення МРТ.

У дослідженні DEFINE учасники були рандомізовані на 3 групи: одна група отримувала диметилфумарат 240 мг перорально 3 рази/добу, 2-а група - диметилфумарат 240 мг перорально 2 рази/добу та група плацебо.

У дослідженні CONFIRM брали участь >1400 осіб, які були рандомізовані в одну з чотирьох груп лікування: дві групи отримували різні пероральні дози диметилфумарату (240 мг 2 рази/добу і 240 мг 3 рази/добу), група глатирамеру ацетату та група плацебо.

Результати щодо клінічної ефективності:

1. **Частка пацієнтів з принаймні одним рецидивом через два роки спостереження:**

В цілому ризик нового рецидиву в учасників, які отримували високі та низькі дози диметилфумарату, становив відповідно 25,10% та 27,96%, що значно нижче, ніж у учасників, які отримували плацебо (43,71%), різниця ризику (RD) становила 18,61% та 15,75% відповідно. Об'єднаний результат показав, що диметилфумарат 3 рази/добу і 2 рази/добу зменшувало кількість пацієнтів з рецидивом (RR 0,57, 95% CI від 0,50 до 0,66, P < 0,00001 і 0,64, 95% CI 0,54 до 0,77, P < 0,00001, відповідно) протягом 2 років **у порівнянні з плацебо**.

Ефект від лікування був зменшений в аналізі ймовірного сценарію (ймовірний аналіз припускав, що учасники, які відмовились від дослідження в усіх групах, мали рецидив або прогресування інвалідності), а саме: обидві дози диметилфумарату зменшили кількість пацієнтів з рецидивом через два роки спостереження (RR = 0,75, 95% CI від 0,68 до 0,83, P < 0,00001; у двох дослідженнях 1534 учасників та RR = 0,81, 95% CI від 0,74 до 0,89, P < 0,0001; у двох дослідженнях 1546 учасників, відповідно). В обох дослідженнях була виявлена висока систематична похибка, пов'язана з вибуттям учасників, через незбалансовані причини відмови від дослідження серед груп. Загалом вийшли з досліджень 168 осіб (22,1%) в групі диметилфумарату 3 рази/добу; 170 осіб (22,0%) в групі диметилфумарату 2 рази/добу; 176 осіб (22,8%) в групі плацебо та 58 осіб (16,1%) в групі глатирамеру ацетату.

Порівняно з **глатирамер ацетатом** спостерігалась різниця у зменшенні кількості пацієнтів з рецидивом при прийомі високих доз диметилфумарату (3 рази/добу) (RR = 0,75, 95% CI від 0,59 до 0,96, P = 0,02); але відсутня різниця при прийомі низьких доз 2 рази/добу

¹⁴ https://www.cochrane.org/CD011076/MS_dimethyl-fumarate-bg-12-first-line-oral-treatment-for-people-with-multiple-sclerosis

(RR = 0,91, 95% CI від 0,72 до 1,13, P = 0,38). Аналіз ймовірного сценарію різницю не продемонстрував (RR = 0,91, 95% CI від 0,78 до 1,07, P = 0,26 та RR = 1,01, 95% CI від 0,87 до 1,17, P = 0,94, відповідно).

2. Частка пацієнтів з прогресуванням інвалідності за даними шкали EDSS через два роки спостереження:

Ризик прогресування інвалідності у учасників, які отримували високі та низькі дози диметилфумарату, становив 15,77% та 14,58% відповідно, що було нижче, ніж у учасників, які отримували плацебо (22,31%), RD - 6,54% та 7,73% відповідно.

Об'єднаний результат показав, що диметилфумарат 3 рази/добу і 2 рази/добу знижував кількість пацієнтів з прогресуванням інвалідності (RR 0,70, 95% CI від 0,57 до 0,87, P = 0,0009 і 0,65, 95% CI від 0,53 до 0,81, P = 0,0001, відповідно) протягом 2 років у порівнянні з плацебо.

Аналіз ймовірного сценарію показав, що обидві дози диметилфумарату зменшили кількість пацієнтів з прогресуванням інвалідності через два роки спостереження (RR = 0,85, 95% CI 0,75 до 0,97, P = 0,01; у двох дослідженнях 1534 учасники та RR = 0,83, 95% CI від 0,73 до 0,94, P = 0,004; у двох дослідженнях 1546 учасників, відповідно).

