



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:
даратумумаб

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 30.05.2023

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 30.05.2023 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

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

РП UA/18025/01/01 термін дії з 09.04.2020 по 09.04.2025.

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

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

2) торговельна назва лікарського засобу:

ДАРЗАЛЕКС[®].

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

¹<http://www.drlz.com.ua/>

Daratumumab.

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

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

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

5) форма випуску: концентрат для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

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

Рецидивуюча/рефрактерна множинна мієлома.

Схема застосування препарату як монотерапії (режим застосування у вигляді 4-тижневих циклів): рекомендована доза Дарзалексу[®] становить 16 мг/кг маси тіла. Лікарський засіб вводять шляхом внутрішньовенних інфузій відповідно до схеми застосування, яка представлена в таблиці 1.

Таблиця 1. Схема застосування препарату Дарзалекс[®] як монотерапії (режим застосування у вигляді 4-тижневих циклів)

Тижні	Схема застосування
Тижні 1–8	Щотижня (всього 8 доз)
Тижні 9–24 ^a	Кожні два тижні (всього 8 доз)
3 тижня 25 ^b	Кожні чотири тижні до прогресування захворювання

^a Першу дозу схеми застосування кожного 2-тижневого циклу вводять на тижні 9.

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

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

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

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

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

РП UA/18025/01/01 термін дії з 09.04.2020 по 09.04.2025².

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

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

Встановлено, що даратумумаб сильно інгібує *in vivo* ріст пухлинних клітин, що експресують CD38. На підставі досліджень *in vitro*, даратумумаб може виконувати декілька ефекторних функцій, наслідком чого є імуноопосередкована загибель пухлинних клітин. Ці дослідження дозволяють припустити, що даратумумаб може викликати лізис пухлинних клітин шляхом комплемент-залежної цитотоксичності, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, а також антитілозалежного клітинного фагоцитозу у злюкисних пухлинах, що експресують CD38. У результаті лізису клітин, опосередкованого даратумумабом, зменшується чисельність підгруп мієлоїдних супресорних клітин

²<http://www.drlz.com.ua/>

(CD38+MDSC), регуляторних Т-клітин (CD38+Tregs) та В-клітин (CD38+Bregs). Як відомо, Т-клітини (CD3+, CD4+ і CD8+) експресують CD38 залежно від стадії розвитку та рівня активації. При лікуванні даратумумабом спостерігалось значне збільшення абсолютної кількості CD4+ і CD8+ Т-клітин, а також відсотка лімфоцитів в периферичній крові та кістковому мозку. Крім того, секвенування ДНК рецептора Т-клітин підтвердило, що клональність Т-клітин збільшується при застосуванні даратумумабу, що вказує на його імуномодулюючу дію, яка може сприяти клінічній відповіді.

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

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

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

Дарзалекс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою (далі – ррММ), попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії.

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

Дарзалекс® призначають:

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

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

У досє зазначено, що множинну мієлому включено до переліку орфанних захворювань відповідно до Наказу МОЗ України №778 від 27.10.2014 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань». Орфанні нозології не було включено до переліку пріоритетних станів в Україні із зазначенням необхідності їх фінансування за принципом соціальної солідарності.

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» першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань включено до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я.

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Множинна мієлома — злоякісне захворювання, в основі якого лежить моноклональна проліферація клітин В-лімфоїдного паростка гемопоєзу, зокрема плазмочитів, що продукують однорідний імуноглобулін, найчастіше класу G або A. Захворювання характеризується проліферацією плазматичних клітин у кістковому мозку, наявністю моноклонального імуноглобуліну в сироватці та/або у сечі, а також деструктивними змінами кісток.

За даними досьє згідно показників діяльності Гематологічної служби України за 2019 рік протягом останніх 20 років поступово зростає захворюваність на множинну мієлому. За тими ж даними, у 2019 р. показник захворюваності склав 2,4 на 100 тис. населення і був на 36,2 % вищим за аналогічний показник у 2017 р. і на 30,9 % порівняно із 2018 р. Поширеність ММ за останні 3 роки коливалась від 10,6 до 11,26 на 100 тис. населення. Відповідно до табличної частини показників діяльності Гематологічної служби України за 2019 р., захворюваність на ММ (С90.0) склала 669 в абсолютній кількості та 2,21 на 100 тис. дорослого населення. Поширеність ММ склала 3409 осіб або 11,26 на 100 тис. дорослого населення.

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі у досьє були використані дані Національного канцер-реєстру України³ щодо загальних показників за нозологією множинна мієлома (код МКХ-10 С90.0) за 2014-2018 рік і побудований прогноз на 7 років, тобто на 2019-2025 роки. Були враховані наступні показники: загальна кількість випадків захворювання; щорічний показник зростання випадків захворювання; кількість пацієнтів, що не прожили одного року з числа вперше виявлених; кількість пацієнтів, яких охоплено спеціальним лікуванням. Відповідно до даних Національного канцер-реєстру України за 2014–2018 рр., абсолютна кількість випадків захворювання на множинну мієлому щороку зростає.

Як зазначено у досьє, при розрахунку кількості цільової популяції пацієнтів із ррММ, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом (бортезоміб) та імуномодулюючий засіб (леналідомід) було враховано часовий фактор досягнення щонайменше третьої лінії терапії. Із сучасними методами лікування перший рецидив при множинній мієломі виникає у середньому через 3–4 роки, середнє значення 3,5 роки (за даними публікації Rajkumar V., 2020⁴). При цьому леналідомід застосовують до прогресування захворювання (згідно інструкції для медичного застосування), а бортезоміб вводять упродовж 3-тижневого курсу лікування (1 цикл), але не більш як упродовж 8 циклів, що еквівалентно 24 тижням або 0,5 року. Таким чином, пацієнт, у якого у 2017 р. була вперше діагностована множинна мієлома, упродовж 3,5 років отримає терапію леналідомідом та піврічне лікування бортезомібом. Відповідно, потреба у застосуванні заявленого лікарського засобу для лікування ррММ у такого пацієнта виникла у 2021 році.

Для визначення кількості пацієнтів з ррММ і досвідом лікування ≥ 3 лініями терапії серед загальної кількості пацієнтів з множинною мієломою був проведений аналіз публікацій (Kropff et al., 2014⁵, Waal et al., 2015⁶, Offidani et al., 2013⁷, San-Miguel et al., 2014⁸, Gamberi et

³<http://ncru.inf.ua/>

⁴<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989217/>

⁵Kropff M., Vogel M., Kreter A. et al. Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone with or without Continuous Low-Dose Oral Cyclophosphamide for Primary Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: Final Results of a National Multicenter Randomized Controlled Phase III Study. *Blood* (2014) 124 (21): 3470.

⁶de Waal E.G.M., de Munck L., Hoogendoorn M. et al. Combination therapy with bortezomib, continuous low-dose cyclophosphamide and dexamethasone followed by one year of maintenance treatment for relapsed multiple myeloma patients. *Br J Haematol.* 2015 Dec; 171 (5): 720–5.

⁷Offidani M., Corvatta L., Leoni P. Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer Journal* vol. 3, page 162 (2013).

⁸San-Miguel J.F., Hungria V.T.M., S.-SooYoon. et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncol.* V.e 15, Issue 11, Oct.r 2014, P 1195–120.

al., 2020⁹), присвячених лікуванню ррММ із епідеміологічними показниками; в середньому даний показник становив 10% від загальної кількості.

За даними аналізу, представленого у досьє, розмір цільової когорти пацієнтів з ррММ, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб, яким може бути показане застосування даратумумабу становить 46 пацієнтів у 2021 році, 47 – у 2022 році, 48 – у 2023 році, 49 – у 2024 році та 51 – у 2025 році.

Уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) під час верифікації представлених даних щодо пріоритетності захворювання станом на дату підготовки висновку у відкритому доступі були знайдені дані показників діяльності Гематологічної служби України за 2020 рік¹⁰. За даними звітів з областей протягом останніх десяти років зростають показники захворюваності та поширеності множинної мієломи, причому ця тенденція представлена вже протягом 20 років і у Національному канцер-реєстрі України. У 2020 р. показник захворюваності склав 2,22 на 100 тис. населення. Відповідно до даних у табличній формі - показників діяльності Гематологічної служби України за 2020 р., захворюваність на множинну мієлому (С90.0) склала 563 в абсолютній кількості та 2,01 на 100 тис. дорослого населення. Поширеність множинної мієломи склала 3554 осіб або 12,69 на 100 тис. дорослого населення. Уповноважений орган зазначає, що тенденція за показниками поширеності та захворюваності множинної мієломи за даними Гематологічної служби України за 2020 рік зберігається порівняно з даними за 2019 рік. Крім того, наведені показники є послідовними з Національним канцер-реєстром України, дані якого були враховані заявником при розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом знайдена додаткова інформація щодо епідеміологічних показників множинної мієломи в Україні та світі.

За даними Європейської гематологічної асоціації (European Hematology Association, ЕНА) та Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology)¹¹ множинна мієлома — це плазмоцитарне новоутворення, на частку якого припадає 1–1,8% усіх ракових захворювань. Множинна мієлома є другою за поширеністю гематологічною злоякісною пухлиною з приблизною захворюваністю в Європі 4,5–6,0/100 000/рік. Незважаючи на значне покращення виживаності пацієнтів за останні 20 років, лише 10%-15% пацієнтів досягають або перевищують очікувану виживаність порівняно з відповідною загальною популяцією.

