



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____

від _____

Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
алемтузумаб**

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: 18.08.2023.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 18.08.2023 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:
ЛЕМТРАДА, концентрат для розчину для інфузій по 12 мг/1,2 мл №1: по 1,2 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

РП UA/17376/01/01 термін дії з 26.04.2019 по 26.04.2024.

Виробник: ЮРОЕЙПАЙ ЮКЕЙ ЛІМІТЕД, Велика Британія; Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія; Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; Ес Джі Ес Інститут Фрезеніус ГмбХ, Німеччина.

Заявник: ТОВ "Санofi-Авентіс Україна", Україна.

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЛЕМТРАДА.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Alemtuzumab.

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

діючі речовини: алемтузумаб; 1,2 мл концентрату містить алемтузумабу 12 мг; 1 флакон містить 12 мг алемтузумабу;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат (Е 339); динатрію едетат дигідрат; калію хлорид (Е 508); калію дигідрофосфат (Е 340); полісорбат 80 (Е 433); натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску: концентрат для розчину для інфузій.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування препаратом Лемтрада слід розпочинати і проводити лише під наглядом невролога, який має досвід лікування пацієнтів з розсіяним склерозом (далі – РС) у лікарні, де забезпечена можливість проведення інтенсивної терапії.

При цьому мають бути доступними спеціалісти та обладнання, необхідні для своєчасної діагностики та надання медичної допомоги при небажаних реакціях, особливо при ішемії міокарда та інфаркті міокарда, цереброваскулярних небажаних реакціях, аутоімунних станах та інфекціях.

Повинні бути доступними засоби для лікування синдрому вивільнення цитокінів, реакцій гіперчутливості та/або анафілактичних реакцій.

Рекомендована доза алемтузумабу становить 12 мг/добу і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії у 2 курсах початкового лікування із застосуванням ще до 2 додаткових курсів лікування за необхідності.

Початкове лікування у 2 курсах

- Перший курс лікування: 12 мг/добу протягом 5 послідовних днів (загальна доза — 60 мг).
- Другий курс лікування: 12 мг/добу протягом 3 послідовних днів (загальна доза — 36 мг), які вводяться через 12 місяців після першого курсу лікування.
- *За необхідності може бути розглянута доцільність застосування ще до 2 додаткових курсів лікування*
- Третій або четвертий курс: 12 мг/добу протягом 3 послідовних днів (загальна доза — 36 мг), які вводяться через 12 місяців після попереднього курсу лікування.

Якщо якась доза була пропущена, її не можна вводити у той же день, що і заплановану на цей день дозу.

Спостереження за пацієнтами

Лікування препаратом рекомендується здійснювати із застосуванням 2 початкових курсів лікування та у разі необхідності до 2 додаткових курсів лікування, при цьому за станом пацієнтів необхідно спостерігати для оцінки безпеки від початку лікування препаратом і протягом принаймні 48 місяців після останньої інфузії другого курсу лікування. Якщо призначається додатковий

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

третій або четвертий курс лікування, слід продовжити спостереження для оцінки безпеки протягом принаймні 48 місяців після останньої інфузії препарату.

Премедикація

Пацієнти повинні отримати премедикацію кортикостероїдами безпосередньо перед введенням препарату Лемтрада у кожен з перших 3 днів будь-якого курсу лікування препаратом. Під час клінічних досліджень пацієнти отримували премедикацію метилпреднізолоном у дозі 1000 мг у перші 3 дні кожного курсу лікування препаратом Лемтрада.

Також може бути розглянута можливість премедикації антигістамінними та/або антипіретичними препаратами перед введенням препарату Лемтрада.

Усім пацієнтам необхідно призначити пероральні засоби для профілактики герпесу, прийом яких починається у перший день кожного курсу лікування та продовжується протягом щонайменше 1 місяця після закінчення лікування препаратом Лемтрада. Під час клінічних досліджень пацієнтам призначався ацикловір у дозі 200 мг двічі на добу або еквівалентний препарат.

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

ЛЕМТРАДА, концентрат для розчину для інфузій по 12 мг/1,2 мл №1: по 1,2 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

РП UA/17376/01/01 термін дії з 26.04.2019 по 26.04.2024².

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

Алемтузумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, отриманим за технологією рекомбінантної ДНК і націленим на глікопротеїн CD52, який знаходиться на поверхні клітини та має молекулярну масу 21–28 кД. Алемтузумаб зв'язується з CD52 — антиген клітинної поверхні, який у високих концентраціях присутній на лімфоцитах Т (CD3⁺) і В (CD19⁺) і у нижчих концентраціях — на природних клітинах-кілерах, моноцитах і макрофагах. CD52 виявляється у незначних концентраціях або не виявляється зовсім на нейтрофілах, плазмоцитах та стовбурових клітинах кісткового мозку. Дія алемтузумабу реалізується через антитілозалежний цитоліз клітин та комплементопосередкований лізис після поверхневоклітинного зв'язування з Т- і В-лімфоцитами.

Механізм, за рахунок якого препарат Лемтрада забезпечує свої терапевтичні ефекти при РС, наразі точно не з'ясований. Проте дослідження вказують на наявність імуномодулюючих ефектів шляхом елімінації та репопуляції лімфоцитів, в тому числі:

- зміни у кількості, співвідношенні та властивостях деяких підгруп лімфоцитів після застосування препарату;
- збільшення кількості регуляторних підгруп Т-клітин;
- збільшення кількості Т- і В-лімфоцитів пам'яті;

² <http://www.drlz.com.ua/>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

- транзиторний вплив на компоненти вродженого імунітету (тобто на нейтрофіли, макрофаги, НК-клітини).