Порівняно з **глатирамеру ацетатом** не було суттєвої різниці у зменшенні кількості пацієнтів із прогресуванням інвалідності для обох доз диметилфумарату (3 рази/день: RR = 0,82, 95% CI від 0,57 до 1,17, P = 0,27; 2 рази/день: RR = 0,82, 95% CI від 0,57 до 1,17, P = 0,27). З урахуванням вибуття учасників і в аналізі ймовірного сценарію не було виявлено ніякої різниці (RR = 1,01, 95% CI від 0,81 до 1,25, P = 0,95 та RR = 1,01, 95% CI від 0,82 до 1,25, P = 0,91 відповідно).

3. Частота рецидивів протягом року (annualized relapse rate)

У порівнянні з **плацебо** об'єднані результати показали, що обидві дози диметилфумарату (3 рази/добу і 2 рази/добу) значно **знизили частоту рецидивів протягом року** (3 рази/добу: RR = 0,51, 95% CI від 0,45 до 0,59, P <0,00001; два дослідження 1532 учасники; 2 рази/добу: RR = 0,51, 95% CI від 0,44 до 0,59, P <0,00001; у двох дослідженнях 1540 учасників) через два роки спостереження.

Порівняно з **глатирамеру ацетатом** була істотна різниця у зменшенні частоти рецидивів протягом року для обох доз диметилфумарату (3 рази/добу: RR = 0,69, 95% CI від 0,56 до 0,86, P = 0,0007; 2 рази/добу: RR = 0,76, 95% CI від 0,62 до 0,94, P = 0,01).

Дані про активні осередки ураження при МРТ-сканування не об'єднувалися через високий ризик систематичної похибки відбору результатів МРТ і неточності даних МРТ в обох дослідженнях, а також через очевидну гетерогенність між дослідженнями.

Безпека:

Обидві дози диметилфумарату (3 рази/добу і 2 рази/добу) збільшували ризик побічних ефектів та ризик відміни лікарського засобу через побічні ефекти. Найчастіші побічні ефекти включали почервоніння (припливи) та шлунково-кишкові реакції (біль у верхній частині живота, нудоту та діарею). Незвичні побічні ефекти включали лімфопенію та лейкопенію, вони були більш вірогідні при застосуванні диметилфумарату, ніж при застосуванні плацебо (3 рази/день: RR 5,25, 95% CI від 2,20 до 12,51, P = 0,0002 і 5,23, 95% CI від 2,47 до 11,07, P <0,0001, відповідно; 2 рази/день: RR 5,69, 95% CI 2,40-13,46, P <0,0001 і 6,53, 95% CI 3,13-13,64, P <0,00001, відповідно).

2. Імуномодулятори та імунодепресанти для рецидивуючого ремітуючого розсіяного склерозу: мережевий мета-аналіз (Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Tramacere I. et al. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd., 2015)¹⁵.

Метою даного мережевого мета-аналізу було порівняння ефективності та безпеки інтерферону бета-1b, інтерферону бета-1a, глатирамеру ацетату, наталізумабу, мітоксантрону, фінголімоду, теріфлуноміду, диметилфумарату, алемтузумабу,

¹⁵ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011381.pub2/epdf/full>

пегільованого інтерферону бета-1, даклізумабу, лакінімоду, азатіоприну та імуноглобулінів для лікування пацієнтів з РРРС та ранжування їх відповідно до користі та переносимості.

В огляд було включено 39 досліджень, в яких було рандомізовано 25 113 учасників. Більшість включених досліджень були короткостроковими із середньою тривалістю 24 місяці. Двадцять чотири (60%) дослідження були плацебо-контрольованими (в тому числі 2 дослідження, що вивчали клінічну ефективність та безпеку диметилфумарату (DEFINE, CONFIRM) і 15 (40%) були дослідженнями з прямим порівнянням.

Кінцеві клінічні точки: частка пацієнтів з новим рецидивом через 12, 24, 36 місяців; частка пацієнтів з прогресуванням інвалідності за даними Розширеної шкали стану інвалідності (Expanded Disability Status Scale, EDSS) через 24, 36 місяці після рандомізації або в кінці дослідження; кількість серйозних побічних реакцій.

Результати:

За результатами мережевого мета-аналізу ефективність алемтузумабу, мітоксантрону, наталізумабу та фінголімоду була кращою, ніж у інших лікарських засобів щодо рецидивів РРРС протягом перших 24 місяців лікування. Найбільш ефективним лікарським засобом був алемтузумаб (відношення ризиків (RR) порівняно з плацебо 0,46, 95% CI 0,38-0,55; докази прийнятної якості), потім мітоксантрон (RR 0,47, 95% CI від 0,27 до 0,81; докази дуже низької якості), наталізумаб (RR 0,56, 95% CI від 0,47 до 0,66; докази високої якості) та фінголімод (RR 0,72, 95% CI від 0,64 до 0,81; докази прийнятної якості).