За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів Orphanet¹² поширеність множинної мієломи (код ОРФА:29073) становить 1-5/10 000.

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)¹³ у 2019 році за показником втрачених років життя з поправкою на непрацездатність (DALY) в Україні множинна мієлома у всіх вікових категоріях спричиняє втрату 19 588 років життя (130 позиція за даним показником серед усіх захворювань), смертність - 731 особа (71 позиція), захворюваність – 1 053 (199 позиція), поширеність - 3 095 (226 позиція).

Уповноважений орган зауважує, що при розрахунку потреби системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі заявником був врахований лише показник захворюваності, без надання обґрунтування на запит уповноваженого органу щодо неврахування показника поширеності. Отже, уповноважений орган зазначає, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування даратумумабу може бути значно вищою.

⁹Gamberi B., Berthou C., Hernandez, Semenzato G. et al. A Noninterventional, Observational, European Post-Authorization Safety Study of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide, May 2020, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20 (10).

¹⁰<http://www.ipktm.com.ua/>

¹¹[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext)

¹² https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=EN&diseaseGroup=Multiple+myeloma

¹³ <http://www.healthdata.org>

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): пацієнти з ррММ, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії.

Втручання (I, intervention): даратумумаб, концентрат для розчину для інфузій 20 мг/мл, який вводять у дозі 16 мг/кг в/в крапельно; тижні 1-8 – щотижня (всього 8 доз), тижні 9-24 – кожні 2 тижні (всього 8 доз), з 25-го тижня до прогресування захворювання – кожні 4 тижні.

Компаратор (C, comparator): комбінація помалідоміду з низькими дозами дексаметазону; помалідомід, капсули тверді 4 мг, рекомендована початкова доза становить 4 мг 1 раз/добу з 1-го по 21-й день із повторним циклом через 28 днів; дексаметазон, таблетки 40 мг, рекомендована доза становить 40 мг 1 раз/добу на 1-й, 8-й, 15-й та 22-й дні кожного 28-денного циклу лікування.

Кінцеві точки (O, outcomes): загальна виживаність (overall survival, OS), виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), роки життя, скориговані за якістю (quality-adjusted life year, QALY), додані роки життя (life-years gained, LYG).

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником було зазначено, що за даними міжнародних третинних джерел третя лінія терапії пацієнтів з ррММ, які отримали дві або більше попередні лінії терапії, включаючи леналідомід та інгібітор протеасом (бортезоміб), та які були неефективними включає схеми: помалідомід/дексаметазон (NCCN, 2022); помалідомід/дексаметазон/бортезоміб (NCCN, 2022); даратумумаб з карфілзомібом і дексаметазоном; ізатуксимаб з карфілзомібом і дексаметазоном; комбінації елотузумаб або ізатуксимаб з помалідомідом і дексаметазоном; комбінація даратумумаб з помалідомідом і дексаметазоном (EHA-ESMO, 2021); леналідомід/дексаметазон для III лінії, а помалідомід/дексаметазон починаючи із IV лінії (NICE, 2018); схеми глюкокортикоїдів разом з різними комбінаціями ЛЗ (Duodocim, 2018). Лікарські засоби карфілзоміб, ізатуксимаб, елотузумаб не зареєстровані в Україні.

Серед препаратів, які включені до Національного переліку основних лікарських засобів (далі - Національний перелік) для лікування множинної мієломи є інгібітор протеасом бортезоміб, але згідно рекомендацій NICE, 2018¹⁴, його можна застосовувати на попередніх лініях терапії або у комбінації з панобіноставом і дексаметазоном.

Помалідомід не внесено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома», оскільки він був затверджений у 2015 р. до реєстрації помалідоміду в Україні.

Згідно даних закупівель за бюджетні кошти в 2020 р. системи публічних закупівель України ProZorro, був виявлений договір № 269 від 17.12.2020 між виконавчим органом Київської міської ради та Спільним українсько-естонським підприємством ТОВ «Оптіма-Фарм» на поставку 10 101 капсул помалідоміду на суму 94 569 905,43 грн.

Отже, помалідомід є препаратом, який закуповують за бюджетні кошти в Україні і рекомендований провідними міжнародними керівництвами у якості ЛЗ, який застосовують фахівці з лікування ррММ.

За результатами верифікації вибору комбінації помалідоміду із низькими дозами дексаметазону в якості компаратора уповноважений орган додатково зауважує, що помалідомід включено до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом "Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих", затвердженого Постановою

¹⁴<https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>

Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року, а дексаметазон включено у додатковий перелік пункту 3 “Гормони та антигормони” розділу VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби” Національного переліку та за даними Prozorго закуповується Державним підприємством “Медичні закупівлі України”. Загальна кількість закупівель за результатами проведених тендерів на 2021 становила 18 679 капсул, 2022 рік - 27 384 капсул, 2023 рік - 41 270 капсул помалідоміду.

Таким чином, обґрунтування заявника є неповним, проте помалідомід у комбінації із низькими дозами дексаметазону є прийнятним компаратором в рамках проведення даної державної ОМТ лікарського засобу даратумумаб для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імунomodуючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії.

Для проведення **порівняльного клінічного аналізу ефективності** застосування монотерапії даратумумабом і помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень відповідно до визначеного клінічного питання за схемою PICO. За результатами пошуку не було виявлено відповідних прямих порівняльних клінічних досліджень.

Заявником були побудовані окрема пошукова стратегія для виявлення доказових даних клінічної ефективності даратумумабу і окрема пошукова стратегія для пошуку доказових даних клінічної ефективності помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону при ррММ.

При пошуку доказових даних щодо клінічної ефективності монотерапії даратумумабом при ррММ основними *критеріями включення* були: дорослі пацієнти, ррММ, монотерапія даратумумабом, клінічні дослідження, в тому числі рандомізовані клінічні дослідження всіх стадій; *критерії виключення*: огляди, публікації, відмінні від клінічних досліджень, фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження, неінтервенційні дослідження, непорівняльні дослідження, дослідження випадок-контроль, перехресні дослідження; вторинні джерела інформації; публікації, що недоступні англійською мовою; хворі на ррММ, яким для лікування хвороби не призначали бортезоміб і леналідомід або застосовували іншу терапію. За результатами пошуку та відбору релевантних публікацій для подальшого аналізу заявником було відібрано публікацію *Lonial et al., 2016*¹⁵, у якій представлено відкрите дослідження фази II SIRIUS.

При пошуку доказових даних щодо клінічної ефективності помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону при ррММ основними *критеріями включення* були: дорослі пацієнти, ррММ, терапія помалідомідом у комбінації з низькими дозами дексаметазону, клінічні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, інтервенційні, клінічні дослідження фази II–IV, пацієнти європеїдної раси; *критерії виключення*: огляди, публікації, відмінні від клінічних досліджень, неінтервенційні дослідження, вторинні джерела інформації, публікації, що недоступні англійською мовою, клінічні дослідження фази I, апостеріорні аналізи, ретроспективні дослідження, пацієнти, яким не призначали бортезоміб і леналідомід для лікування ррММ, або застосовували інше лікування; пацієнти не європеїдної раси. За результатами пошуку та відбору релевантних публікацій для подальшого аналізу

¹⁵Lonial S., et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial, Lancet. 2016 Apr 9; 387 (10027): 1551–1560

заявником було відібрано 3 публікації: *Richardson et al., 2014*¹⁶ (дослідження MM-002), *San-Miguel et al., 2013*¹⁷ (дослідження MM-003) та *Attal et al., 2019*¹⁸ (ICARIA-MM).

У досьє зазначено, що при відсутності прямих порівняльних досліджень заявленого лікарського засобу та компаратора та відсутності порівняльних клінічних досліджень для монотерапії ррММ даратумумабом можливим є проведення наївного порівняння, однак такий підхід має безліч недоліків, оскільки відбувається повна втрата контрольованого характеру обох досліджень, а отриманий результат вже не позбавлений спотворюючих факторів (англ. confounding bias). Іншим варіантом проведення надійного непрямого порівняння в таких умовах є метод узгодженого скоригованого непрямого порівняння (англ. matching-adjusted indirect comparison або МАІС). У досьє вказано, що МАІС представлено у публікації *Pelligra et al., 2017*¹⁹, яка присвячена аналізу ефективності витрат на застосування помалідоміду, карфілзомібу і даратумумабу при важколікованій ррММ у США, та знайдена заявником в результаті ручного пошуку.

Таким чином, для проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування даратумумабу і помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону у пацієнтів з ррММ заявником були використані результати МАІС, представлені у публікації *Pelligra et al., 2017*.

Адаптації опублікованих результатів МАІС у публікації *Pelligra et al., 2017* для даратумумабу і помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону передував аналіз клінічних досліджень, що були відібрані за результатами пошукових стратегій у досьє. В результаті даного аналізу заявником було виключено публікацію *Attal et al., 2019* через суттєві відмінності у початкових характеристиках пацієнтів (медіана і діапазон кількості попередніх ліній терапії) та публікацію *San-Miguel et al., 2013*, в яких описані клінічні дослідження помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону, у зв'язку з відмінністю за локаціями дослідницьких центрів та певною мірою за критеріями включення і виключення пацієнтів та їх початковими характеристиками.