Зміна кількості циркулюючих В- і Т-клітин під дією препарату Лемтрада та їхня подальша репопуляція можуть зменшувати потенціал для рецидиву захворювання, що у кінцевому рахунку сповільнює прогресування захворювання.

Препарат Лемтрада зменшує рівні циркулюючих Т- і В-лімфоцитів після кожного курсу лікування, при цьому найнижчі рівні цих клітин відмічаються через 1 місяць після курсу лікування (це відповідало найбільш ранній часовій точці при виконанні оцінок після лікування у дослідженнях III фази). З часом відбувається репопуляція лімфоцитів, при цьому відновлення рівнів В-клітин, як правило, відбувається у межах 6 місяців. Рівні CD3⁺ і CD4⁺ лімфоцитів збільшуються до нормальних повільніше, але зазвичай вони не повертаються до вихідних рівнів через 12 місяців після лікування. Приблизно у 40% пацієнтів загальний вміст лімфоцитів досягав нижньої межі норми (НМН) через 6 місяців після кожного курсу лікування, і приблизно у 80% пацієнтів загальний вміст лімфоцитів досягав НМН через 12 місяців після кожного курсу лікування.

Нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, базофіли та природні клітини-кілери зазнають лише транзиторних змін під дією препарату Лемтрада.

Фармакотерапевтична група: Імуносупресанти, селективні імуносупресанти. Алемтузумаб. Код АТХ L04AA34.

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

Препарат Лемтрада показаний як лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (далі – РРРС) які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання.

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

Препарат Лемтрада показаний як лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до таких груп:

- пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, або
- пацієнти зі швидкопрогресуючим тяжким рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом, який визначається як 2 або більше інвалідизуючі рецидиви протягом одного року, з 1 або більше вогнищем ураження, яке накопичує гадоліній, на МРТ головного мозку або із суттєвим збільшенням загального об'єму вогнищ ураження у T2-зваженому режимі порівняно з даними попередньої нещодавно виконаної МРТ.

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

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 згідно переліку пріоритетних захворювань в Україні: Методологія та результати. Версія 1.1. Київ. 2018 розсіяний склероз відноситься до пріоритетних захворювань у віці 15–49 років (код G35–G35.9, згідно з МКХ-10).

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки» лікування розсіяного склерозу не включено до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я.

Варто зауважити, що пацієнти з РС забезпечуються лікарськими засобами для лікування РС відповідно до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року³.

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)

РС може розвиватись і прогресувати у трьох основних формах:

- рецидивуючо-ремітуючий РС (РРРС);
- первинно-прогресуючий РС (ППРС);
- вторинно-прогресуючий РС (ВПРС).

РРРС характеризується непередбачуваними гострими епізодами неврологічних розладів – загостреннями, за якими настають різного ступеня відновлення і періоди клінічної стабільності. Загострення РС – це поява нової неврологічної симптоматики, що виникає при клінічному обстеженні (або посилення симптомів, що були раніше), і триває >24 годин. Інтервали між загостреннями становлять не менш як 3 місяці. Упродовж 10 років у більш як 50 % хворих на РРРС розвивається стійка інвалідність із загостреннями чи без них. Ця форма називається ВПРС. РРРС буває таким, що швидко розвивається (або високоактивний РС), і хоча ці терміни не були точно визначені, вони зазвичай вказують на 2 і більше рецидивів впродовж 1 року, що свідчить про збільшення частоти ураження за даними МРТ-сканування.

За даними Атласу Міжнародної федерації РС (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF) за 2013 рік⁴ найвищі рівні захворюваності на РС відзначають у країнах Північної Америки та у Європі (відповідно 140 і 108 на 100 тис. населення), найнижчі – у Центральній та Південній Африці та у Східній Азії (2,1-

³<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁴<https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-of-MS.pdf>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

2,2 на 100 тис. населення). Найвища поширеність РС серед країн Європи зафіксована у Швеції (189 на 100 тис. населення), найнижча — в Албанії (22 на 100 тис. населення). Поширеність РС змінюється відповідно до географічної широти. Наприклад, серед країн Південної Америки найвища захворюваність властива Аргентині (18 на 100 тис. населення), тоді як найнижча — в Еквадорі (3,2 на 100 тис. населення).

Проблематика РС надзвичайно актуальна в Україні, оскільки ця хвороба посідає 2 місце з інвалідизації серед захворювань нервової системи⁵. Так, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2017 р. в Україні було зареєстровано 20 934 хворих на РС у загальній популяції, що становить 60,2 випадки на 100 тис. населення. Щороку кількість хворих на РС збільшується у середньому на 1000-1200 осіб. У 2017 р. вперше на РС захворіли 1184 дорослі мешканці України віком ≥ 18 , що становить 3,4 випадки на 100 тис. населення⁶.

Заявник зазначає, що згідно локальних клінічних рекомендацій з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами Громадської організації “Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України”, 2021⁷ (за редакцією професора Волошина П. В. та співавторів) чітко визначений ескалаційний метод лікування пацієнтів з РРРС, який є переважним. На першій лінії терапії застосовують інтерферони, глатирамеру ацетат, терифлуномід або диметилфумарат і при їх неефективності призначається друга лінія терапії. У пацієнтів з агресивним, дуже активним захворюванням препаратами другої лінії терапії є фінголімод, окрелізумаб, алемтузумаб, кладрибін. Оскільки фінголімод серед цього переліку є єдиним препаратом, який закуповується МОЗ України, саме він є першим препаратом другої лінії терапії. При цьому потреба у лікарських засобах для лікування пацієнтів з високоактивним РРРС, які закуповуються за кошти бюджету, не задоволена в повному обсязі.