Щодо кінцевої точки прогресування інвалідності як пряме, так і непряме порівняння показало, що найефективнішими методами лікування були мітоксантрон (RR порівняно з плацебо 0,20, 95% CI 0,05-0,84; докази низької якості), алемтузумаб (RR 0,35, 95% CI 0,26-0,48; докази низької якості) та наталізумаб (RR 0,64, 95% CI від 0,49 до 0,85; докази помірної якості).

Застосування майже всіх лікарських засобів, включених в цей огляд, було пов'язано з більшою часткою учасників, які вибули через будь-які побічні реакції, в порівнянні з плацебо. На основі методології мережевого мета-аналізу відповідні оцінки RR в порівнянні з плацебо протягом перших 24 місяців спостереження склали: мітоксантрон 9,92 (95% CI 0,57-168,84), фінголімод 1,69 (95% CI 1,32-2,17), наталізумаб 1,53 (95% CI від 0,93 до 2,53) та алемтузумаб 0,72 (95% CI від 0,32 до 1,61).

Інформація про серйозні побічні реакції була недостатньою із-за неоднорідності результатів та базується на дуже малій кількості подій, що спостерігались протягом короткочасного періоду випробувань, включених до цього огляду.

Щодо диметилфумарату:

ризик рецидиву РРРС протягом 12 місяців - RR 0,79 (95% CI 0,71-0,88) порівняно з плацебо та 0,96 (95% CI 0,80-1,14) порівняно з глатирамеру ацетатом;

ризик рецидиву РРРС протягом 24 місяців - RR 0,89 (95% CI 0,81-0,97) порівняно з плацебо та 1,09 (95% CI 0,98-1,21) порівняно з глатирамеру ацетатом;

прогресія інвалідності протягом 24 місяців - RR 0,80 (95% CI 0,72-0,90) порівняно з плацебо та 1,01 (95% CI 0,83-1,22) порівняно з глатирамеру ацетатом;

ризик вибування з дослідження через будь-які побічні реакції для дозування 2 рази/день RR 1,17 (95% CI 0,91-1,51) порівняно з плацебо та 1,22 (95% CI 0,80-1,84) порівняно з глатирамеру ацетатом; для дозування 3 рази/день RR 1,20 (95% CI 0,93-1,54) порівняно з плацебо та 1,22 (95% CI 0,80-1,85) порівняно з глатирамеру ацетатом;

ризик серйозних побічних реакцій RR 1,09 (95% CI 0,76-1,55) порівняно з плацебо.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу

ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає лише проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

Мета: оцінити вплив на бюджет включення лікарського засобу диметилфумарат до номенклатури закупівель за напрямом “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз” для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом, враховуючи, що станом на дату проведення оцінки, 5803 із 14 000 хворих, забезпечуються лікарськими засобами фінголімод, мітоксантрон, глатирамеру ацетат, інтерферон бета-1b та інтерферон бета-1a, що включені до номенклатури закупівель (постанова КМУ від 17 лютого 2021 р. № 132).

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

Лікарські засоби, що оцінюються:

- 1) Диметилфумарат
- 2) Фінголімод
- 3) Мітоксантрон
- 4) Глатирамеру ацетат
- 5) Інтерферон бета-1b
- 6) Інтерферон бета-1a

Кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію надані у додатку 1 до листа МОЗ України №25-04/24128/2-21 від 13.08.2021.

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі вхідних даних, наданих МОЗ України, що представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Вхідні дані, що були використані в розрахунках аналізу впливу на бюджет

МНН	Форма випуску та дозування	Ціни для проведення аналізу впливу на бюджет
Заявлений лікарський засіб		
Диметил фумарат	Капсули з модифікованим вивільненням по 120 мг, по 10 капсул у блистері; по 2 блистери в картонній пачці	349,60 грн/капсула (інформація надана в додатку до листа МОЗ України №25-01/24841/2-21 від 20.08.2021)
Диметил фумарат	Капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг, по 10 капсул у блистері; по 6 блистерів в картонній пачці	717,10 грн/капсула (інформація надана в додатку до листа МОЗ України №25-01/24841/2-21 від 20.08.2021)
Компаратори (лікарські засоби порівняння)		

