



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

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

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

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
офатумумаб

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. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 05.09.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 05.09.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

БОНСПРІ - розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 або по 3 лотки-блістери в картонній коробці;

РП UA/19004/01/01 термін дії з 22.12.2021 по 22.12.2026.

БОНСПРІ - розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл; по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 лотку-блістеру в картонній коробці;

РП UA/20311/01/01 термін дії з 15.01.2024 по 15.01.2029.

Виробник - Новартіс Фарма Штейн АГ (Виробництво, первинне пакування, частковий контроль якості, вторинне пакування, випуск серії), Швейцарія Новартіс Фарма АГ (Частковий контроль якості), Швейцарія.

Заявник - Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

БОНСПРІ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

Офатумумаб/Ofatumumab

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

Діюча речовина: офатумумаб; 1 попередньо наповнений шприц містить 20 мг офатумумабу в 0,4 мл розчину (50 мг/мл);

Допоміжні речовини: аргінін; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; полісорбат 80; динатрію едетат; кислота хлористоводнева розведена; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 або по 3 лотки-блістери в картонній коробці;

розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл; по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 лотку-блістеру в картонній коробці.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Дозування:

Рекомендована доза становить 20 мг офатумумабу, що вводиться у вигляді підшкірних ін'єкцій таким чином:

- спочатку препарат вводиться на 0-му, 1-му та 2-му тижні з наступним введенням;
- один раз на місяць, починаючи з 4-го тижня 20 мг один раз на добу.

Пропуск дози:

Якщо запланована доза препарату пропущена, введення слід провести якомога швидше, не чекаючи наступної запланованої дози. Наступні дози слід вводити відповідно до встановленого режиму дозування.

Спосіб застосування:

Цей лікарський засіб призначений для самостійного введення у вигляді підшкірної ін'єкції. Найпоширенішими місцями підшкірної ін'єкції є живіт, стегно та надпліччя.

Першу ін'єкцію слід виконувати під безпосереднім наглядом медичного працівника.

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

БОНСПРІ - розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 або по 3 лотки-блістери в картонній коробці;

РП UA/19004/01/01 термін дії з 22.12.2021 по 22.12.2026.

БОНСПРІ - розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл; по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 лотку-блістеру в картонній коробці;

РП UA/20311/01/01 термін дії з 15.01.2024 по 15.01.2029.

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

Офатумумаб є повністю людським моноклональним анти-CD20 антитілом імуноглобуліном G1 (далі - IgG1). Молекула CD20 являє собою трансмембранний фосфопротейн, який експресується на В-лімфоцитах на стадіях від пре-В-клітини до зрілих В-лімфоцитів. Молекула CD20 також експресується на невеликій фракції активованих Т-клітин. Зв'язування офатумумабу з CD20 індукує лізис CD20 + В-клітин, головним чином, за рахунок комплемент-залежної цитотоксичності (CDC), і меншою мірою, за рахунок антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC). Також було показано, що офатумумаб індукує лізис клітин з високою і низькою експресією CD20. Офатумумаб також викликає виснаження CD 20-експресуючих Т-клітин.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імуносупресанти. Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A52.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява: Для лікування дорослих пацієнтів із активним рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом (далі – РРС), які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат (які за

більшістю класифікацій віднесені до категорії ефективності 1, з відносним зниженням частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50%, тобто низькоефективних лікарських засобів для лікування РРРС. Відповідно до Нового клінічного протоколу медичної допомоги “Розсіяний склероз у дорослих”, затвердженого наказом МОЗ від 01.07.2024 року №1142² (далі – Новий клінічний протокол) зазначені лікарські засоби також відносяться до низькоефективних), але активність процесу зберігається.

Додатково заявником зазначено, активність процесу визначається такими критеріями: у пацієнта має бути оцінка за розширеною шкалою статусу інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, далі – EDSS) від 0 до 5,5 балів; принаймні 1 рецидив за рік або принаймні 2 рецидиви за 2 роки, або принаймні 1 ураження, виявлене за допомогою підсилення гадолінієм на МРТ за рік; пацієнт має бути неврологічно стабільним.

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

Для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючими формами розсіяного склерозу (далі – РС) з активним захворюванням, що визначається клінічними або візуальними характеристиками.

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:

В досьє зазначено, пріоритетність РРРС підтверджується наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки”³. Особливо, зважаючи на той факт, що Базовий перелік основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)⁴ включає розділ “Лікарські засоби для розсіяного склерозу”.