Таким чином, лікарський засіб алемтузумаб пропонується заявником до застосування у 3-й лінії терапії у пацієнтів з високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним препаратом, що модифікує захворювання, після неефективності фінголімоду. При цьому, як зауважує заявник, згідно інструкції для медичного застосування алемтузумаб може бути застосований і в другій лінії терапії у пацієнтів, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання.

З метою уточнення інформації щодо когорти пацієнтів, для яких застосовується лікарський засіб алемтузумаб, заявником було надіслано інформаційний запит професорці, завідувачці кафедрою неврології Львівської

⁵Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. (2006) Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні. Міжнар. неврол. журн., 3(7): 9–13; <http://www.mif-ua.com/archive/article/2504>

⁶<http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVII.html>

⁷Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами / за ред. професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О., професора Волошиної Н. П., професора Міщенко В. М., професора Дубенка А. Є. — Харків : Видавець Строков Д. В., 2021. — 376 с.

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

Національного медичного університету ім. Данила Галицького, заступнику голови робочої групи з клінічних питань з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Розсіяний склероз» Негрич Т.І. Професорка зазначила, що вибір призначення лікарського засобу алемтузумаб дорослим пацієнтам із високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, в тому числі фінголімомом, є доречним і наразі актуальним. У той же час експерт зазначила, що необхідним є розширення доступу до додаткових сучасних опцій лікування для пацієнтів з високоактивним розсіяним склерозом, зокрема до алемтузумабу.

Для підрахунку кількості дорослих хворих на РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, в тому числі фінголімомом, заявником були проаналізовані показники поширеності РС в Україні. Оскільки даних медичної статистики в Україні знайдено не було, а офіційного реєстру пацієнтів із РС в Україні немає, показники поширеності РС були визначені заявником на основі опублікованих локальних даних та даних іноземних джерел, присвячених епідеміології РС в Україні.

Заявником був проведений регресійний аналіз на основі даних щодо поширеності РС в Україні за 2016 рік – **21 821** пацієнтів (систематичний аналіз в рамках дослідження глобального, регіонального і національного тягара розсіяного склерозу у період з 1990 по 2016 рр.⁸), за 2017 рік – **20 934** (клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами від громадської організації “Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України”, 2021 року⁹) та 2020 рік – **20 924** (останнє видання Атласу Міжнародної федерації РС¹⁰).

За останніми доступними даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) за 2019 рік, у загальній кількості хворих з РС (17 027 пацієнтів) частка пацієнтів віком до 20 років складає 1%, а кількість пацієнтів віком від 20 років і старше відповідно становить – 16 865.¹¹

Заявником було зазначено, що дані, які наводить IHME щодо показника поширеності РС, занижені та не відповідають даним, вказаним в інших проаналізованих джерелах, наведених вище. Оскільки даних щодо вікового розподілу хворих на РС в Україні не знайдено, дані IHME щодо частки пацієнтів із РС віком до 20 років в Україні були прийняті заявником і для частки пацієнтів до 18 років та враховані при подальших розрахунках.

При розрахунку потреби заявником були також враховані наступні дані:

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372756/>

⁹Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами / за ред. професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О., професора Волошиної Н. П., професора Міщенко В. М., професора Дубенка А. С. – Харків : Видавць Строчков Д. В., 2021. – 376 с.

¹⁰<https://www.atlasofms.org/map/ukraine/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>

¹¹ <http://www.healthdata.org>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

- частка хворих на РРРС в Україні – **60,5 %** (за даними дослідження, проведеного на базі Одеського національного медичного університету, Рівненської обласної клінічної лікарні та Миколаївської обласної клінічної лікарні¹²);
- частка хворих на високоактивний РРРС – **26,8 %** (за результатами проведеного заявником опитування практикуючих фахівців-неврологів в Україні);
- показник неефективності фінголімоду – **27,9 %** (за даними клінічного дослідження *Zecca C. et al., 2018*¹³).

За результатами проведеного регресійного аналізу показників поширеності РС в Україні та розрахунку потенційної кількості хворих на РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, у тому числі фінголімодом, заявником встановлено, що потреба системи охорони здоров'я в ЛЗ алемтузумаб становитиме 1 521 пацієнта у 2023 році, 1 513 – у 2024 році, 1 513 – у 2025 році, 1 509 – у 2026 році, 1 506 – у 2027 році.

Під час проведення експертизи уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

За даними листа щодо експертної думки професорки, завідувачки кафедрою неврології Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького, заступниці голови робочої групи з клінічних питань з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою “Розсіяний склероз” Негрич Тетяни Іванівни, що був наданий заявником, частка пацієнтів з РС, які мають рецидивуючо-ремітуючий перебіг захворювання складає близько 70%. За даними, отриманими уповноваженим органом від експертів та фахівців Постійної робочої групи МОЗ України з питань профільного супроводу закупівель за напрямами «Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч», «Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз», приблизний відсоток хворих з РРРС складає 60%, що є послідовним з даними, що були використані заявником при розрахунку потреби (60,5%).

За даними листа щодо експертної думки фахівця, що був наданий заявником, частка пацієнтів із високоактивним РРРС в Україні складає близько 10%. За даними, отриманими уповноваженим органом від експертів та фахівців Постійної робочої групи МОЗ України з питань профільного супроводу закупівель за напрямами «Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч», «Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз», приблизний відсоток пацієнтів з високоактивною формою РРРС становить 8-10%. Проте заявником при розрахунках було використано вищий показник щодо частки пацієнтів із високоактивним РРРС за результатами

¹²<https://www.umj.com.ua/article/170341/porivnyalna-harakteristika-epidemiologiyi-ta-kliniki-rozsiyanogo-skleroza-na-pivdni-ta-pivnochi-ukrayini-na-prikladni-populyatsij-mikolayivskoyi-ta-rivnenskoyi-oblastej>

¹³Zecca C., Roth S., Findling O. et al. Real-life long-term effectiveness of fingolimod in Swiss patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2018; 25: 762– 767; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29431876/>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

проведеного опитування практикуючих ІІ фахівців-неврологів в Україні – 26,8 %.