Фінголімод	Капсули 0,5 мг, по 14 капсул у блістері, по 2 блістери у коробці	51,06 грн/капсула (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2020-07-31-001929-с)
Мітоксантрон	Концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл по 10 мл (20 мг) у флаконі, по 1 флакону в коробці	2 155,73 грн/флакон (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2020-11-06-018269-с) <i>Дану форму випуску не включено до номенклатури закупівель, що затверджена постановою КМУ від 17 лютого 2021 р. № 132.</i>
Мітоксантрон	Концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл по 5 мл (10 мг) у флаконі, по 1 флакону в коробці	Відповідно до листа ДП «Медичні закупівлі України» №01/466-06/2021 від 04.06.2021, виробник єдиного зареєстрованого препарату в Україні повідомив, що виробництво препарату за вказаним дозуванням не планується через низьку потребу в світі і, зокрема, в Україні, тому дана форма випуску в аналізі впливу на бюджет не була врахована <i>Дану форму випуску включено до номенклатури закупівель, що затверджена постановою КМУ від 17 лютого 2021 р. № 132.</i>
Глатирамеру ацетат	Розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл по 1 мл лікарського засобу у попередньо наповненому шприці по 1 попередньо наповненому шприцу в блістері	235,29 грн/шприц (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2021-04-23-005969-а)
Глатирамеру ацетат	Розчин для ін'єкцій, 40 мг/мл, по 1 мл у попередньо наповненому шприці; по 1 шприцу в блістері; по 12 блістерів у картонній коробці	219,19 грн/шприц (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2020-08-06-008687-а)
Інтерферон бета-1b	Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,3 мг (9,6 млн МО); 1 флакон з порошком у комплекті з розчинником (0,54 % розчин натрію хлориду) по 1,2 мл у попередньо заповнених шприцах та насадкою (адаптером) з голкою, 2 спиртовими серветками в	518,07 грн/флакон (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2021-07-28-010895-б)

	упаковці з картону; по 15 упаковок в картонній коробці	
Інтерферон бета-1а	Порошок для розчину для ін'єкцій по 6 000 000 МО (30 мкг); 1 флакону з порошком у комплекті з 1 ампулою з розчинником по 1 мл (вода для ін'єкцій стерильна) у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону; 4 флакони з порошком у комплекті з 4 ампулами з розчинником по 1 мл (вода для ін'єкцій стерильна) у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону	1 259,00 грн/флакон (закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру проведеного ДП «Медичні закупівлі України»: UA-2020-10-30-004528-с)

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, що представлено у таблиці 2.

Згідно з інструкцією для медичного застосування початкова доза диметилфумарату становить 120 мг 2 рази на добу, через 7 днів дозу слід збільшити до рекомендованої підтримувальної дози 240 мг 2 рази на добу.

Таблиця 2. Прямі медичні витрати для аналізу впливу на бюджет

Показник	Результати
Тривалість курсу лікування заявленим ЛЗ та компаратором, в тому числі очікувана кількість повторюваних курсів лікування	Часовий горизонт тривалості курсу лікування - 1 рік
Витрати на одного пацієнта заявленого ЛЗ (нової пропозиції), грн	Диметилфумарат: 518 338,00 грн
Витрати на одного пацієнта із застосуванням компаратора, грн	Фінголімод: 18 636,90 грн Мітоксантрон ¹⁶ : 12 934,38 грн Глатирамеру ацетат, 20 мг: 85 880,85 грн Глатирамеру ацетат, 40 мг: 34 193,64 грн Інтерферон бета-1b ¹⁷ : 94 288,74 грн Інтерферон бета-1а: 65 468,00 грн

Результати аналізу впливу на показники бюджету розраховано з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ та представлено у таблицях 3-8. Вплив на бюджет лікарського засобу диметилфумарат порівнювався із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, які представлено у Настанові «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженій наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593.

¹⁶ Розраховано з припущенням, що пацієнт отримав за рік всі можливі 6 доз лікарського засобу; площа поверхні тіла пацієнта становить 1,6м²

¹⁷ Вартість лікування розраховано без початкового титрування дози.

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні диметилфумарату порівняно з фінголімодом з часовим горизонтом в один рік

	2021 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (за даними, наданими у листі МОЗ України №25-01/23493/2-21 від 06.08.2021)	14 000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію фінголімод (за даними, наданими у додатку 1 до листа МОЗ України №25-04/24128/2-21 від 13.08.2021)	213
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	213
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (диметилфумарат), грн	110 405 994,00 Великий вплив на бюджет (відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет)
Діючий сценарій (витрати на фінголімод), грн	3 969 659,70
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу диметилфумарат порівняно із лікарським засобом фінголімод, грн	106 436 334,30

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні диметилфумарату порівняно з мітоксантроном з часовим горизонтом в один рік

	2021 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (за даними, наданими у листі МОЗ України №25-01/23493/2-21 від 06.08.2021)	14 000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію мітоксантрон (за даними, наданими у додатку 1 до листа МОЗ України №25-04/24128/2-21 від 13.08.2021)	51