Також, заявником зазначено, що пріоритетність РРРС підтверджується наступним:

- лікарські засоби для лікування РС включені до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом «Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз»⁵;

- постанова КМУ від 22.12.2023 № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році», яка містить Главу 8 «Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах» - на цьому рівні пацієнти із РС отримують медичну допомогу в Україні⁶;

- наявність висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій із рекомендацією щодо лікування пацієнтів із РС⁷.

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – ОМТ) зауважує, що відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки» РС не відповідає стану, що віднесений до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки.

² Новий клінічний протокол медичної допомоги “Розсіяний склероз у дорослих”, затверджений наказом МОЗ від 01.07.2024 року №1142 <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/nkpm-d-rs-z-nomerom-pdf.pdf>

³ Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

⁴ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

⁵ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁶ Постанова КМУ від 22.12.2023 № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1394-2023-%D0%BF#Text>

⁷ Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: кладрибін <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/vysnovok-z-derzhavnoyi-omt-kladrybin-mavenklad-vid-14.08.2023.pdf>

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

РС — це складне аутоімунне опосередковане захворювання центральної нервової системи (далі – ЦНС), що характеризується запальною демієлінізацією та пошкодженням аксонів/нейронів⁸. Захворювання розподіляють на:

- рецидивуюче – ремітуючий РС (85% від усього РС).
- первинно прогресуючий РС (15% від усього РС).
- вторинно прогресуючий РС (далі - ВПРС). Приблизно через 15-20 років близько половини пацієнтів, у яких спочатку був діагностований рецидивний РС, переходять у ВПРС.
- клінічно ізольований синдром^{9,10,11}.

Серед усіх пацієнтів з РС форма РРРС зустрічається у 85%. Рецидивний РС – це наявність об’єктивного клінічного доказу ≥ 2 уражень ЦНС (дисемінація у просторі), які виникли в різний часовий проміжок, або об’єктивного клінічного доказу одного ураження з обґрунтованими доказами попереднього рецидиву в анамнезі. Це можуть бути документальне підтвердження від попереднього лікуючого лікаря про симптоми та ознаки, пов’язані з гострими рецидивами ЦНС. Описи повністю або частково оборотних симптомів у анамнезі: неврит зорового нерву, поперечний мієліт, стовбуровий синдром або інші симптоми, чітко пов’язані з ЦНС, є достатнім доказом рецидиву у анамнезі. Такі симптоми, як головний біль, погана когнітивна здатність, втома та загальна слабкість, хоча вони можуть бути наслідком РС, але не є специфічними для РС або навіть подій ЦНС і не вважаються рецидивом у анамнезі. Рецидив має чітке визначення – це епізоди появи нових або погіршення існуючих симптомів, які тривають щонайменше 24 години, але зазвичай, не більше 1-2 місяців і повністю або частково проходить із залишковими симптомами. Подібним чином, іноді може бути важко визначити, що таке коливання симптомів (щоденне погіршення чи покращення), а що таке рецидив. У середньому пацієнти з РРРС мають один або два рецидиви на рік^{12,13}.

Заявником зазначено, що на даний момент існують виклики пов’язані із визначеннями «активності/ високої активності» перебігу захворювання РС. Станом на сьогодні ці визначення не систематизовано до єдиного поняття, як наслідок, різні асоціації та країни використовують свої індивідуальні поняття «активності/високої активності» РС. Опитування заявником локального клінічного фахівця та аналіз відповідних літературних джерел підтвердили, що станом на сьогодні в світі відсутній консенсус щодо критеріїв «активності» чи «високої активності» РРРС¹⁴. Це відповідає даним з Нового клінічного протоколу де зазначено, що діагностичні критерії суттєво змінилися за останні два десятиліття, когорта хворих, оцінені в багатьох попередніх дослідженнях, більше не можна порівнювати з хворими на РС, діагностованих за поточними критеріями. Визначення «високоактивний РС» різняться в інструкціях для медичного застосування в Україні кожного окремого препарату, є частково розпливчастим, надає великого значення сурогатному параметру активності лише за даними МРТ. Станом на сьогодні чітке визначення високоактивного перебігу може бути представлено лише для тих пацієнтів, які раніше не отримували терапію.