Водночас, як зазначається у досьє, у публікації *Pelligra et al., 2017* для проведення МАІС на початку були розглянуті дослідження MM-003 (*San-Miguel et al., 2013*) та MM-002 (*Richardson et al., 2014*) для технології помалідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону, а дослідження SIRIUS (*Lonial et al., 2016*) – для монотерапії даратумумабом. Дані дослідження включали пацієнтів, які проходили співставну кількість попередніх схем лікування; дизайн досліджень, критерії включення/виключення, країни, в яких знаходились дослідницькі центри, критерії оцінки, визначення кінцевих точок та початкові характеристики були перевірені на співставність для доцільності оцінки. Висновком такої перевірки даних стало рішення авторів публікації *Pelligra et al., 2017*, що дослідження MM-002 (*Richardson et al., 2014*) та SIRIUS (*Lonial et al., 2016*) є сумісними, але дослідження MM-003 (*San-Miguel et al., 2013*) включало багато пацієнтів за межами Північної Америки на відміну від інших досліджень, які включали переважно пацієнтів із США та Канади. Крім того, результати лікування у дослідженнях SIRIUS (*Lonial et al., 2016*) і MM-003 (*San-Miguel et al., 2013*) відрізнялись у пацієнтів з Північної Америки та за її межами після того, як інші відповідні початкові характеристики були відслідковані. Отже, у публікації *Pelligra et al., 2017*

¹⁶Richardson, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*, 2014, 123 (12)

¹⁷San-Miguel, et al. MM-003: a phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of clinical oncology*, 2013, 31

¹⁸Attal M., et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet (london, england)*, 2019, 394.10214 (2096–2107)

¹⁹Pelligra C.G., Parikh K., Shien Guo, et al. Cost-effectiveness of Pomalidomide, Carfilzomib, and Daratumumab for the Treatment of Patients with Heavily Pretreated Relapsed–refractory Multiple Myeloma in the United States, *Clinical Therapeutics/ Volume 39, Number 10*, 2017

дослідження MM-002 (Richardson et al., 2014) було обране в якості індексного, а його дані були переоцінені, щоб точно відповідати даним пацієнтів у дослідженні SIRIUS (Lonial et al., 2016) для даратумумабу.

З урахування викладеного вище для проведення порівняльного аналізу ефективності застосування монотерапії даратумумабом та помалідоміду у комбінації з дексаметазоном у пацієнтів з ррММ заявником були виключені дослідження, що описані у публікаціях Attal et al., 2019 та San-Miguel et al., 2013, а результати MAIC із публікації Pelligra et al., 2017 (на основі досліджень SIRIUS і MM-002) були адаптовані заявником та використані для проведення подальшого економічного аналізу для локальних умов системи охорони здоров'я України.

Отже, інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу даратумумабу представлена в досьє за даними відкритого багатоцентрового дослідження фази II SIRIUS (Lonial et al., 2016), метою якого було оцінити ефективність у пацієнтів із множинною мієломою та незадоволеною медичною потребою, зокрема тих, хто були рефрактерні до останнього режиму лікування після прийому принаймні трьох попередніх ліній терапії (включаючи інгібітори протеасоми та імуномодулюючі препарати), або хвороба яких була рефрактерною як до останньої терапії інгібітором протеасом, так і до імуномодулюючих препаратів, які вони отримували, незалежно від кількості попередніх ліній лікування.

Інформація щодо клінічної ефективності визначеного компаратора помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону представлена в досьє за даними багатоцентрового рандомізованого відкритого дослідження фази I/II – MM-002 (Richardson et al., 2014), проведеного у 18 центрах США та Канади, розпочате у грудні 2009 року. У частині фази I дослідження встановлено максимальну переносиму дозу помалідоміду (4 мг/день у дні 1-21 28-денного циклу). Частина фази II присвячена оцінці ефективності та безпеки помалідоміду при застосуванні окремо або в комбінації з низькими дозами дексаметазону у пацієнтів з ррММ.

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності монотерапії даратумумабом та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону представлені у досьє за результатами MAIC, що представлені у публікації Pelligra et al., 2017, як зазначено вище у висновку уповноваженого органу. За даними MAIC для помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону порівняно з даратумумабом були отримані наступні результати для PFS: HR = 0,945 (95 % CI: 0,665 - 1,342; p = 0,749), що означає, що у будь-який момент часу пацієнти, які застосовують помалідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону мають на 5,5 % вище шанс виживаності без прогресування порівняно з пацієнтами, які отримують даратумумаб.

Уповноважений орган провів аналіз пошукових стратегій заявника та відбору релевантних публікацій, що представлені у досьє, та зазначає наступне.

При відборі релевантних публікацій щодо клінічної ефективності монотерапії даратумумабом пацієнтів із ррММ з подальшого аналізу заявником було виключено публікацію Lokhorst et al., 2015²⁰, оскільки у даній публікації описано нерандомізоване та непорівняльне дослідження даратумумабу фази I-II – GEN501. Причина виключення даної публікації не є обґрунтованою та послідовною з причиною включення дослідження SIRIUS (Lonial et al., 2016). Уповноважений орган зазначає, що у частині 2 дослідження SIRIUS (Lonial et al., 2016) усі пацієнти отримували даратумумаб у дозуванні 16 мг/кг, група порівняння була відсутня, однак дане дослідження було відібрано за результатами пошукової стратегії заявника та включено до подальшого аналізу на відміну від дослідження GEN501 (Lokhorst et al., 2015).

²⁰Lokhorst H.M., Plesner T., Laubach J.P. et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma, N Engl J Med 2015; 373: 1207–19

Додатковим критерієм виключення з аналізу заявником дослідження GEN501 (Lokhorst, 2015) було те, що згідно публікації результатів дослідження 76% пацієнтам на попередніх етапах лікування застосовувалась аlogenна трансплантація, що не відповідає локальній клінічній практиці в Україні. В дослідження SIRIUS (Lonial et al., 2016) було включено 80% пацієнтів, яким було проведено аlogenну трансплантацію стовбурових клітин, проте заявник не виключив дане дослідження через невідповідність локальній клінічній практиці в Україні, а обрав його єдиним для подальшого клінічного аналізу.

Крім того, з подальшого аналізу заявником було виключено публікацію Usmani et al., 2016²¹, у якій представлено об'єднаний оновлений аналіз даних пацієнтів з ррММ, які отримували даратумумаб у дозі 16 мг/кг у двох дослідженнях – GEN501 та SIRIUS. Заявником було зазначено, що публікація Usmani et al., 2016 була виключена оскільки у 2 фазі дослідження у пацієнтів, що отримували 16 мг/кг даратумумабу, після 2-х доз був 3-тижневий період “вимивання” (англ. washout period) для визначення фармакокінетичних показників, однак метою авторів даної публікації було провести повний та оновлений аналіз клінічної ефективності монотерапії у дозі 16 мг/кг за даними пацієнтів з двох досліджень (GEN501 та SIRIUS). Результати у публікації Usmani et al., 2016 представлено за оцінкою відповіді на лікування (загальна частота відповіді, часткова, повна, дуже добра часткова, мінімальна відповідь), виживаності без прогресування (PFS), загальної виживаності (OS) та профілю безпеки.

При відборі релевантних публікацій щодо клінічної ефективності помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону при ррММ заявником було виключене дослідження ММ-003 (San-Miguel et al., 2013) через відмінності з дослідженнями SIRIUS (Lonial et al., 2016) та ММ-002 (Richardson et al., 2014) у розташуваннях центрів, відсотку пацієнтів зі статусом ECOG 2-3 та у зв'язку з відмінністю в оцінюваних результатах між пацієнтами з Північної Америки та поза її межами в дослідженнях ММ-002 (Richardson et al., 2014) та ММ-003 (San-Miguel et al., 2013). Уповноважений орган зауважує, що обґрунтування виключення дослідження ММ-003 (San-Miguel et al., 2013), представлено з публікації Pelligra, 2017, в якій було представлено ефективність витрат помалідоміду у комбінації з дексаметазоном порівняно з даратумумабом з точки зору системи охорони здоров'я США.

На звернення уповноваженого органа надати пояснення, чому при проведенні ОМТ в умовах України необхідним є врахування даних у більшій мірі пацієнтів з дослідницьких центрів США і виключення з аналізу дослідження, що описане у публікації San-Miguel, 2013, більшість дослідницьких центрів якого було розташовано у Європі, та яким чином було перевірено відмінність в оцінюваних результатах між пацієнтами з Північної Америки та поза її межами в дослідженнях, що описані у публікаціях Richardson, 2014 та San-Miguel, 2013 заявником не було надано обґрунтованого пояснення, яким чином розташування центрів США та поза межами США має вплив на відмінності в оцінюваних клінічних результатах між пацієнтами. В результаті аналізу зазначених публікацій уповноваженим органом встановлено, що окремих результатів по центрах у даних публікаціях та додаткових матеріалах не представлено.

Крім того, з подальшого аналізу заявником було виключено публікацію Dimopoulos et al., 2015, у якій представлено оновлені результати дослідження ММ-003 застосування помалідоміду у комбінації з дексаметазоном з довшою медіаною спостереження за визначеними у досьє кінцевими клінічними точками OS та PFS.

Дослідження STRATUS (Dimopoulos et al., 2016²²) також було виключено заявником при відборі релевантних публікацій щодо клінічної ефективності помалідоміду у комбінації з

²¹Usmani S.Z., Weiss B.M., Plesner T., Bahlis N.J. et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 7; 128 (1): 37–44.

²²Dimopoulos M.A., Palumbo A., Corradini P. et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. Blood. 128 (4) (pp 497–503), 2016.