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	51
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (диметилфумарат), грн	26 435 238,00 Помірний вплив на бюджет (відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет)
Діючий сценарій (витрати на мітоксантрон), грн	659 653,38
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу диметилфумарат порівняно із лікарським засобом мітоксантрон, грн	25 775 584,62

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні диметилфумарату порівняно з глатирамеру ацетатом 20 мг з часовим горизонтом в один рік

	2021 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (за даними, наданими у листі МОЗ України №25-01/23493/2-21 від 06.08.2021)	14 000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію глатирамеру ацетат 20 мг (за даними, наданими у додатку 1 до листа МОЗ України №25-04/24128/2-21 від 13.08.2021)	584
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	584
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (диметилфумарат), грн	302 709 392,00 Великий вплив на бюджет (відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет)

Діючий сценарій (витрати на глатирамер ацетат 20 мг), грн	50 154 416,40
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу диметилфумарат порівняно із лікарським засобом глатирамер ацетат 20 мг, грн	252 554 975,60

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні диметилфумарату порівняно з глатирамеру ацетатом 40 мг з часовим горизонтом в один рік

	2021 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (за даними, наданими у листі МОЗ України №25-01/23493/2-21 від 06.08.2021)	14 000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію глатирамеру ацетат 40 мг (за даними, наданими у додатку 1 до листа МОЗ України №25-04/24128/2-21 від 13.08.2021)	794
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	794
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (диметилфумарат), грн	411 560 372,00 Великий вплив на бюджет (відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет)
Діючий сценарій (витрати на глатирамер ацетат 40 мг), грн	27 149 750,16
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу диметилфумарат порівняно із лікарським засобом глатирамер ацетат 40 мг, грн	384 410 621,84

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні диметилфумарату порівняно з інтерфероном бета-1b з часовим горизонтом в один рік

	2021 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (за даними, наданими у листі МОЗ України №25-01/23493/2-21 від 06.08.2021)	14 000

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію інтерферон бета-1b (за даними, наданими у додатку 1 до листа МОЗ України №25-04/24128/2-21 від 13.08.2021)	724
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	724
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (диметилфумарат), грн	375 276 712,00 Великий вплив на бюджет (відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет)
Діючий сценарій (витрати на інтерферон бета-1b), грн	68 265 047,76
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу диметилфумарат порівняно із лікарським засобом інтерферон бета-1b, грн	307 011 664,24

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні диметилфумарату порівняно з інтерфероном бета-1а з часовим горизонтом в один рік

	2021 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування (за даними, наданими у листі МОЗ України №25-01/23493/2-21 від 06.08.2021)	14 000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію інтерферону бета-1а (за даними, наданими у додатку 1 до листа МОЗ України №25-04/24128/2-21 від 13.08.2021)	884
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	884
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	

Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (диметилфумарат), грн	458 210 792,00 Великий вплив на бюджет (відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет)
Діючий сценарій (витрати на інтерферон бета-1а), грн	57 873 712,00
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу диметилфумарат порівняно із лікарським засобом інтерферон бета-1а, грн	400 337 080,00

Результати аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що **додаткові витрати** на застосування лікарського засобу диметилфумарат у порівнянні з діючою клінічною практикою становлять:

- 1) фінголімодом для лікування одного пацієнта становлять 499 701,10 грн, когорти пацієнтів – 106 436 334,30 грн;
- 2) мітоксантроном для лікування одного пацієнта становлять 505 403,62 грн, когорти пацієнтів – 25 775 584,62 грн;
- 3) глатирамеру ацетатом 20 мг для лікування одного пацієнта становлять 432 457,15 грн, когорти пацієнтів – 252 554 975,60 грн;
- 4) глатирамеру ацетатом 40 мг для лікування одного пацієнта становлять 484 144,36 грн, когорти пацієнтів – 384 410 621,84 грн;
- 5) інтерфероном бета-1b для лікування одного пацієнта становлять 424 049,26 грн, когорти пацієнтів – 307 011 664,24 грн.
- 6) інтерфероном бета-1а для лікування одного пацієнта становлять 452 870,00 грн, когорти пацієнтів – 400 337 080,00 грн.

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

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до звернення МОЗ України від 06.08.2021 №25-01/23493/2-21 було проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу диметилфумарат при лікуванні пацієнтів з РППС. Оцінка проведена станом на 09.09.2021.