Наявні також виклики у підходах щодо вибору оптимальної терапії для активного/високоактивного РС. Зараз існують два глобальні підходи між якими проводяться дискусії з лікування РС, а саме – «ескалаційний» та «підхід лікування високоєфективними лікарськими засобами відразу з моменту встановлення діагнозу активного РС». Обидві стратегії

⁸ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8377320/>

⁹ https://www.va.gov/MS/Professionals/diagnosis/Diagnosing_MS_Using_the_McDonald_Criteria.asp

¹⁰ <https://mstrust.org.uk/a-z/relapsing-remitting-ms>

¹¹ <https://multiplesclerosisnewstoday.com/4-types-ms/>

¹² <https://mstrust.org.uk/a-z/relapsing-remitting-ms>

¹³ <https://multiplesclerosisnewstoday.com/4-types-ms/>

¹⁴ <https://n.neurology.org/content/neurology/90/17/777.full.pdf>

базуються на оцінці індивідуального ризику подальшого прогресування РС для кожного пацієнта та розгляді співвідношення ризику (безпеки) та ефективності специфічної терапії, що модифікує захворювання (далі – ХМТ, англ. specific disease-modifying therapies)¹⁵.

Згідно з ескалаційним підходом (підхід перший), для початкового лікування обираються менш ефективні лікарські засоби з відомим і відносно безпечним профілем (наприклад, глатирамеру ацетат, інтерферон бета та диметилфумарат). Якщо, незважаючи на досить тривале і регулярне лікування, активність захворювання зберігається/захворювання рецидивує, рекомендують перейти на більш потужний варіант ХМТ, такі як: окрелізумаб, офатумумаб, алемтузумаб, наталізумаб, іноді за різними настановами до цієї групи також відносять - модулятори сфінгозин-1-фосфатних рецепторів, S1P (фінголімод, озанімод, понесімод) та кладрибін¹⁶.

Інший підхід (підхід другий) передбачає застосування вискоефективних лікарських засобів відразу з моменту встановлення діагнозу активного захворювання пацієнтові¹⁷.

В результаті аналізу реальної клінічної практики в Україні, заявником встановлено, що в Україні застосовується на практиці ескалаційний підхід, тобто, застосовуються початково низкоефективні лікарські засоби з переходом на вискоефективні лікарські засоби.

Отже, цільовою популяцією є дорослі пацієнти із активним РРРС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат (які за більшістю класифікацій віднесені до категорії ефективності 1, з відносним зниженням частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50%, тобто низкоефективних лікарських засобів для лікування РРРС. Відповідно до Нового клінічного протоколу зазначені лікарські засоби також відносяться до низкоефективних), але активність процесу зберігається.

Для розрахунку кількості пацієнтів, що потребують заявлений лікарський засіб, заявником використано дані Центру громадського здоров'я України¹⁸ (далі – ЦГЗ) за 2017 рік, де кількість пацієнтів із РС становила 20 934 у загальній популяції та 1 184 щорічно нововиявлених. Враховуючи значну прогалину відсутності даних з 2017 до 2024 року, а також міграцію популяції під час війни, прогнозування тенденцій захворюваності та поширеності на наступні 5 років за даними 2017 року є некоректним. Тому, заявником зазначено, що на даний момент релевантно відобразити офіційно опубліковану кількість пацієнтів із РС за даними ЦГЗ 2017 року, а саме 20 934 (поширеність) та 1 184 (нововиявлені) пацієнти щорічно протягом 5 років.

Для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі на основі показника поширеності використано наступні дані:

- кількість пацієнтів з кодом G35, старше 18 років за даними ЦГЗ, що становить 20 934 пацієнтів;
- кількість пацієнтів із РРРС - 85%^{19,20,21};
- кількість пацієнтів із РРРС, у яких не розвинувся вторинно-прогресуючий РС - 50%²²;
- кількість пацієнтів на II-й лінії, які стійкі до базової лінії (для II лінії) - 35%²³.

Для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі на основі показника захворюваності використано наступні дані:

- кількість пацієнтів з кодом G35, старше 18 років за даними ЦГЗ, що становить 1 184 пацієнтів щорічно;

¹⁵ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8377320/>

¹⁶ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8377320/>

¹⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36350491/>

¹⁸ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

¹⁹ https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/materials/protocols/Clinical_guidelines-8-21.pdf

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353550/>

²¹ <https://mscanada.ca/ms-research/latest-research/prevalence-and-incidence-of-ms-in-canada-and-around-the-world>

²² https://www.va.gov/MS/Professionals/diagnosis/Diagnosing_MS_Using_the_McDonald_Criteria.asp

²³ https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/65960

- кількість пацієнтів із РРРС - 85%^{24,25,26};
- кількість пацієнтів із РРРС активним захворюванням, яким показана І лінія* - 90%;
- кількість пацієнтів, які не відповіли на лікування у кінці року* - 25%²⁷.