низькими дозами дексаметазону у зв'язку з тим, що дане дослідження є відкритим, нерандомізованим, непорівняльним дослідженням, первинними кінцевими точками якого є побічні реакції, а вторинними загальна відповідь, виживаність без прогресування та загальна виживаність. Однак відповідно до критеріїв включення та виключення, визначених заявником, виключення відкритих, нерандомізованих, непорівняльних досліджень не передбачалось.

Кінцевий результат порівняльної клінічної ефективності монотерапії даратумумабом та комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону у досьє представлено за даними економічної публікації "Cost-effectiveness of Pomalidomide, Carfilzomib, and Daratumumab for the Treatment of Patients with Heavily Pretreated Relapsed–refractory Multiple Myeloma in the United States" Pelligra et al., 2017, яка була знайдена заявником ручним пошуком. Метою дослідження, що представлено у публікації Pelligra et al., 2017, є оцінка клінічного та економічного впливу помалідоміду у комбінації з дексаметазоном порівняно з монотерапією даратумумабом та монотерапією карфілзомібом у пацієнтів з ррММ. Авторами публікації було розроблено модель ефективності витрат для оцінки витрат та результатів для здоров'я протягом 3-річного періоду часу за 3 станами здоров'я: без прогресування, після прогресування та смерті. Основним джерелом даних про ефективність було непряме порівняння проведене з використанням методу узгодженого скоригованого непрямого порівняння (MAIC) із використанням даних із досліджень ММ-002 (Richardson et al., 2014) та SIRIUS (Lonial et al., 2016). У даному дослідженні інтервенцією була комбінація помалідоміду з дексаметазоном, а компараторами - даратумумаб та карфілзоміб, що не відповідає визначеному у досьє PICO, а результати порівняльної клінічної ефективності представлено лише за сурогатною кінцевою точкою (PFS). Даний аналіз проведений для умов системи охорони здоров'я США. Також при проведенні MAIC у публікації Pelligra et al., 2017 враховані дослідження з більш раннім зрізом даних, порівняно із вже доступними опублікованими даними на момент подачі досьє та проведення державної ОМТ для лікарського засобу даратумумаб.

Варто зауважити, що заявником не було проведено пошуку публікацій, в яких було б представлено непряме порівняння заявленого лікарського засобу та компаратора, а публікація Pelligra et al., 2017 була знайдена ручним пошуком, як зазначив заявник.

За результатами верифікації пошукових стратегій заявника уповноваженим органом у відкритому доступі було знайдено публікацію Sanden et al., 2018²³, метою якої було порівняти результати щодо виживаності без прогресування (PFS) та загальної виживаності (OS) пацієнтів з ррММ при застосуванні монотерапії даратумумабом та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону за допомогою MAIC. У даній публікації інтервенцією була монотерапія даратумумабом, а компаратором - помалідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону, що є послідовним з визначеним у досьє PICO. У даній публікації представлено результати за визначеними у досьє клінічними точками для помалідомід-наївних пацієнтів, оскільки у дослідженнях GEN501 та SIRIUS 55% пацієнтів, що отримували даратумумаб у дозі 16 мг/кг, попередньо отримували помалідомід та були використані дані з довшим періодом спостереження (об'єднані дані досліджень GEN501 та SIRIUS для монотерапії даратумумабом за даними публікації Usmani et al., 2016; дані досліджень ММ-003 (San-Miguel et al., 2013) та STRATUS (Dimopoulos et al., 2016) для помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону).

Уповноважений орган зауважує, що відповідно до визначеного заявником у досьє PICO кінцеві точки включали загальну виживаність (OS), виживаність без прогресування (PFS), роки життя, скориговані за якістю (QALY) та додані роки життя (LYG), однак результати порівняльної клінічної ефективності представлені заявником лише для PFS (для помалідоміду

²³Sanden, et al., 2018 "Comparative Efficacy of Daratumumab Monotherapy and Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in the Treatment of Multiple Myeloma: A Matching Adjusted Indirect Comparison" Oncologist. 2018 Mar;23(3):279-287. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0103. Epub 2017 Nov 30

у комбінації з низькими дозами дексаметазону порівняно з даратумумабом). Додатково уповноважений орган зауважує, що QALY та LYG не є кінцевими точками оцінки клінічної ефективності, а є змодельованими показниками, що розраховуються за результатами проведення фармакоеконімічного аналізу.

За результатами проведеної державної ОМТ уповноважений орган зазначає, що у клінічному розділі досьє представлені інформаційні блоки відповідно до рекомендацій Настанови, а саме формування клінічного питання з використанням схеми PICO; вибір та обґрунтування технології порівняння; опис методу пошукової стратегії: визначення критеріїв відбору релевантних досліджень, враховуючи типи публікацій, особливостей пацієнтів, медичних втручань та результатів лікування; систематичний пошук та огляд літератури; опис включених публікацій, оцінка їх методологічної якості; аналіз та інтерпретація результатів кожного включеного дослідження.

Однак є зауваження до коректності відбору релевантних публікацій, які відповідають визначеному у досьє PICO (популяція, інтервенція, компаратор, кінцеві точки), необґрунтованого виключення публікацій, представлення результатів в клінічному розділі досьє з економічної публікації, знайденої ручним пошуком, виключно за сурогатною кінцевою точкою PFS, при наявності на момент проведення державної ОМТ результатів за клінічною кінцевою точкою OS. Уповноважений орган зауважує, що відповідно до рекомендацій Настанови оцінка переваг для здоров'я при проведенні ОМТ має бути здійснена на основі аналізу клінічно значущих кінцевих точок і результатів, які є важливими при захворюванні, та результати лікування слід аналізувати протягом найдовшого доступного періоду спостереження.

Уповноваженим органом під час верифікації та аналізу результатів стратегії пошуку інформації щодо порівняльної клінічної ефективності заявника знайдено непряме порівняння, проведене з використанням методу узгодженого скоригованого непрямого порівняння (MAIC), яке відповідає визначенням у досьє інтервенції та компаратору, з наявними результатами щодо порівняльної клінічної ефективності даратумумабу та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону як за клінічною кінцевою точкою OS, так і за сурогатною кінцевою точкою PFS (що є визначеними у досьє) протягом найдовшого доступного періоду лікування, а також наявними результатами за визначеними клінічними точками для помалідомід-наївних пацієнтів. Запит уповноваженого органу щодо розгляду релевантної публікації не був врахований заявником при представленні результатів оцінки у клінічному та економічному розділах досьє.

Щодо результатів аналізу безпеки заявленого лікарського засобу даратумумабу та компаратора помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону у досьє за основу було взято дані щодо частот побічних реакцій (далі - ПР) з інструкцій для медичного застосування інших країн, зокрема Канади (Drug Product monograph).

Також представлено аналіз ПР при застосуванні помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону за даними публікації *San-Miguel et al., 2013* та при застосуванні монотерапії даратумумабом за даними публікації *Usmani et al., 2016*. Узагальнені дані аналізу безпеки застосування монотерапії даратумумабом та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону за даними досьє представлено нижче у таблиці 2.

Таблиця 2. Узагальнені дані аналізу безпеки застосування монотерапії даратумумабом та комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону при ррММ

ПР	Пом + ндДекс, (n = 300), %*	Даратумумаб, (n = 156), %*	Даратумумаб, інструкція для медичного	Даратумумаб, n = 148 ²⁵ , поширеність >	Даратумумаб, спільний показник,
----	-----------------------------------	-------------------------------	---	--	---------------------------------------

²⁵ Usmani S.Z., Weiss B.M., Plesner T., Bahlis N.J. et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 7; 128 (1): 37–44

Даратумумаб як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії, 30.05.2023

			застосування ²⁴ поширеність >3%	3%	%**
Анемія	81 (27%)	27 (17,3%)	16%	26 (17,6%)	16,7%
Нейтропенія	142 (42%)	19 (12,2%)	38%	15 (10,1%)	24,6%
Тромбоцитопенія	62 (21%)	22 (14,1%)	27%	21 (14,2%)	20,6%
Лейкопенія	26 (9%)	7 (4,5%)	-	-	4,5%
Фебрильна нейтропенія	20 (7%)	-	-	-	-
Лімфопенія	11 (4%)	9 (5,8%)	8%	-	6,9%
Втома	14 (5%)	-	5%	-	5%
Пропасниця	9 (3%)	-	-	-	-
Слабкість	10 (3%)	-	-	-	-
Пневмонія	27 (9%)	9 (5,8%)	11%	-	8,4%
Гіпокаліємія	9 (3%)	-	-	-	-
Гіперкальціємія	11 (4%)	5 (3,2%)	-	-	3,2%
Гіперглікемія	9 (3%)	-	-	-	-
Біль у спині	11 (4%)	-	-	-	-
Біль в кістках	19 (6%)	-	-	-	-
Гостра ниркова недостатність	9 (3%)	-	-	-	-
Артеріальна гіпертензія	-	7 (4,5%)	5%	-	-
Інфекції ВДШ	-	-	5%	-	-
Задишка	-	-	3%	-	-
Діарея	-	-	3%	-	-
Інфузійна реакція	-	-	5%	-	-
Аномальні лабораторні показники (%):		ступінь токсич- ності 3	ступінь токсич- ності 4	-	-
Лейкоцити	-	26 (16,7%)	-	-	-
Гемоглобін	-	30 (19,2%)	-	-	19,2%
Тромбоцити	28%	15 (9,7%)	13 (8,4%)	-	18,1%
Нейтрофіли	-	26 (16,7%)	5 (3,2%)	-	-
Лімфоцити	-	46 (29,5%)	15 (9,6%)	-	-

²⁴<http://www.drlz.com.ua/>

ГГТ	3,2%	-	-	-	-
Кліренс креатиніну	4,6%	-	-	-	-
Фосфати	10,3%	-	-	-	-
Калій	6,2%	-	-	-	-
Натрій низький	-	6 (4%)	-	-	4%
Альбумін-скоригований високий кальцій	-	6 (3,9%)	5 (3,3%)	-	36,9%
Білок сечі	13,4%	-	-	-	-
Урати	30,2%	-	-	-	-

Пом+ндДекс – помалідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону; ВДШ – верхні дихальні шляхи; інфузійна реакція – важкі інфузійні реакції включали бронхоспазм, задишку, набряк гортані, набряк легень, гіпоксію та гіпертонію, інші інфузійні ПР включають закладеність носа, кашель, озноб, подразнення горла, блювання та нудоту.