Відповідно до вищезазначеного листа фахівця, наданого заявником, реальну ситуацію в Україні щодо кількості пацієнтів із високоактивним РРРС оцінити важко: у сусідніх країнах – Польщі, Чехії, Угорщині – поширеність РС у 3-4 рази вище за таку в Україні, що може свідчити про те, що дані офіційної статистики занижені у зв'язку з недосконалою системою реєстрування випадків РС та відсутністю Національного електронного реєстру пацієнтів.

В умовах відсутності актуальних статистичних даних в Україні щодо РС уповноважений орган приймає такий підхід заявника до розрахунку потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі за даними локальних та іноземних джерел, присвячених епідеміології РС. Проте, враховуючи розбіжності даних клінічних фахівців щодо частки пацієнтів із високоактивним РРРС та відсутність актуальних статистичних даних щодо кількості пацієнтів з високоактивним РРРС в Україні станом на рік проведення державної ОМТ потреба у заявленому лікарському засобі є невизначеною.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population): дорослі хворі на РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ.

Втручання (I, intervention): алемтузумаб, концентрат для розчину для інфузій; 1,2 мл концентрату містить 12 мг алемтузумабу; 1 флакон містить 12 мг алемтузумабу; рекомендована доза алемтузумабу становить 12 мг/добу, яку у 2 курсах початкового лікування вводять шляхом в/в інфузії із подальшим застосуванням ще до 2 додаткових курсів лікування за необхідності.

Компаратор (C, comparator): окрелізумаб, концентрат для розчину для інфузій; 1 флакон (10 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 300 мг (30 мг/мл) окрелізумабу; початкова доза – 300 мг у формі в/в інфузії; другу дозу 300 мг у формі в/в інфузії вводять через 2 тижні; наступні дози – 600 мг у формі в/в інфузії кожні 6 місяців.

Кінцеві точки (O, outcomes): ефективність, безпека, якість життя, тривалість життя з поправкою на якість, частка пацієнтів, вільних від рецидивів, річна частота рецидивів (далі –РЧР).

У досьє зазначено, що цільовою популяцією фармакоекономічного аналізу і загалом ОМТ були дорослі хворі із високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, в тому числі фінголімодом. Лікарський засіб алемтузумаб пропонується заявником до застосування у 3-й лінії терапії.

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником було зазначено, що технологією порівняння для алемтузумабу був обраний окрелізумаб, який відповідав одночасно декільком критеріям:

- наявність в локальних клінічних рекомендаціях з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами Громадської організації “Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України”, 2021 (за редакцією професора Волошина П. В. та співавторів); препарат окрелізумаб (на рівні з фінголімодом, алемтузумабом, кладрибіном) віднесений до препаратів другої лінії терапії (високоєфективних препаратів);
- закупівля окрелізумабу за кошти місцевих бюджетів за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro за 2021 рік (придбано щонайменше 145 флаконів препарату окрелізумаб, концентрат для розчину для інфузії 300 мг/10 мл у флаконі № 1) на загальну суму 21,7 млн грн^{14, 15};
- за результатами проведеного опитування практикуючих фахівців-неврологів в Україні, частота призначень окрелізумабу пацієнтам з високоактивним РРРС займає найбільшу частку в загальній структурі призначень ПМПЗ (20,2 %) (внутрішні дані компанії ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»).

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору компаратора, керуючись рекомендаціями Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова), для визначеної заявником цільової популяції для проведення державної ОМТ в Україні та встановлено наступне.

Станом на дату підготовки висновку уповноваженого органу в Україні відсутні затверджені наказом МОЗ України галузеві стандарти (стандарти медичної допомоги чи уніфіковані клінічні протоколи) у сфері охорони здоров'я, які регламентують надання медичної допомоги хворим на РС. Проте відповідно до наказу МОЗ України від 18.08.2020 року №1908 (зі змінами від 17.04.2023 року №707)¹⁶ затверджено персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою "Розсіяний склероз". Розробка галузевого стандарту за темою "Розсіяний склероз" наразі триває.

За даними локальних клінічних рекомендацій з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами (за ред. професора Волошина П. В. та співавторів) у разі неефективності препаратів першої лінії (інтерферони, глатирамеру ацетат, терифлуномід або диметилфумарат) пацієнтам з високоактивним РРРС рекомендовано лікування

¹⁴ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-06-14-002894-c>

¹⁵ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-02-25-001784-a>

¹⁶ <https://www.dec.gov.ua/mtd/multydyscyplinarni-robotchi-grupy/>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

препаратами другої лінії (фінголімомом, окрелізумабом, алемтузумабом, кладрибіном).

Наразі до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року включено інтерферон бета-1b, інтерферон бета-1a, глатирамеру ацетат, метилпреднізолон, мітоксантрон, фінголімод та диметилфумарат. Окрелізумаб відсутній у даному переліку і централізовано не закуповується за напрямом “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз”, а також відсутній у Національному переліку основних лікарських засобів.