**KOL (англ. Key Opinion Leader); дані узгоджено з клінічним фахівцем*

Отже, в результаті розрахунку потреби заявником встановлено, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб становить 3 114 пацієнтів (поширеність) та 226 пацієнтів щорічно (захворюваність) та зазначено, що такий сценарій є базовим для розрахунку впливу на показники бюджету.

В той же час, заявником додатково зроблено запит до Національної служби здоров'я України (далі – НСЗУ) та ЦГЗ щодо загальної кількості пацієнтів з РС, кількості пацієнтів з РРРС та ВПРС. НСЗУ зазначає, що на момент запиту наявні дані за 3 роки (2022, 2023 та 2024 роки) про кількість пацієнтів в електронній системі охорони здоров'я (далі – ЕСОЗ) з діагнозом «G35, розсіяний склероз» за НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» (далі – Класифікатор), затвердженим наказом Міністерства економіки України від 04.08.2021 № 360. Кількість пацієнтів з діагнозом «G35, Розсіяний склероз» станом на 31.12.2022 становить 22 367 пацієнтів, на 31.12.2023 – 27 899 пацієнтів, на 31.12.2024 – 32 671 пацієнтів. Також зазначено, що надавачі медичних послуг ведуть електронні медичні записи про встановлення діагнозів відповідно до Класифікатора, тому наразі немає інформації щодо підгруп для коду G35 (пацієнтів з РРРС та ВПРС).

Оскільки дані НСЗУ значно відрізняються від даних ЦГЗ за 2017 рік, заявником проаналізовано доцільність їх застосування для використання при розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі та зазначено, що зростання кількості пацієнтів з РС за два останні роки на тлі зменшення чисельності населення в умовах війни є приводом для критичної оцінки отриманих від НСЗУ даних із залученням державних зацікавлених сторін для виявлення причин, які призвели або до значного фактичного зростання кількості хворих на РС в Україні (переважно у Львівській та Київській областях), або стали причиною некоректних даних та прийняття остаточного рішення про кількісний склад популяції, на якому будуть формуватися результати про вплив на бюджет.

Тому, заявником включено можливість зміни кількості пацієнтів при аналізі впливу на показники бюджету, проте, з позиції заявника, базовим сценарієм є розрахунок кількості пацієнтів, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб на основі даних ЦГЗ за 2017 рік.

Також, заявник звертає увагу, що, за необхідності, дане питання можна винести на обговорення під час підписання договору керованого доступу, якщо такий буде рекомендовано в рамках чинного нормативно – правового забезпечення.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне.

Загалом алгоритм розрахунку потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є коректним та проведений з використанням показників поширеності та захворюваності на основі даних ЦГЗ. В той же час, враховуючи те, що дані, надані НСЗУ, є новішими, офіційними даними ЕСОЗ щодо кількості пацієнтів з РС, уповноважений орган вважає, що для розрахунку потреби та відповідно для представлення результатів аналізу впливу на показники бюджету доцільним є використання саме даних НСЗУ.

За умови розрахунку потреби з використанням даних НСЗУ (дані, надані заявником), а саме - з врахуванням останніх даних за 2024 рік (32671 пацієнтів), кількість пацієнтів буде становити 4860 пацієнтів (поширеність) та 913 нововиявлених пацієнтів (захворюваність), що є відповідно на 1746 та 687 пацієнтів більше.

²⁴ https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/materials/protocols/Clinical_guidelines-8-21.pdf

²⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353550/>

²⁶ <https://mscanada.ca/ms-research/latest-research/prevalence-and-incidence-of-ms-in-canada-and-around-the-world>

²⁷ https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/65960

З метою аналізу даних реальної клінічної практики в Україні, уповноваженим органом надіслано листи із запитом до закладів охорони здоров'я (Центр розсіяного склерозу Львівської обласної клінічної лікарні, кафедра неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, КНП "Сумська обласна клінічна лікарня", ДП "Інститут неврології, психіатрії та наскології імені П.В.Волошина НАМНУ", кафедра неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського). Дані надані фахівцями щодо частки пацієнтів з РРРС серед загальної кількості пацієнтів з РС, частки пацієнтів, яким показана І лінія та частки, яка потребує застосування ІІ лінії терапії загалом відрізняються між собою. Частка пацієнтів з РРРС за даними спеціалістів коливається від 45 до 90%, а частки пацієнтів, яким показана І та ІІ лінії терапії коливаються від 10% до 50%. В той же час, фахівці закладів охорони здоров'я звернули увагу, що офіційні дані щодо вищезазначених відсотків в Україні відсутні, а надана інформація базується на основі аналізу міжнародних джерел та індивідуальних спостережень.