*за даними інструкції для медичного застосування Канади (Drug Product monograph), ПР 3-4 ступеня;

**враховано ПР 3-4 ступеня за даними інструкції для медичного застосування Канади (Drug Product monograph), інструкції для медичного застосування лікарського засобу даратумумаб (ТН ДАРЗАЛЕКС)²⁶ та об'єднані дані пацієнтів з ррММ, які отримували даратумумаб у дозі 16 мг/кг у двох дослідженнях – GEN501 та SIRIUS, що представлені у публікації *Usmani et al., 2016*.

Уповноважений орган звертався до заявника з проханням привести у відповідність до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 (далі - Порядок) та рекомендацій 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) опис порівняльної оцінки профілю безпеки заявленого лікарського засобу та визначеного компаратора за запропонованим показанням, а саме представити опис пошукової стратегії, опис відбору релевантних публікацій та узагальнений висновок щодо порівняльної оцінки профілю безпеки даратумумабу та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону при лікуванні пацієнтів з ррММ, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імунomodуючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії, однак дане зауваження не було враховано заявником. В той же час, представлено дані щодо частоти виникнення побічних реакцій при застосуванні помалідоміду з низькими дозами дексаметазону за даними публікації *Sap-Miguel, 2013* та при застосуванні монотерапії даратумумабом за даними публікації *Usmani et al., 2016*, які попередньо були виключені заявником з аналізу при оцінці порівняльної клінічної ефективності.

Під час верифікації розрахунку спільного показника частот виникнення побічних реакцій для даратумумабу, який представлено у таблиці 2 уповноваженим органом були знайдені розбіжності, а саме щодо частот наступних побічних реакцій: анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія та альбумін-скоригований високий кальцій. Розрахунки зазначених показників не були надані заявником на запит уповноваженого органу.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України даратумумаб не включений до **14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011²⁷).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁸ наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої),**

²⁶<http://www.drlz.com.ua/>

²⁷<https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

²⁸https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Множинна мієлома”, затверджений наказом МОЗ від 02.11.2015 № 710²⁹. Інформація щодо застосування даратумумабу при ррММ відсутня.

У даному протоколі зазначається, що вибір лікування множинної мієломи визначається за віком та загальним станом пацієнта (перш за все необхідно визначити, чи є пацієнт кандидатом для проведення високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин), наявністю супутньої патології та додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта. Спеціальне протипухлинне лікування залежно від стадії захворювання, наявності супутньої патології, віку і тяжкості стану пацієнта передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації. Лікування пацієнтів із резистентними та рецидивними формами множинної мієломи відбувається за таким алгоритмом:

- ранні рецидиви – зміна тактики терапії на ту, яка відрізняється від 1-ї лінії;
- пізні рецидиви (тривалість ремісії після поліхіміотерапії більше року) – повторити такі самі схеми терапії, за допомогою яких була досягнута позитивна відповідь;
- пізні рецидиви (тривалість ремісії після аутологічної трансплантації кісткового мозку більше року) – тактика лікування повинна містити препарати нової лінії;
- пізні рецидиви (тривалість часткової ремісії після лікування бортезомібом більше 6 місяців) – можна повторити такі самі курси з бортезомібом.

Часто режими, які були використані для терапії 1-ї лінії, можуть привести до другої ремісії, якщо рецидив захворювання верифікований більше ніж, через 6 місяців.

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

1. Множинна мієлома: настанови з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології (Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2017)³⁰.

Даратумумаб – моноклональне антитіло, націлене на CD38, нещодавно був схвалений для лікування дорослих із ррММ, попереднє лікування у яких включало інгібітор протеасом та імуномодулюючий препарат, з наступним прогресуванням після лікування (рівень доказів II, ступінь рекомендації A).

Терапія після другого і подальших рецидивів множинної мієломи включає:

- помалідомід у комбінації з дексаметазоном та циклофосфамідом або іксазомібом, або обидва, або даратумумаб, або елотузумаб;
- даратумумаб;
- участь у клінічному дослідженні.

Під час верифікаційного аналізу уповноваженим органом знайдено оновлену настанову з клінічної практики **ESMO та Європейської гематологічної асоціації (European Hematology Association, EHA) 2021 року³¹**, дані з якої представлені нижче.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з ррММ, третя або наступні лінії терапії.

Режими терапії в разі рефрактерності до леналідоміду та бортезомібу включають:

- даратумумаб, карфілзоміб та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- ізатуксимаб, помалідомід та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- елотузумаб, помалідомід та дексаметазон (рівень доказів II, ступінь рекомендації B);
- ізатуксимаб, карфілзоміб та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- даратумумаб, помалідомід та дексаметазон (рівень доказів II, ступінь рекомендації B).

Режими терапії в разі рефрактерності до леналідоміду та чутливості до інгібіторів протеасоми:

²⁹https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf

³⁰<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2942145-5>

³¹[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext)

- даратумумаб, карфілзоміб та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- ізатуксимаб, помалідомід та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- елотузумаб, помалідомід та дексаметазон (рівень доказів II, ступінь рекомендації B);
- ізатуксимаб, карфілзоміб та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- даратумумаб, помалідомід та дексаметазон (рівень доказів II, ступінь рекомендації B);
- даратумумаб, бортезоміб та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- селінексор, бортезоміб та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A);
- венетоклакс, бортезоміб та дексаметазон (рівень доказів I, ступінь рекомендації A; для пацієнтів з мутацією t(11;14) або високим рівнем BCL2).

Альтернативні режими:

- помалідомід, циклофосфамід та дексаметазон (рівень доказів II, ступінь рекомендації B);

- даратумумаб (рівень доказів I, ступінь рекомендації A).

2. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Множинна мієлома (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2020 - Multiple Myeloma). Під час верифікаційного аналізу уповноваженим органом знайдена оновлена версія Version 3.2023, 08.12.22³², дані з якої представлені нижче.

Монотерапія даратумумабом включена до корисних режимів терапії за певних обставин та рекомендована для лікування пацієнтів після принаймні 3-х попередніх ліній терапії, що включали інгібітори протеасоми та імуномодулюючі засоби або в разі подвійної рефрактерності до інгібіторів протеасоми та імуномодулюючих засобів (категорія 2A).

Комбінація помалідоміду з дексаметазоном включена до корисних режимів терапії за певних обставин та рекомендована для лікування пацієнтів після принаймні 2-х попередніх ліній терапії, що включали інгібітори протеасоми та імуномодулюючі засоби, та в разі прогресування захворювання під час або протягом 60 днів після завершення останньої терапії (категорія 1).

3. Клінічна настанова Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії, Мієлома: діагностика і ведення (Myeloma: diagnosis and management NICE guideline, NG35), оновлено 25 жовтня 2018 року³³.

Інформація щодо застосування даратумумабу у даній настанові відсутня.

Застосування помалідоміду у поєднанні з дексаметазоном не рекомендовано в межах його реєстраційного посвідчення для лікування рецидивуючої та резистентної множинної мієломи у дорослих, які пройшли принаймні 2 попередні лікування, включаючи леналідомід і бортезоміб, і у яких хвороба прогресувала після останньої терапії (рекомендація заснована на результатах проведеної оцінки медичних технологій NICE помалідоміду для лікування рецидивуючої та резистентної множинної мієломи, яку раніше лікували леналідомідом і бортезомібом (TA 427³⁴): помалідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону рекомендується як варіант для лікування множинної мієломи у дорослих у разі третього або наступних рецидивів, тобто після 3-х попередніх курсів лікування, що включали як леналідомід, так і бортезоміб, лише якщо компанія надає помалідомід зі знижкою, погодженою в схемі доступу пацієнтів).

Додатково під час верифікаційного аналізу третинних джерел уповноваженим органом було знайдено наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови.

³²<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445>

³³<https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>

³⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>

Пан-Лондонські клінічні рекомендації з онкогематології, розлади плазматичних клітин (Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines Plasma Cell Disorders, 2020)³⁵.

Варіанти терапії множинної мієломи у разі трьох і більше рецидивів (IV і подальші лінії терапії) включають:

- даратумумаб (лише IV лінія);
- бортезоміб, панобінонат, дексаметазон (для пацієнтів, у яких була відповідь на бортезоміб раніше, без значної токсичності та досягнута стійка відповідь щонайменше 6 місяців);
- леналідомід, дексаметазон (якщо раніше не використовувався, слід розглянути можливість додавання іксазомібу);
- комбінації помалідоміду (для пацієнтів, які отримали принаймні три лінії терапії; потрібна комбінація помалідоміду і дексаметазон з циклофосфамідом або кларитроміцином краще за подвійну схему помалідоміду із дексаметазоном);
- комбінації бендамустину (додавання талідоміду до бендамустину та дексаметазону може мати вищу ефективність);
- участь у клінічному дослідженні.