За даними отриманими уповноваженим органом від Постійної робочої групи МОЗ України з питань профільного супроводу закупівель за напрямками «Медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч», «Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз», у випадку, коли попередній курс терапії виявився неефективним, призначається препарат другої лінії терапії фінголімод або у виключних випадках мітоксантрон, що закуповуються за кошти державного бюджету. Інші препарати, які можуть використовуватись в такому разі (окрелізумаб, алемтузумаб або кладрибін), до початку воєнного стану закуповувались за рахунок місцевого бюджету в декількох областях. За даними статті, що опублікована науково-практичним виданням для спеціалістів сфери охорони здоров'я “Український медичний часопис” та присвячена відкритій панельній дискусії щодо проблем хворих на РС в Україні (автор Полякова Д.С., дата публікації 26 червня 2023 року)¹⁷ у декількох регіонах запроваджено регіональні програми, завдяки яким пацієнти мають змогу отримувати сучасну терапію за рахунок регіонального бюджету.

Варто зауважити, що відповідно до інструкції для медичного застосування окрелізумаб показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу, включаючи клінічно ізольований синдром, рецидивуюче-ремітуючий перебіг захворювання та активне вторинно прогресуюче захворювання, а також для лікування дорослих пацієнтів із первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу. За даними рекомендацій Європейської академії неврології та Європейського комітету з лікування і досліджень розсіяного склерозу, 2018 року окрелізумаб є рекомендований як при активному РРРС так і при активному ВПРС та ППРС. В той же час, за рекомендаціями Американської академії неврології, 2018 року окрелізумаб рекомендований пацієнтам виключно із ППРС. Відповідно до даних електронної системи публічних закупівель Prozorro у 2023 році було закуплено 88 флаконів окрелізумабу на загальну суму 12 618 974,38 грн. Визначеної кількості одиниць лікарської форми достатньо для лікування 22 пацієнтів з РС протягом одного

¹⁷www.umj.com.ua/uk/publikatsia-243698-rozsiyanij-skleroz-diyati-razom-neobhidni-kroki-do-pidvishheniya-yakosti-zhittya-patsiyentiv

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

року. В той же час, враховуючи те, що ЛЗ окрелізумаб показаний не лише для лікування активного РРРС, уповноважений орган не може зробити висновок, що закупівля за рахунок місцевого бюджету була проведена саме з метою забезпечення лікуванням хворих з високоактивним РРРС.

Таким чином, враховуючи вищезазначене, при проведенні державної ОМТ з перспективи системи охорони здоров'я (платника) встановлено, що обраний в якості компаратора лікарський засіб окрелізумаб не є поточною та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовується у великій кількості пацієнтів в умовах реальної клінічної практики ведення пацієнтів з високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, про що уповноважений орган неодноразово зазначав заявнику в повідомленнях під час проведення експертизи з державної ОМТ.

Щодо заявленої **цільової популяції** заявником, а саме, пацієнти із високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, в тому числі фінголімодом, уповноважений орган вважає за доцільне зазначити наступне. У статті, що опублікована науково-практичним виданням для спеціалістів сфери охорони здоров'я "Український медичний часопис" та присвячена відкритій панельній дискусії щодо проблем хворих на РС в Україні (автор Полякова Д.С., дата публікації 26 червня 2023 року)¹⁸ зазначається, що за заявками відповідальних осіб обласного рівня замовлення ліків для лікування РС з відповідного переліку стосуються лише 4,5–5 тис. із понад 20 тис. пацієнтів з РС, що живуть в Україні. Для лікування високоактивного РРРС закуповують фінголімод, держава поки що не закуповує моноклональне антитіло окрелізумаб, яке схвалено у ЄС у 2018 р. для лікування рецидивуючого РС. Такий показник охоплення ПМПЗ, як в Україні (5 із 20 тис. хворих, тобто 25%), є дуже низьким, порівняно із європейськими показниками. Так, за даними Європейської платформи розсіяного склерозу (European Multiple Sclerosis Platform), у Швейцарії цей показник перевищує 90%, у Німеччині та Бельгії становить 80%, а в цілому у 35 країнах Європи — 57%. Відповідно до даних Атласу Міжнародної федерації РС (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF)¹⁹ частка пацієнтів, що самостійно сплачують лікування РС, в Україні становить від 51 до 75% від загальної кількості пацієнтів з РС.

За даними третинних джерел (Європейська академія неврології та Європейський комітет з лікування і досліджень розсіяного склерозу, 2018²⁰, Американська академія неврології, 2018²¹, Північноафриканський комітет Близького Сходу з лікування та дослідження розсіяного склерозу, 2015²²)

¹⁸ www.umj.com.ua/uk/publikatsia-243698-rozsiyanij-skleroz-diyati-razom-neobhidni-kroki-do-pidvishhennya-yakosti-zhittya-patsiyentiv

¹⁹ <https://www.atlasofms.org/map/ukraine/disease-modifying-treatments/proportion-of-people-who-pay-for-dmts#>

²⁰ <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1352458517751049>

²¹ <https://n.neurology.org/content/90/17/777.long>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946578/>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

алемтузумаб є препаратом вибору на одному рівні з іншими високоактивними лікарськими засобами, в тому числі фінголімодом.

За даними фахівців-неврологів²³, пацієнти, які мають на ранніх стадіях патологічного процесу високоактивний РС, але почали без будь-яких відстрочень дотримуватися високоефективної імунотерапії, наявний менший ризик зіткнутися із серйозним прогресом захворювання і виразною інвалідизацією в довгостроковій перспективі, ніж ті, які відкладають початок лікування цією групою препаратів. Лікування одним високоефективним препаратом може бути припинено у разі його неефективності або небезпеки і лікар приймає рішення про початок терапії іншим високоефективним лікарським засобом. У разі переведення з одного препарату на інший необхідно брати до уваги його механізм дії, від якого залежатиме швидкість призначення наступного лікарського засобу. Насамперед за введення нового препарату до схеми лікування слід враховувати активність демієлінізуючого процесу за клінічними та МРТ-ознаками, а також період напіввиведення і біологічну активність попереднього лікарського засобу. Чим вища активність процесу, тим доцільніше починати лікування новим препаратом ХМТ.