Отже, уповноважений орган погоджується із заявником щодо підходу та алгоритму розрахунку потреби, проте зазначає, що кількість пацієнтів, яка потребуватиме заявлений лікарський засіб може відрізнятися від розрахованої заявником, як свідчать дані НСЗУ за останні 3 роки. Загалом потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є орієнтовною, враховуючи, що офіційні статистичні дані в Україні наявні лише щодо загальної кількості пацієнтів із РС, проте відсутні щодо пацієнтів саме із рецидивуюче-ремітуючим РС.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти із РРРС з активним захворюванням, що визначається клінічними або візуальними характеристиками;

Втручання (I, intervention) - офатумумаб;

Компаратори (C, comparators) - фінголімод 0,5 мг та кладрибін 3,5 мг/кг;

Кінцеві точки (O, outcomes):

- річна частота рецидивів (англ. annual relapse rate, далі – ARR);
- підтвержене прогресування інвалідизації (англ. confirmed disability progression; далі – CDP);

- припинення лікування через небажані явища (adverse event);

- безпека.

Заявником зазначено, що фінголімод та кладрибін є найбільш релевантними компараторами для досліджуваного лікарського засобу в умовах України, що базується на наступних критеріях:

- до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі - Національний перелік)²⁸ за показанням для лікування хворих на РС включені інтерферон бета 1-а (Interferon beta-1a) та інтерферон бета 1-б (Interferon beta-1b), до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216²⁹ за напрямом "Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз" включено інтерферон бета 1-а, інтерферон бета 1-б, глатирамеру ацетат, метилпреднізон, мітоксантрон, фінголімод, диметилфумарат та ритуксимаб;

- відповідно до Нового клінічного протоколу фінголімод та кладрибін відносяться до категорії ефективності 2. Пацієнти, які проходять терапію препаратами категорії ефективності 1, за наявності ознак активності РС мають бути переведені на препарат категорії ефективності 2 або

²⁸ Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 "Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення" <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

²⁹ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 "Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них" <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

З залежно від ступеня активності захворювання. Як і у випадку з препаратами категорії ефективності 1, під час вибору препарату категорії ефективності 2 та 3 слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта (наприклад: побічні ефекти, спосіб застосування, моніторинг, тривалість дії, супутні захворювання).

- наявність висновку уповноваженого органу з державної ОМТ лікарського засобу кладрибін за показанням для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами РС з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень, за результатом якого заявником зроблено припущення, що його забезпечення за кошти державного бюджету може очікуватися найближчим часом;

- відповідно до даних бази SMD у 2024 році за кошти державного бюджету закуплено 66 упаковок кладрибіну (дана інформація є конфіденційною). Також заявником зазначено, що закупівлі у регіонах розпочалися після опублікування висновку уповноваженого органу з державної ОМТ лікарського засобу кладрибін.

В результаті верифікаційного аналізу уповноваженим органом було встановлено, що вибір компараторів заявником проведено відповідно до рекомендацій настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова).

З метою аналізу реальної клінічної практики в Україні, уповноваженим органом надіслано листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету та застосовуються на I та II лініях терапії у пацієнтів з активним РРРС. Фахівцями ВНМУ ім. М.І. Пирогова “Кафедра неврології та нейрохірургії ФПО” та КНП “Сумська обласна клінічна лікарня” зазначено, що на I лінії застосовуються та закуповуються за кошти державного бюджету бета-інтерферони, глатирамеру ацетат та диметилфумарат, на II лінії – обидва заклади зазначили про фінголімод, а спеціалістами КНП “Сумська обласна клінічна лікарня” відмічено, що окрім фінголімоду ще застосовується мітоксантрон.

Отже, враховуючи обґрунтування заявника, лікарські засоби фінголімод та кладрибін є прийнятними в якості медичних технологій порівняння. В той же час, враховуючи дані реальної клінічної практики, а також те, що наразі проводяться лише переговори щодо підписання договору керованого доступу щодо лікарського засобу кладрибін за показанням лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень (проте договір ще не укладено)³⁰, уповноважений орган розглядає лікарський засіб фінголімод в якості основного компаратора, а кладрибін - в якості додаткового компаратора у частинах клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності.