Настанова 003250 “Множинна мієлома”. Настанови на засадах доказової медицини, створені DUODECIM Medical Publications, Ltd, дата останнього оновлення 05.03.2018³⁶.

Медикаментозне лікування мієломи

Поряд з традиційними цитотоксичними засобами для боротьби з мієломою стали доступними багато лікарських засобів з новими механізмами дії. Це також ускладнює вибір лікування і тому доцільно, щоб це робили гематологи або терапевти, які знайомі з лікуванням гематологічних захворювань.

Інтенсивна терапія з подальшим проведенням трансплантації аутологічних стовбурових клітин є лікуванням першої лінії для пацієнтів віком до 70(–75) років. Пацієнтам молодшого віку (< 50-60 років) з генетично поганим прогнозом можна також розглядати проведення алогенної трансплантації стовбурових клітин.

Лікування мієлом майже завжди включає глюкокортикоїди разом з різними комбінаціями наступних препаратів:

- інгібітори протеасоми (бортезоміб, карфілзоміб, іксазоміб);
- цитотоксичні препарати (циклофосфамід, мелфалан, бендамустин);
- імуномодулюючі препарати (талідомід, леналідомід, помалідомід);
- інші препарати: панобінонат і моноклональні антитіла (даратумумаб, елотузумаб).

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

Для оцінки ефективності витрат даратумумабу було використано методи витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-користь (cost-utility), в яких оцінювалися збережені роки життя (LYS) та додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування даратумумабу.

Фармакоеконімічна модель була адаптована з публікації Pelligra et al., 2017, яка присвячена аналізу ефективності витрат застосування помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону у порівнянні з карфілзомібом і даратумумабом при важколікованій ррММ для умов системи охорони здоров'я США.

Фармакоеконімічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з часовим горизонтом 3 роки. Тривалість циклу становить 28 днів. У моделі витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%. Проведений аналіз витрат за категоріями прямих медичних

³⁵https://www.kingshealthpartners.org/assets/000/003/349/Pan_London_Plasma_Cell_Guidelines_Jan_2020_original.pdf

³⁶ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3206>

витрат: вартість ЛЗ, медичних виробів, діагностичних методів, медичних послуг, вартість лікування ПР.

Модель Маркова включала 3 стани: «виживаність без прогресування» (англ. progression free survival або PFS), «постпрогресія» (англ. post-progression або PPr) і «смерть». Ймовірності переходів пацієнтів з одного стану Маркова в інший були вираховані на підставі непрямого порівняння за методом МАІС, проведеного у публікації Pelligra et al., 2017.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати фармакоеконічного аналізу даратумумабу за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> даратумумаб</p> <p><i>Компаратор:</i> комбінація помалідоміду з низькими дозами дексаметазону</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: пацієнти з ррММ, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імунотулювальний препарат і у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт склав 3 роки, медіана віку пацієнтів складала 68 років.</p> <p><i>Згідно з Настановою часовий горизонт фармакоеконічного аналізу має бути достатньо тривалим, щоб провести оцінку відмінностей між результатами та витратами на оцінюваний лікарський засіб та компаратор, а також фіксувати зміни в стані здоров'я пацієнта протягом часу, достатнього для оцінки таких змін в повному обсязі. Даний часовий горизонт не може вважатись достатньо тривалим, оскільки модель Маркова включала стан «смерть», тобто для оцінки змін в стані здоров'я пацієнтів в повному обсязі пацієнти мали пройти через усі стани моделі, проте наразі наприкінці третього року, відповідно до результатів моделювання, 58 пацієнтів із когорти заявленого лікарського засобу та 57 пацієнтів із когорти компаратора залишаються живими та продовжують лікування.</i></p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності:</p> <p>Для моделювання виживаності без прогресування та загальної виживаності - непряме порівняння за методом МАІС, проведене у публікації Pelligra et al., 2017, яке включало наступні дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● даратумумаб – дослідження SIRIUS (Lonial et al., 2016³⁷); ● комбінація помалідоміду з низькими дозами дексаметазону – дослідження MM-002 (Richardson et al., 2014³⁸).

³⁷Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387:1551–1560

³⁸Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014;123:1826–1832

		<p>Дані щодо безпеки: Частоти виникнення побічних реакцій, що виникали з частотою $\geq 3\%$ були проаналізовані на основі Drug Product Monograph, San Miguel et al., 2013³⁹.</p> <p>Дані щодо корисності: з публікації Pelligra, 2017⁴⁰ (першоджерелом даних щодо корисності зазначається публікація San Miguel et al., 2013 (дослідження ММ-003)).</p> <p>Показник корисності для стану виживаності без прогресування (PFS) = 0.73</p> <p>Зниження показника корисності через прогресування, PPr = -0,054</p> <p>Зниження показника корисності через ПР (анемія, втома, нейтропенія, тромбоцитопенія) = -0,049.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 3-річного часового горизонту було отримано результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2,319 LYS для даратумумабу та 2,302 LYS для комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону; ● 1,587 QALY для даратумумабу та 1,578 QALY для комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону. <p>Застосування даратумумабу забезпечує додаткові 0,02 LYS та 0,01 QALY порівняно з комбінацією помалідоміду з низькими дозами дексаметазону, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Ціна для даратумумабу (ТН ДАРЗАЛЕКС®), представлена з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 24.02.2021 р., з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки та податку на додану вартість (ПДВ). Оптова-відпускна ціна даратумумабу (20 мл у флаконі; 1 флакон) становить 45 511,89 грн.</p> <p>Витрати на одне застосування даратумумабу для одного пацієнта становлять 53 567,49 грн. Річні витрати на одного пацієнта – 3 696 156,81 грн.</p> <p>Витрати на одне застосування помалідоміду плюс низькі дози дексаметазону для одного пацієнта становлять 197 996,66 грн. Річні витрати на одного пацієнта - 2 573 56, 58 грн.</p> <p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на застосування ЛЗ; ● вартість медичних виробів та витратних матеріалів; ● вартість медичних послуг;

³⁹San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1055–1066.

⁴⁰Pelligra C.G., Parikh K., Shien Guo, et al. Cost-effectiveness of Pomalidomide, Carfilzomib, and Daratumumab for the Treatment of Patients with Heavily Pretreated Relapsed–refractory Multiple Myeloma in the United States, Clinical Therapeutics/ Volume 39, Number 10, 2017

		<ul style="list-style-type: none"> ● вартість діагностичних процедур, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; ● вартість лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення; ● вартість наступної лінії лікування (в стані PPr, після прогресування на фоні застосування даратумумабу або комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону) <p>Непрямі витрати в економічному аналізі враховані не були, оскільки досліджувана когорта представлена пацієнтами непрацездатного віку (середній вік — 68 років).</p> <p>Витрати на лікування станів були розраховані з використанням даних з доступних опублікованих тарифів:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 24.02.2021 р.; ● реєстр оптово-відпускних цін на вироби медичного призначення станом на 21.12.2016 р.; ● клініка «Оберіг» (тариф на госпіталізацію, на перебування у палаті стаціонару); ● клінічна лікарня «Феофанія» (вартість діагностичних тестів, консультацій фахівців і лабораторних досліджень); <p>Результат моделювання: Сумарні витрати на даратумумаб на горизонт моделювання 3 роки із дисконтуванням 3%: 6 846 028,21 грн. Сумарні витрати на помалідомід плюс низькі дози дексаметазону та на горизонт моделювання 3 роки з дисконтуванням 3%: 5 850 156,78 грн. Різниця витрат: 995 871,43 грн. <i>Витрати в стані прогресування (PPr) включали витрати на наступну лінію терапії, зокрема у разі неефективності помалідоміду у комбінації з дексаметазоном заявником був використаний даратумумаб. З перспективи держави як платника даратумумаб не може бути розглянутим в складі витрат на компаратор, оскільки відповідно до п. 4.1.4 Настанови компаратором має бути медична технологія, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні.</i></p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 110 983 868,37 грн/QALY; ● 60 199 875,70 грн/LYS. <p>Аналіз чутливості В досьє зазначено, що заявником був проведений багатофакторний аналіз чутливості за найбільш впливовими параметрами моделі — ціною ЛЗ, горизонтом дослідження (1 рік), ставкою дисконтування та діапазоном клінічної ефективності медичних технологій. Висновком заявника за результатами аналізу чутливості є те, що проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоеконімічних розрахунків до зміни ключових параметрів</p>

		<p>моделі. Заявник зазначає, що технологія даратумумабу в лікуванні ррММ залишається витратно-корисною порівняно з комбінацією помалідоміду з низькими дозами дексаметазону.</p> <p><i>Висновок заявника стосовно того, що заявлена технологія є витратно-ефективною, не є коректним, оскільки відповідно до заявленої моделі витрати на заявлену медичну технологію є неефективними, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.</i></p> <p><i>Проведений аналіз чутливості не відповідає рекомендованим методологічним підходам, адже не включає обґрунтування вибору параметрів та межі варіабельності для всіх параметрів, тому неможливо підтвердити висновок заявника про фактори, які мають найбільший вплив на значення показника ICER.</i></p>
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності заявника	<ol style="list-style-type: none"> 1. Протягом курсу терапії принаймні одна ПР з визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта. 2. З метою розрахунку вартості наступної схеми терапії для пацієнта, що зазнав прогресування ррММ на фоні застосування даратумумабу чи комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону та, відповідно, перейшов в марківський стан PPr, було зроблене припущення, що пацієнту буде змінене лікування з даратумумабу на комбінацію помалідоміду з низькими дозами дексаметазону і навпаки. 3. Ймовірність залишитися в стані PFS визначається як різниця між 1 (одиницею) та сумою ймовірностей переходу в інші стани. 4. Ймовірності переходів залишаються сталими протягом часового горизонту моделі, крім ймовірностей переходів зі стану PFS у стан «смерть», які змінюються в моделі залежно від віку пацієнта в кожному із циклів. 5. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги. Відповідний критерій для таких пацієнтів — отримання попередньо щонайменше двох ліній лікування, в т. ч. леналідоміду та бортезомібу. 6. ПР тривають 2 тижні (0,5 циклу), упродовж яких відбувається лікування.