Враховуючи вищезазначене, на думку уповноваженого органу, заявлена цільова популяція, а саме пацієнти із високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, в тому числі фінголімодом, передбачає обмежений доступ пацієнтів з високоактивним РРРС до додаткових сучасних опцій лікування, про що уповноважений орган зазначав заявнику під час проведення експертизи з державної ОМТ. Таким чином, на думку уповноваженого органу, доцільним є проведення державної ОМТ лікарського засобу алемтузумаб для пацієнтів з високоактивним РРРС, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ (тобто у разі неефективності препаратів першої лінії) як варіант вибору серед доступних для пацієнтів в Україні ПМПЗ другої лінії, що закуповуються державою.

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

Для виконання порівняльного клінічного аналізу ефективності застосування алемтузумабу у дорослих хворих на РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, порівняно з окрелізумабом заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень у базах даних Кокранівської бібліотеки (реєстр РКД) і бази даних PubMed і за його результатами не було відібрано жодного РКД, яке б відповідало сфері дослідження за принципом РІСО і визначеним заявником на початку проведення пошукової стратегії критеріям включення та виключення. Заявником також був проведений також додатковий аналіз вторинних джерел інформації (систематичні огляди та метааналізи) та

²³ <https://health-ua.com/article/60693-rozsyaniy-skleroz-vukran-personalzovana-strategiya-lkuvannya>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

виявлена 1 публікація для проведення порівняльного аналізу ефективності алемтузумабу та окрелізумабу *Giovannoni et al., 2020*²⁴, з якої представлена інформація у досьє.

Крім того, у досьє зазначено, що клінічний аналіз проводився з урахуванням порівняння ефективності алемтузумабу та окрелізумабу, а також у порівнянні з плацебо, що необхідне для проведення економічного аналізу. Відносні показники ефективності стійкого накопичення інвалідності та РЧР алемтузумабу порівняно з плацебо були розраховані самостійно заявником з урахуванням показників ефективності алемтузумабу у раніше лікованих ПМПЗ пацієнтів порівняно з ІФН- β -1а у дозуванні 44 мкг із дослідження CARE-MS II²⁵ та показників ефективності застосування ІФН- β -1а у дозуванні 44 мкг порівняно з плацебо із систематичного огляду з метааналізом *Giovannoni et al., 2020*. Також заявником представлені відносні показники ефективності стійкого накопичення інвалідності та РЧР окрелізумабу з плацебо із систематичного огляду з метааналізом *Giovannoni et al., 2020*.

За висновком заявника у досьє, проведений ними клінічний аналіз застосування алемтузумабу у хворих на РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, порівняно з окрелізумабом виявив статистично достовірну різницю в ефективності обох технологій порівняно з плацебо. Проте довірчі інтервали для показників ефективності оцінюваних технологій порівняно з плацебо перекриваються, що може свідчити про відсутність статистично достовірної різниці в ефективності.

Опис порівняльної оцінки з безпеки в досьє представлена для алемтузумабу в порівнянні з інтерфероном (узагальнені дані досліджень CAMMS223²⁶, CAREMS I²⁷ та CARE-MS II) та окрелізумабу в порівнянні з інтерфероном (дані досліджень OPERA I та OPERA II²⁸) за даними інструкцій для медичного застосування Drug Product Database з сайту Health Canada. Заявником було проведено розрахунок відносного ризику виникнення побічних реакцій при застосуванні алемтузумабу порівняно з окрелізумабом щодо загальної кількості побічних реакцій.

Уповноважений орган зауважує, що оскільки обраний заявником лікарський засіб окрелізумаб як компаратор для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки з алемтузумабом, не є поточною та найбільш призначуваною терапією, що широко застосовується у великій кількості пацієнтів в умовах реальної клінічної практики ведення пацієнтів з

²⁴Giovannoni G., Lang S., Wolff R. et al. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther.* 2020 Dec; 9 (2): 359–374

²⁵Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 Nov 24; 380 (9856): 1829–39

²⁶Coles A.J., Compston D.A., Selmaj K.W., Lake S.L., Moran S., Margolin D.H., Norris K., Tandon P.K. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2008; 359 (17): 1786–1801

²⁷Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as firstline treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 Nov 24; 380 (9856): 1819–2

²⁸Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, доказові дані, що надані у досьє у клінічному розділі, не можуть бути застосовні в локальних умовах України для визначення наявності чи відсутності достовірних результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки із заявленим компаратором.

Додатково зауважуємо, що за результатами аналізу клінічних даних, що представлені у досьє, та за результатами верифікаційного пошуку уповноваженим органом не було знайдено клінічних досліджень ефективності алемтузумабу у пацієнтів із високоактивним РРРС після неефективності терапії фінголімодом.

Алемтузумаб не включений до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)²⁹.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України алемтузумаб не включений до **15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011³⁰).

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги³¹ відсутні стандарти та клінічні протоколи щодо розсіяного склерозу.

У досьє представлено **Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами Громадської організації “Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України”, 2021³²** за редакцією професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О., професора Волошиної Н. П., професора Міщенко В. М., професора Дубенка А. Є.