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

За результатами аналізу даних клінічної ефективності та безпеки диметилфумарату для лікування дорослих пацієнтів з РППС та пошуку третинних та вторинних джерел інформації

щодо доказових даних у реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database, встановлено, що наразі відсутні галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України за вказаною нозологією; за даними офіційного сайту МОЗ України наявна **“Настанова 00801. Розсіяний склероз (РС)” медично-наукового товариства Duodecim Medical Publications Ltd (дата останнього оновлення: 2016-03-01)** і диметилфумарат віднесений до імуномодулюючої терапії першої лінії, поряд з інтерфероном бета, глатирамером ацетат, терифлуномідом.

У **«Керівництві щодо фармакологічного лікування людей з розсіяним склерозом» Європейського комітету з лікування та досліджень розсіяного склерозу (ECTRIMS) – (ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, Montalban X. et al. 2018)** зазначено, що для активного РРРС вибір між широким спектром від помірно ефективних до високоефективних доступних лікарських засобів (інтерферон бета-1b, інтерферон бета-1a, пегінтерферон бета-1a, глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, кладрибін, фінголімод, даклізумаб, наталізумаб, окрелізумаб і алемтузумаб), буде залежати від наступних факторів, що обговорюються з пацієнтом: стан пацієнта і супутні захворювання; тяжкість захворювання/активність; профіль безпеки лікарського засобу; доступність лікарського засобу (консенсусна заява).

Асоціація британських неврологів при перегляді Керівництва щодо призначення хворобо-модифікуючої терапії при розсіяному склерозі (**Association of British Neurologists: revised guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, 2015**) зазначає, в даний час лікарські засоби для хворобо-модифікуючої терапії діляться на дві категорії: лікарські засоби середньої ефективності («Категорія 1») (β-інтерферони (включаючи «пегільований» β-інтерферон); глатирамеру ацетат; терифлуномід; **диметилфумарат**; фінголімод). Лікарські засоби високої ефективності («Категорія 2») - алемтузумаб; наталізумаб.

Експерти Американської академії неврології (American Academy of Neurology, AAN) У “Підсумку практичних рекомендацій: Хворобо-модифікуюча терапія розсіяного склерозу у дорослих” (Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis, 2018) зазначають, що клініцисти повинні консультувати пацієнтів з РС, які бажають розглянути можливість застосування наталізумабу, фінголімоду, ритуксимабу, окрелізумабу і диметилфумарату щодо ризику прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, пов'язаного з цими лікарськими засобами (рівень доказів В).

Якщо у пацієнта з РС розвивається злоякісне новоутворення під час прийому хворобо-модифікуючої терапії, клініцисти повинні негайно обговорити перехід на альтернативну хворобо-модифікуючу терапію, особливо для людей з РС, які приймають азатіоприн, метотрексат, мікофенолат, циклофосфамід, фінголімод, терифлуномід, алемтузумаб або диметилфумарат (рівень доказів В).

В результаті пошуку вторинних джерел доказових даних щодо клінічної ефективності та безпеки диметилфумарату у дорослих пацієнтів з РРРС у вільному доступі в повнотекстовому варіанті знайдено один систематичний огляд з мета-аналізом **Xu et al., 2015** та мережевий мета-аналіз **Tramacere I. et al., 2015**.

В основі аналізу даних в представлених публікаціях наведені результати двох рандомізованих, подвійно сліпих, плацебо контрольованих клінічних випробувань ([NCT00420212 DEFINE](#); [NCT00451451 CONFIRM](#)).

У дослідженні DEFINE учасники були рандомізовані на 3 групи: група 1 отримувала диметилфумарат 240 мг перорально 3 рази/добу, 2-а група - диметилфумарат 240 мг перорально 2 рази/добу та група плацебо.

У дослідженні CONFIRM брали участь >1400 осіб, які були рандомізовані в одну з чотирьох груп лікування: дві групи отримували різні пероральні дози диметилфумарату (240 мг 2 рази/добу і 240 мг 3 рази/добу), група глатирамеру ацетату та група плацебо.

Слід відзначити, що відповідно до інструкції для медичного застосування ДИМЕТИЛФУМАРАТ-ВІСТА (МНН диметилфумарат) максимальна добова доза диметилфумарату становить 480 мг (240 мг 2 рази на добу).

Таким чином, результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки знайдені лише для диметилфумарату з плацебо та з глатирамеру ацетатом. Прямих та/або непрямих доказових даних з іншими лікарськими засобами хворобо-модифікуючої терапії при РРРС не знайдено.