Отже, за розрахунками заявника застосування даратумумабу забезпечує додаткові 0,02 LYS та 0,01 QALY порівняно з помалідомідом плюс низькі дози дексаметазону, а додаткові витрати становлять 995 871,43 грн на одного пацієнта протягом 3-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні даратумумабу для лікування множинної мієломи, становить 110 983 868,37 грн на один додатково набутий QALY та 60 199 875,70 грн на один додатково набутий LYS.

Витрати на один додатково набутий QALY є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує у 168 разів показник 5 ВВП на душу населення (110 983 868,37 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу

населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴¹.

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

1. У зв'язку з відсутністю відповідних даних для умов України, показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними публікації Pelligra et al., 2017 (періоджерелом даних щодо корисності зазначається публікація San Miguel et al., 2013 (дослідження MM-003)).

2. Медіани PFS, отримані за результатами когортного моделювання проведеного заявником, значно відрізняються від медіан PFS, отриманих за результатами непрямого порівняння за методом MAIC у публікації Pelligra, 2017, на якому ґрунтується фармакоеконімічний аналіз, а також медіани OS, отримані за результатами когортного моделювання, відрізняються від медіан OS, розрахованих за результатами проведеного математичного моделювання. Відповідно до Настанови, модель слід відкалібрувати таким чином, щоб змодельований прогноз збігався з реальними даними. Таким чином, модель не забезпечує рівень деталізації, необхідний для правильного визначення ефективності витрат порівнюваних медичних технологій.

3. Під час верифікації розрахунку спільного показника частот виникнення побічних реакцій для даратумумабу були знайдені розбіжності, а саме щодо частот наступних побічних реакцій: анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Спільні показники частот виникнення інших побічних реакцій, включених у фармакоеконімічну модель, були розраховані заявником вірно. Перерахунок спільного показника частот виникнення анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії та альбумін-скоригованого високого кальцію призведе до того, що показник ICER незначно зменшиться.

4. У фармакоеконімічній моделі у якості компаратора використовується комбінація трьох лікарських засобів, а саме: помалідомід, дексаметазон і клопідогрель. Відповідно до інструкції для медичного застосування помалідоміду для профілактики тромбоемболічних ускладнень рекомендується сумісне застосування антикоагулянтної терапії (якщо вона не протипоказана) (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, варфарин, гепарин або клопідогрель), особливо у пацієнтів із додатковими факторами ризику тромбоемболічних ускладнень. Використання клопідогрелю в якості антикоагулянтної терапії не обґрунтоване, оскільки даний лікарський засіб не є єдиним представником групи антикоагулянтних лікарських засобів, що може застосовуватись для лікування пацієнтів похилого віку.

5. Часовий горизонт фармакоеконімічного моделювання становив 3 роки для пацієнтів з ррММ, медіана віку яких на початку дослідження складала 68 років, проте не всі пацієнти проходять через усі стани в моделі на кінець часового горизонту. Відповідно до Настанови, обрана довжина часового горизонту має відповідати характеру перебігу захворювання (гострий чи хронічний) та фіксувати зміни в стані здоров'я пацієнта протягом часу, достатнього для оцінки таких змін в повному обсязі. Таким чином, обраний часовий горизонт не відповідає методології проведення фармакоеконімічного моделювання, оскільки не може вважатись достатньо тривалим зважаючи на те, що модель Маркова включала стан «смерть», тобто для оцінки змін в стані здоров'я пацієнтів в повному обсязі пацієнти мали досягти даного стану на кінець часового горизонту.

⁴¹<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Зазначаємо, що зміна часового горизонту була врахована в аналізі чутливості, проведеному заявником, лише в сторону зменшення, що не дозволяє усунути невизначеність щодо даного вхідного параметру фармакоекономічної моделі.

6. Витрати в стані прогресування (PPr) включали витрати на наступну лінію терапії, зокрема у разі неефективності помалідоміду у комбінації з дексаметазоном використовується даратумумаб. З перспективи держави як платника даратумумаб не може розглядатись в складі витрат на компаратор, оскільки відповідно до п. 4.1.4 Настанови компаратором має бути медична технологія, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні. Виключення з моделі фармакоекономічного аналізу застосування даратумумабу у разі неефективності помалідоміду у комбінації з дексаметазоном призведе до того, що значення ICER зросте більш ніж вдвічі. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати залишаться неефективними - більше 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) та перевищуватимуть показник 5 ВВП на душу населення у 388 разів.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори мають значний вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Уповноваженим органом було виявлено некоректність підходу адаптації фармакоекономічного аналізу, тому наразі неможливо робити висновки стосовно ефективності витрат заявленої медичної технології на основі отриманих результатів.

В основу публікації Pelligra, 2017, з якої була адаптована фармакоекономічна модель ефективності витрат даратумумабу, покладено порівняння помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону з даратумумабом, що не відповідає визначеному у досьє PICO. Крім того, результати порівняльної клінічної ефективності у даній публікації представлено лише за сурогатною кінцевою точкою (PFS). На момент проведення державної ОМТ доступні опубліковані дані дослідження з більш пізнім зрізом даних для лікарського засобу даратумумаб порівняно із помалідомідом у комбінації з низькими дозами дексаметазону. Зокрема, результати представлені за клінічною кінцевою точкою OS, яка у проведеному фармакоекономічному аналізі була змодельована заявником, а також наявні результати за визначеними клінічними точками для помалідомід-наївних пацієнтів, що відповідає визначеній у досьє популяції. З огляду на вищезазначене, фармакоекономічний аналіз потребує оновлення з використанням найновіших опублікованих даних, що відповідатимуть визначеному у досьє PICO, оскільки наразі побудована модель містить високий ступінь невизначеності та не дозволяє зробити висновки про ефективність витрат заявленої медичної технології за результатами проведеного аналізу заявником.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування даратумумабу порівняно із помалідомідом плюс низькі дози дексаметазону на підставі недисконтованих змодельованих прямих медичних витрат.

Заявником було представлено три сценарії переходу цільової когорти пацієнтів до застосування даратумумабу. Перший сценарій передбачає повний перехід до заявленої медичної технології з першого року аналізу (Сценарій № 1). Другий сценарій передбачає, що 100 % пацієнтів з ррММ упродовж найближчих 5 років будуть отримувати комбінацію помалідоміду з низькими дозами дексаметазону (Сценарій № 2). Третій сценарій упродовж наступних 5 років передбачає поступовий 5 %-й перехід із комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону на даратумумаб (Сценарій № 3).

Розрахунок кількості пацієнтів для аналізу впливу на показники бюджету було здійснено заявником на основі даних Національного канцер-реєстру за 2014-2018 рр щодо абсолютної кількості випадків захворювання на ММ. Для визначення кількості потенційних пацієнтів для

застосування даратумумабу або комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону у лікуванні ррММ згідно даних канцер-реєстру була розрахована тенденція для щорічного зростання кількості пацієнтів протягом 2014–2018 рр. і побудований прогноз на 7 років, в т.ч. і для минулих 2019 і 2020 рр.

Цільовою групою дослідження були пацієнти з ррММ, тому був врахований часовий фактор досягнення щонайменше третьої лінії лікування монотерапією даратумумабом або комбінацією помалідоміду з низькими дозами дексаметазону після прогресування захворювання на фоні застосування імуномодулюючого засобу (леналідомід) та інгібітору протеасом (бортезоміб).

Заявником було порівняно результати аналізу впливу на бюджет за трьома розробленими сценаріями застосування даратумумабу та комбінації помалідоміду з низькими дозами дексаметазону в лікуванні ррММ із рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет та зазначено, що застосування сценарію 1 матиме великий вплив на бюджет (понад 240 млн грн), а застосування сценарію 2 матиме помірний вплив на бюджет при закупівлі ЛЗ за кошти державного та місцевих бюджетів. Сукупні витрати протягом всього часового горизонту аналізу у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) упродовж 5 років становлять 1 409 887 783,58 грн, при сценарії повного переходу на заявлений лікарський засіб – 1 649 892 798,17 грн, а при сценарії поступового переходу – 1 433 788 697,89 грн. Відповідно сукупні додаткові витрати, що виникають упродовж 5 років при сценарії повного переходу становлять 52 141 098,31 грн, а при сценарії поступового переходу – 10 556 958,42 грн.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка аналізу впливу на показники бюджету, за результатами якої встановлено, що розрахунок витрат у межах аналізу впливу на бюджет містить методологічні помилки, оскільки змодельовані витрати на одного пацієнта перенесені у аналіз впливу на бюджет некоректно. Для перших двох із п'яти років лікування пацієнта у межах аналізу впливу на бюджет змодельовані витрати перенесені із моделі Маркова не на повний рік лікування, а лише на 12 із 13 циклів, а для третього, четвертого та п'ятого року лікування - перенесено витрати, розраховані для 15 циклів, що залишились. З огляду на те, що цикл у моделі становить 28 днів, а часовий горизонт становить 3 роки (39 циклів), рік лікування має включати витрати на 13 циклів. Крім того, розрахунок витрат на когорту нових пацієнтів на 2025 рік у всіх сценаріях не включає витрати на 12-й цикл моделювання.