Відповідно до даних рекомендацій при субоптимальній відповіді на терапію препаратами хворобо-модифікуючої терапії першої лінії, або якщо немає ефекту від них, або при їх поганій переносимості має бути розглянута ескалація лікування до **терапії другої лінії (фінголімод, окрелізумаб, алемтузумаб, кладрибін)** (рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів – 1).

У пацієнтів з високоактивним РРРС, які мають незмінну або збільшену частоту рецидивів або поточні тяжкі рецидиви порівняно з попереднім роком, незважаючи на лікування препаратами першої лінії (інтерфероном бета 1а або 1b, глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, диметилфумаратом), а також у пацієнтів з агресивними формами РРРС без попереднього лікування препаратами, що змінюють перебіг захворювання, рекомендовано лікування препаратами другої лінії (фінголімодом, окрелізумабом, алемтузумабом, кладрибіном) для зменшення частоти атак та уповільнення прогресування

²⁹ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

³⁰ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

³¹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

³² https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/materials/protocols/Clinical_guidelines-8-21.pdf

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

інвалідизації за умови виконання показань, встановлених органами охорони здоров'я (рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів – 1).

У досьє представлені наступні міжнародні клінічні рекомендації, настанови щодо ведення пацієнтів із розсіяним склерозом, до яких включено алемтузумаб.

1. Терапія, що модифікує захворювання, для дорослих із розсіяним склерозом, звіт підкомітету з розробки, розповсюдження та впровадження настанов Американської академії неврології (Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2018)³³.

Початок лікування: лікарям слід призначати алемтузумаб, фінголімод або наталізумаб особам з високоактивним РС (рівень доказовості В).

Зміна лікування: якщо під час застосування ПМПЗ у пацієнта з РС розвивається малігнізація, лікарі повинні негайно розглянути перехід на альтернативний ПМПЗ, особливо для хворих на РС, які використовують азатіоприн, метотрексат, мікофенолат, циклофосфамід, фінголімод, терифлуномід, алемтузумаб або диметилфумарат (рівень доказовості В).

Жоден з доступних ПМПЗ не є повністю ефективним проти рецидивів і активності хвороби за даними МРТ. У випадках, коли пацієнт демонструє проривну активність хвороби (тривалі рецидиви, активність за даними МРТ), може бути корисною спроба застосування препарату з іншим механізмом або профілем ефективності. Наявні дані підтверджують більш високу ефективність алемтузумабу, наталізумабу, фінголімоду і окрелізумабу порівняно з раніше схваленими ПМПЗ.

2. Рекомендації Європейського комітету з лікування та дослідження розсіяного склерозу та Європейської академії неврології щодо фармакологічного лікування хворих на розсіяний склероз (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, 2018)³⁴.

При лікуванні активного РРРС вибір між широким спектром доступних препаратів (інтерферон бета 1b, інтерферон бета 1a, пегільований інтерферон бета 1a, глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, кладрибін, фінголімод, даклізумаб, наталізумаб, окрелізумаб і алемтузумаб) від помірно ефективних до високоефективних залежатиме від наступних факторів (обговорюючи з пацієнтом): особливості пацієнта та супутні захворювання; важкість/активність захворювання; профіль безпеки препарату; доступність препарату (консенсусна заява).

³³ <https://n.neurology.org/content/90/17/777.long>

³⁴ <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1352458517751049>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

Стратегія лікування при неадекватній відповіді на лікування: усі проаналізовані дослідження показали перевагу переходу на алемтузумаб, фінголімод або наталізумаб порівняно з ІФН чи ГА, залежно від конкретних порівняльних препаратів.

3. Консенсусні рекомендації щодо діагностики та лікування розсіяного склерозу. Північноафриканський комітет Близького Сходу з лікування та дослідження розсіяного склерозу (MENACTRIMS) (Consensus Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. The Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MENACTRIMS), 2015)³⁵.

На основі доказів класу I для лікування пацієнтів з РРРС може бути розпочата терапія наступними ПМПЗ: інтерферон бета, глатирамеру ацетат, терифлуномід і диметилфумарат. У пацієнтів з трипанофобією або протипоказаннями чи побічними реакціями, пов'язаними з наведеними вище ПМПЗ, прийнятною альтернативою є фінголімод.

У пацієнтів з агресивним або високоактивним захворюванням, визначеним як наявність 2 інвалідизуючих рецидивів в минулому році і наявністю осередків, які накопичують гадоліній та/або значним збільшенням T2 осередків на МРТ, може бути розпочата терапія фінголімодом, наталізумабом чи алемтузумабом після ретельної стратифікації ризику (сироваткові антитіла до вірусу Джона Каннінгема, попереднє застосування імунодепресантів, серцеві захворювання, цукровий діабет, ураження сітківки, попередні аутоімунні захворювання та ураження щитоподібної залози).

У пацієнтів з недостатньо оптимальною відповіддю на першу лінію терапії ПМПЗ, як визначено вище, слід розглядати ескалацію лікування до фінголімоду, наталізумабу або алемтузумабу. Алемтузумаб має докази класу I у цій категорії пацієнтів, тоді як ефективність наталізумабу та фінголімоду базується переважно на підгрупових аналізах їх основних рандомізованих клінічних або постмаркетингових досліджень.

4. Асоціація британських неврологів: переглянуті рекомендації щодо призначення лікування, що модифікує хворобу, при розсіяному склерозі, 2015 (Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, 2015)³⁶.

Рекомендації щодо початку лікування ПМПЗ

Пацієнтами, які відповідають критеріям лікування, є зазвичай амбулаторні пацієнти (максимальний бал за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) — 6,5).