В систематичному огляді **Xu et al., 2015** наявні доказові дані прийнятної якості (moderate-quality evidence), які підтверджують, що диметилфумарат в дозі 240 мг перорально 3 рази/добу або 2 рази/добу зменшує як кількість пацієнтів з рецидивами ($P < 0,00001$), так і частоту рецидивів протягом року ($P < 0,00001$) у порівнянні з плацебо через два роки спостереження. Якість доказів, що підтверджують зменшення прогресії інвалідності на фоні терапії диметилфумарат 240 мг 3 рази/добу ($P = 0,0009$) або 2 рази/добу ($P = 0,0001$) порівняно з плацебо, низька.

Порівняно з глатирамеру ацетатом спостерігалась різниця у зменшенні кількості пацієнтів з рецидивом при прийомі високих доз диметилфумарату (3 рази/добу) ($P = 0,02$); але відсутня різниця при прийомі низьких доз 2 рази/добу ($P = 0,38$); не було суттєвої різниці у зменшенні кількості пацієнтів із прогресуванням інвалідності для обох доз диметилфумарату ($P = 0,27$); була різниця у зменшенні частоти рецидивів протягом року для обох доз диметилфумарату (3 рази/добу: $P = 0,0007$; 2 рази/добу: $P = 0,01$).

Побічні ефекти, такі як гіперемія і шлунково-кишкові події, для більшості пацієнтів були легкими або помірними. Лімфопенія та лейкопенія, пов'язані з прийомом диметилфумарату були рідкісними побічними ефектами. Обидві дози диметилфумарату мають схожий профіль ефективності та безпеки, що дозволяє використовувати низькі дози. За висновками авторів необхідні нові дослідження високої якості з довгостроковим періодом спостереження, щоб оцінити користь диметилфумарату щодо запобігання прогресування інвалідності та для оцінки профілю безпеки в довгостроковій перспективі, включаючи і вивчення прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії.

Результати щодо клінічної ефективності та безпеки диметилфумарату, опубліковані у мережевому мета-аналізі **Tramacere I. et al., 2015**, не суперечать результатам, наведеними у систематичному огляді **Xu et al., 2015**, так як вхідні дані були взяті з двох рандомізованих, подвійно сліпих, плацебо контрольованих клінічних випробувань ([NCT00420212 DEFINE](#); [NCT00451451 CONFIRM](#)). Додатково за висновками авторів мережевого мета-аналізу алетмузумаб, наталізумаб і фінголімод є кращим вибором для запобігання клінічних рецидивів у пацієнтів з РРРС, але ці докази обмежені першими 24 місяцями спостереження. Для запобігання прогресії інвалідності в короткостроковій перспективі (24 місяці) тільки наталізумаб показує позитивний ефект на основі доказів прийнятної якості (всі інші оцінки були засновані на доказах низької або дуже низької якості).

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на застосування лікарського засобу порівняння фінголімод для лікування одного пацієнта протягом курсу лікування складають 18 636,90 грн, лікарського засобу диметилфумарат – 518 338,00 грн, що показує, що застосування диметилфумарату є у 27,81 разів більш витратним. Витрати для лікування когорти пацієнтів 213 осіб лікарським засобом порівняння фінголімод («діючий сценарій») складають 3 969 659,70 грн, лікарським засобом диметилфумарат («новий сценарій») – 110 405 994,00 грн. Перехід на застосування лікарського засобу диметилфумарат потребує додаткових витрат – 106 436 334,30 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет зазначений вплив на бюджет є великим.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на застосування лікарського засобу порівняння мітоксантрон для лікування одного пацієнта протягом курсу лікування складають 12 934,38 грн, лікарського засобу диметилфумарат – 518 338,00 грн, що показує, що застосування диметилфумарату є у 40,07 разів більш