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат розрахунку витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 даного Висновку, а також методологічні помилки, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету, представлені вище, не дозволяють зробити висновки про вплив на бюджет заявленої медичної технології за результатами проведеного аналізу заявником.

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

У досє аналіз порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу даратумумабу для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії представлено порівняно з помалідомідом у комбінації з низькими дозами дексаметазону. Вибір помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону в рамках проведення даної державної ОМТ є прийнятним для досліджуваної популяції.

За результатами державної ОМТ встановлено, що інформація про наявність або відсутність клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським

засобом (або їх відсутність), заявлена заявником, не є коректною, а саме: відбір релевантних публікацій, які відповідають визначеному у досьє PICO, необгрунтоване виключення публікацій з подальшого аналізу порівняльної клінічної ефективності, результати порівняльної клінічної ефективності монотерапії даратумумабом та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону представлено за даними економічної публікації Pelligra et al., 2017, яка не була відібрана в результаті пошукових стратегій, представлених у досьє, а знайдена заявником ручним пошуком. PICO вказаної публікації не відповідає визначеному у досьє PICO та містить результат клінічної ефективності помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону порівняно з даратумумабом лише за сурогатною кінцевою точкою PFS: HR = 0,945 (95 % CI: 0,665 - 1,342; p = 0,749) за даними досліджень із більш раннім зрізом даних.

Результати порівняльної клінічної ефективності даратумумабу та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону для лікування пацієнтів із рецидивуючою рефрактерною множинною мієломою щодо визначеної у PICO кінцевої клінічної точки OS у досьє не представлені.

Уповноважений орган звертав увагу заявника, що наявні доступні, релевантні до визначеного у досьє PICO дані щодо порівняльної клінічної ефективності із довшим періодом спостереження як за клінічною кінцевою точкою OS, так і за сурогатною кінцевою точкою PFS, та результати для помалідомід-наївних пацієнтів за визначеними клінічними точками, проте запит уповноваженого органу не був врахований заявником при представленні результатів оцінки у клінічному та економічному розділах досьє.

Представлення порівняльної оцінки профілю безпеки заявленого лікарського засобу даратумумабу та компаратора помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону у досьє не відповідає вимогам Порядку та рекомендаціям Настанови; опис пошукової стратегії, опис відбору релевантних публікацій та узагальнений висновок щодо порівняльної оцінки профілю безпеки даратумумабу та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону при лікуванні пацієнтів з ррММ, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії у досьє не представлені. У досьє за основу було взято дані щодо частот побічних реакцій з інструкцій для медичного застосування інших країн, зокрема Канади (Drug Product monograph), в той же час, наведено дані щодо частоти виникнення побічних реакцій при застосуванні помалідоміду з низькими дозами дексаметазону за даними публікації San-Miguel, 2013 та при застосуванні монотерапії даратумумабом за даними публікації Usmani et al., 2016, які попередньо були виключені у досьє з аналізу при оцінці порівняльної клінічної ефективності.

Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER) за результатами аналізу, проведеного заявником, перевищує 5 ВВП на душу населення у 168 разів, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Уповноваженим органом було встановлено, що проведений фармакоеконічний аналіз є некоректним, оскільки побудована модель не забезпечує рівень деталізації, необхідний для коректного визначення ефективності витрат порівнюваних медичних технологій. Крім того, уповноваженим органом було виявлено некоректність підходу адаптації фармакоеконічного аналізу, тому наразі неможливо робити висновки стосовно ефективності витрат заявленої медичної технології на основі отриманих результатів.

На основі розрахунків заявника та з огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, а також на методологічні помилки, уповноваженим органом було встановлено, що розраховані результати впливу на показники бюджету є некоректними. Змодельовані витрати на одного пацієнта є одним з факторів невизначеності, що не дозволяє зробити висновки про достовірність розрахованого впливу на бюджет заявленої медичної технології.

Також потрібно врахувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету через наявність актуальних статистичних даних за 2019 і 2020 роки та неврахування заявником показника поширеності, тому кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування даратумумабом, потенційно може збільшитись.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу даратумумаб, концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл; по 5 мл або 20 мл у флаконі, за показанням для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії щодо можливості включення до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

Відповідно до п.22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Заявлена орієнтовна потреба в лікарському засобі даратумумаб відповідно до інформації з досьє може становити 46 пацієнтів у 2021 році, 47– у 2022 році, 48 – у 2023 році, 49 – у 2024 році та 51 – у 2025 році пацієнтів з рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб, однак кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування даратумумабу може бути значно вищою, оскільки при розрахунку потреби системи охорони здоров'я заявником був врахований лише показник захворюваності, без надання обґрунтування на запит уповноваженого органу щодо неврахування показника поширеності.

Результат порівняльної клінічної ефективності монотерапії даратумумабом та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону представлено у досьє за даними економічної публікації *Pelligra et al., 2017*, яка не була відібрана в результаті пошукових стратегій, представлених у досьє, а знайдена заявником ручним пошуком. PICO вказаної публікації не відповідає визначеному у досьє PICO та містить результат клінічної ефективності помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону порівняно з даратумумабом лише за сурогатною кінцевою точкою PFS: HR = 0,945 (95 % CI: 0,665 - 1,342; p = 0,749) за даними досліджень із більш раннім зрізом даних. Зауважуємо, що на момент проведення державної ОМТ є наявними опубліковані доступні релевантні до визначеного у досьє PICO доказові дані щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки, отримані за довший період спостереження як за клінічною кінцевою точкою OS, так і за сурогатною кінцевою точкою PFS, та результати для помалідомід-наївних пацієнтів за визначеними клінічними точками.

Представлення порівняльної оцінки профілю безпеки заявленого лікарського засобу даратумумабу та компаратора помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону у досьє не відповідає вимогам Порядку та рекомендаціям Настанови. У досьє за основу було взято дані щодо частот побічних реакцій з інструкцій для медичного застосування інших країн, зокрема Канади (Drug Product monograph), в той же час, наведено дані щодо частоти виникнення побічних реакцій при застосуванні помалідоміду з низькими дозами дексаметазону за даними публікації San-Miguel, 2013 та при застосуванні монотерапії даратумумабом за даними публікації Usmani et al., 2016, які попередньо були виключені у досьє з аналізу при оцінці порівняльної клінічної ефективності.

За результатами державної ОМТ виявлено методологічно некоректний відбір релевантних публікацій, які відповідають визначеному у досьє PICO, необґрунтоване виключення публікацій з подальшого аналізу та представлення результатів щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки монотерапії даратумумабом та помалідомідом у комбінації з низькими дозами.

За результатами розрахунків заявника встановлено, що витрати на застосування даратумумабу є неефективними. Уповноваженим органом було виявлено некоректність підходу адаптації фармакоекономічного аналізу, а також його невідповідність визначеному у досьє PICO, тому наразі неможливо робити висновки стосовно ефективності витрат заявленої медичної технології на основі отриманих результатів.

Враховуючи те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, усі фактори, описані у підпункті 3 пункту 3 даного Висновку мають значний вплив на результати проведеного аналізу, що не дозволяє зробити висновки про достовірність розрахованого впливу на бюджет заявленої медичної технології. Також потрібно врахувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету через наявність актуальних статистичних даних за 2019 і 2020 роки та неврахування заявником показника поширеності, тому кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування даратумумабом, потенційно може збільшитись.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу даратумумаб до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» було встановлено некоректність інформації щодо наявності клінічних та економічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом, наданої заявником. Уповноважений орган звертався до заявника з метою отримання додаткової інформації та коректного представлення даних з дотриманням вимог Порядку та рекомендацій Настанови, однак заявником зауваження не були враховані при представленні результатів оцінки у клінічному та економічному розділах досьє.

Таким чином, представлена у поточній редакції досьє інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки, а також економічної доцільності даратумумабу та помалідоміду у комбінації з низькими дозами дексаметазону має невизначеності, що унеможливають встановлення наявності чи відсутності клінічних та економічних переваг застосування заявленого лікарського засобу порівняно з релевантним компаратором для умов системи охорони здоров'я України з перспективи державного платника та формулювання рекомендацій уповноваженим органом щодо заявленої медичної технології.

Враховуючи вищезазначене, пріоритетність та орфанний статус множинної мієломи, наявність міжнародних рекомендацій застосування монотерапії даратумумабом при рецидивуючій та рефрактерній множинній мієломі, уповноваженим органом рекомендовано заявнику актуалізувати дані з урахуванням інформації, що представлена у даному висновку та повідомленнях уповноваженого органу до заявника щодо порівняльної клінічної

ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу даратумумабу порівняно помалідомідом у комбінації з низькими дозами дексаметазону для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії, для можливого повторного проведення державної ОМТ для формулювання рекомендацій з метою ухвалення рішення в системі охорони здоров'я щодо лікарського засобу даратумумаб.

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.