Зареєстровані (схвалені) на цей час ЛЗ, які модифікують перебіг захворювання, розділяють на 2 категорії:

³⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946578/>

³⁶ <https://pn.bmj.com/content/15/4/273.long>

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

- препарати помірної ефективності (категорія 1): інтерферон бета (у тому числі пегільований інтерферон бета), глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, фінголімод;

- препарати високої ефективності (категорія 2): алемтузумаб та наталізумаб.

Пацієнти можуть бути класифіковані як такі, що мають більш активний РС за частими клінічними рецидивами та/або активністю за МРТ, якщо вони не отримують лікування або приймають препарат категорії 1. Рекомендовано пацієнтам із більш активною формою захворювання використовувати один із препаратів категорії 2, наталізумаб або алемтузумаб.

5. Консенсусні рекомендації щодо діагностики та лікування розсіяного склерозу, 2013 (Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis, 2013)³⁷.

Дана стаття містить рекомендації щодо діагностики та лікування РС, отримані з клінічного досвіду та за даними доказової медицини, з особливим акцентом на клінічній практиці на Близькому Сході.

Рекомендовано розпочинати лікування пацієнтів із РРРС із внутрішньом'язового введення інтерферону бета 1a, підшкірного інтерферону бета 1a, підшкірного інтерферону бета 1b або глатирамеру ацетат, залежно від уподобань пацієнта, враховуючи профіль побічних ефектів і спосіб введення лікарських засобів (рівень доказовості А).

У пацієнтів з агресивним РС, що визначається як наявність двох інвалідизуючих рецидивів протягом попереднього року та активним перебігом на МРТ (осередки, які накопичують гадоліній або збільшення кількості осередків T2), наталізумаб або фінголімод можна розглядати як початкову терапію.

У пацієнтів із ознаками терапевтичної неефективності будь-якої терапії першої лінії можна розглянути наталізумаб або фінголімод (рівень доказовості U).

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

Відповідно до проведеної державної ОМТ було встановлено, що результати аналізу ефективності витрат при застосуванні алемтузумабу порівняно з окрелізумабом не можуть бути розглянуті та використані для оцінки, оскільки обраний компаратор, як зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, не відповідає поточній практиці лікування пацієнтів з високоактивним РРРС, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання.

³⁷ B.Yamout et al., 2013 "Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis"; Accepted: 23 February 2013; published online: 22 April 2013 Citation: Curr Med Res Opin 2013; 29:611–21. DOI:10.1185/03007995.2013.787979

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

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

Відповідно до проведеної державної ОМТ було встановлено, що результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні алемтузумабу порівняно з окрелізумабом не можуть бути розглянуті та використані для оцінки, оскільки обраний компаратор, як зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, не відповідає поточній практиці лікування пацієнтів з високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання.

Уповноважений орган неодноразово звертався до заявника під час проведення експертизи з державної ОМТ з проханням переглянути заявлену цільову популяцію та компаратор та провести порівняльну оцінку клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності (показники ефективності витрат та показники впливу на бюджет) застосування алемтузумабу у пацієнтів із високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ першої лінії, в порівнянні з найбільш релевантним компаратором в умовах реальної клінічної практики в Україні. Проте рекомендації уповноваженого органу не були враховані.

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 досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу алемтузумаб для лікування пацієнтів з високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним препаратом, що модифікує захворювання, після неефективності фінголімоду компаратором було обрано лікарський засіб окрелізумаб.

Оскільки даний компаратор не є релевантною поточною та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовується у великій кількості пацієнтів в умовах реальної клінічної практики ведення пацієнтів з високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, доказові дані, що надані у клінічному та фармакоекономічному розділах досьє не можуть бути використані в локальних умовах України для визначення наявності чи відсутності клінічних та економічних переваг застосування заявленого лікарського засобу з метою надання відповідних рекомендацій МОЗ України щодо заявленої медичної технології.

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

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 (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу алемтузумаб для лікування дорослих пацієнтів з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, для застосування процедур 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.

Для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу алемтузумаб для лікування пацієнтів з високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним препаратом, що модифікує захворювання, в тому числі фінголімодом, компаратором було обрано лікарський засіб окрелізумаб. Оскільки даний компаратор не є поточною та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовується у великій кількості пацієнтів в умовах реальної клінічної практики ведення пацієнтів з високоактивним РРРС, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним ПМПЗ, представлена у поточній редакції досі інформація не може бути використана в локальних умовах України для визначення наявності чи відсутності клінічних та економічних переваг застосування заявленого лікарського засобу з перспективи системи охорони здоров'я (платника).

Звертаємо увагу, що станом на дату підготовки висновку уповноваженого органу в Україні відсутні затверджені наказом МОЗ України галузеві стандарти (стандарти медичної допомоги чи уніфіковані клінічні протоколи) у сфері охорони здоров'я, які регламентують надання медичної допомоги хворим на РС. Також, на думку клінічних фахівців, створення галузевих стандартів (стандарти медичної допомоги чи уніфіковані клінічні протоколи) сприятиме упорядкуванню надання медичної допомоги пацієнтам з РС. Орієнтовна потреба у заявленому лікарському засобі є невизначеною, враховуючи відсутність

Алемтузумаб для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРС), які належать до такої групи: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, 18.08.2023

актуальних релевантних статистичних даних щодо РС в Україні станом на рік проведення державної ОМТ.

За результатами проведеної державної ОМТ заявнику рекомендовано оновити дані щодо клінічної ефективності, безпеки, фармакоекономічного аналізу та аналізу впливу на показники бюджету заявленого лікарського засобу (алемтузумаб) порівняно з релевантним компаратором для умов реальної клінічної практики в Україні для лікування пацієнтів дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, для повторного проведення державної ОМТ.

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.