витратним. Витрати для лікування когорти пацієнтів 51 особи лікарським засобом порівняння мітоксантрон («діючий сценарій») складають 659 653,38 грн, лікарським засобом диметилфумарат («новий сценарій») – 26 435 238,00 грн. Перехід на застосування лікарського засобу диметилфумарат потребує додаткових витрат – 25 775 584,62 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет зазначений вплив на бюджет є помірним.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на застосування лікарського засобу порівняння глатирамеру ацетат 20 мг для лікування одного пацієнта протягом курсу лікування складають 85 880,85 грн, лікарського засобу диметилфумарат – 518 338,00 грн, що показує, що застосування диметилфумарату є у 6,04 разів більш витратним. Витрати для лікування когорти пацієнтів 584 осіб лікарським засобом порівняння глатирамеру ацетат 20 мг («діючий сценарій») складають 50 154 416,40 грн, лікарським засобом диметилфумарат («новий сценарій») – 302 709 392,00 грн. Перехід на застосування лікарського засобу диметилфумарат потребує додаткових витрат – 252 554 975,60 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет зазначений вплив на бюджет є великим та перевищує рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на застосування лікарського засобу порівняння глатирамеру ацетат 40 мг для лікування одного пацієнта протягом курсу лікування складають 34 193,64 грн, лікарського засобу диметилфумарат – 518 338,00 грн, що показує, що застосування диметилфумарату є у 15,16 разів більш витратним. Витрати для лікування когорти пацієнтів 794 осіб лікарським засобом порівняння глатирамеру ацетат 40 мг («діючий сценарій») складають 27 149 750,16 грн, лікарським засобом диметилфумарат («новий сценарій») – 411 560 372,00 грн. Перехід на застосування лікарського засобу диметилфумарат потребує додаткових витрат – 384 410 621,84 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет зазначений вплив на бюджет є великим та перевищує рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на застосування лікарського засобу порівняння інтерферон бета-1b для лікування одного пацієнта протягом курсу лікування складають 94 288,74 грн, лікарського засобу диметилфумарат – 518 338,00 грн, що показує, що застосування диметилфумарату є у 5,5 разів більш витратним. Витрати для лікування когорти пацієнтів 724 осіб лікарським засобом порівняння інтерферон бета-1b («діючий сценарій») складають 68 265 047,76 грн, лікарським засобом диметилфумарат («новий сценарій») – 375 276 712,00 грн. Перехід на застосування лікарського засобу диметилфумарат потребує додаткових витрат – 307 011 664,24 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет зазначений вплив на бюджет є великим та перевищує рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що витрати на застосування лікарського засобу порівняння інтерферон бета-1a для лікування одного пацієнта протягом курсу лікування складають 65 468,00 грн, лікарського засобу диметилфумарат – 518 338,00 грн, що показує, що застосування диметилфумарату є у 7,92 разів більш витратним. Витрати для лікування когорти пацієнтів 884 осіб лікарським засобом порівняння інтерферон бета-1a («діючий сценарій») складають 57 873 712,00 грн, лікарським засобом диметилфумарат («новий сценарій») – 458 210 792,00 грн. Перехід на застосування лікарського засобу диметилфумарат потребує додаткових витрат – 400 337 080,00 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет зазначений вплив на бюджет є великим та перевищує рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн.

Отже, при аналізі даних щодо клінічної ефективності, безпеки та впливу на бюджет медичної технології на основі відкритих джерел інформації з'ясовано, що наявні доказові

дані прямого порівняння диметилфумарату лише з глатирамеру ацетатом (відсутня різниця у зменшенні кількості пацієнтів з рецидивом при застосуванні диметилфумарату 240 мг 2 рази/добу ($P = 0,38$); не було суттєвої різниці у зменшенні кількості пацієнтів із прогресуванням інвалідності ($P = 0,27$); наявна різниця у зменшенні частоти рецидивів протягом року при застосуванні диметилфумарату 240 мг 2 рази/добу 2 рази/добу ($P = 0,01$)). Прямі порівняння клінічної ефективності та безпеки з інтерферон бета-1b, інтерферон бета-1a, мітоксантроном, фінголімодом відсутні. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет вплив на показники бюджету застосування диметилфумарату порівняно з інтерферон бета-1b, інтерферон бета-1a, фінголімодом є великим, а у випадку з мітоксантроном - помірним (застосування диметилфумарату є у 40,07 разів більш витратним порівняно з мітоксантроном, у 27,81 разів порівняно з фінголімодом, у 15,16 разів порівняно з глатирамеру ацетат 40 мг, у 6,04 разів порівняно з глатирамеру ацетатом 20 мг, у 7,92 разів порівняно з інтерферон бета-1a, у 5,5 разів порівняно з інтерферон бета-1b). Наразі потреба за напрямом “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз” не є задоволена на 100 % включеними МНН (інтерферон бета-1b, інтерферон бета-1a, глатирамеру ацетату, метилпреднізолон, мітоксантрон, фінголімод). За даними мережевого мета-аналізу Tramacere et al., 2015¹⁸ кращим вибором серед лікарських засобів, якими наразі забезпечено доступ до лікування, для запобігання клінічних рецидивів у пацієнтів з РППС був мітоксантрон та фінголімод, прогресії інвалідності в короткостроковій перспективі - мітоксантрон.

Таким чином, за результатами ОМТ за скороченою процедурою при аналізі даних щодо клінічної ефективності, безпеки та впливу на бюджет медичної технології на основі відкритих джерел інформації та даних МОЗ не рекомендовано розглядати можливість включення диметилфумарату до номенклатури централізованих закупівель “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз”.

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.

¹⁸ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011381.pub2/epdf/full>