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

Заявником відмічено, що метою пошуку було знайти мережевий мета-аналіз (оскільки заявнику відомо, що прямих рандомізованих контрольованих досліджень (далі – РКД) із досліджуваними компараторами на момент пошуку немає) у якому ефективність та безпека офатумумабу порівнюється із фінголімодом та кладрибіном у пацієнтів із активним РРРС. Пошук відбору релевантних публікацій проводився двома незалежними експертами за 2 електронними базами даних – PubMed та Cochrane. За даними двох баз даних було виявлено 105 публікацій в PubMed та 31 публікацію в Cochrane.

За результатами повнотекстової вичитки було відібрано 2 публікації для представлення клінічної ефективності та безпеки офатумумабу у порівнянні з фінголімодом та кладрибіном, що в подальшому включені до моделі фармакоеконічного аналізу:

³⁰ <https://mpu.gov.ua/uk/meas/contract-status>

- Imtiaz A Samjoo, Christopher Drudge, Sarah Walsh, Santosh Tiwari, Róisín Brennan, Ibolya Boer, Dieter A Häring, Luisa Klotz, Nicholas Adlard, and Judit Banhazi Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. (2023) Journal of Comparative Effectiveness Research. DOI: 10.57264/ceer-2023-0016 (далі-Samjoo et al., 2023)³¹;

- Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, Foschi M, Filippini G, Tramacere I, Baldin E, Nonino F. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 1. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub3. (далі-Gonzalez-Lorenzo et al., 2024)³².

Метою мета-аналізу Samjoo et al., 2023 було оновити попередній мета-аналіз від 2020 року, для оцінки відносної ефективності ХМТ для лікування рецидивуючого розсіяного склерозу, включаючи новіші методи лікування (озанімод, понесімод, ублітуксимаб).

Критерії включення в мета-аналіз:

- дорослі пацієнти із рецидивним РС (PPPC, дозволялось незначне включення ВПРС, оскільки чіткої межі переходу між PPPC у ВПРС немає і іноді форма PPPC вже може бути ВПРС, але довести це можна вже ретроспективно, тому дозволялось, щоб у дослідженні були пацієнти із ВПРС з рецидивами, але їх кількість складала не більше, ніж 25%);

- ХМТ схвалені FDA та/або ЕМА до червня 2022;

- компаратори – плацебо, ХМТ між собою, найкраща підтримуюча терапія;

- результат клінічної ефективності: 3-місячне підтверджене прогресування інвалідизації (далі-3mCPR); 6-місячне підтверджене прогресування інвалідизації (далі- 6mCPR); ARR;

- тип дослідження – РКД.

Авторами публікації зазначалося, що якщо дослідження не повідомляло про ARR, але було можливо розрахувати цей результат, використовуючи надані дані, дослідження не було виключено через цей критерій.

Статистичний аналіз: метод Байєсівського непрямого мета-аналізу з використанням моделей випадкових ефектів для аналізу кожного результату, що досліджується (ARR, 3-місячне підтвердження прогресування інвалідизації (3-month confirmed disability progression, 3mCDP), 6-місячне підтвердження прогресування інвалідизації (6-month confirmed disability progression, 6mCDP) був виконаний відповідно до методології NICE DecisionSupportUnit. Для кожного аналізу розраховувалися рейтингові показники поверхні під кривою сукупного ранжування (SUCRA) та ймовірність того, що лікування є найкращим (p-best).

Клінічні дослідження, що включені до мета-аналізу Samjoo et al., 2023, де вивчались офатумумаб, фінголімод та кладрибін були наступні.

Для офатумумабу:

- дослідження ASCLEPIOS I та ASCLEPIOS II Trial (порівняння офатумумабу з терифлуномідом, публікація Stephen L Hauser et al. 2020³³);

Для фінголімоду:

- ASSESS (порівняння фінголімоду з глатирамером, публікація Bruce A C Cree, 2020³⁴);

- FREEDOM (порівняння фінголімоду з плацебо, публікація Ludwig Kappos, 2010³⁵);

- FREEDOM II (порівняння фінголімоду з плацебо, публікація Peter A Calabresi, 2014);

- TRANSFORMS (порівняння фінголімоду з інтерфероном бета, публікація Jeffrey A. Cohen, 2010³⁶)

³¹Imtiaz A Samjoo, 2023. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37265062/>

³² Marien Gonzalez-Lorenzo, 2024. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38174776/>

³³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757523/>

³⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852530/>

³⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089952/>

³⁶ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0907839>

- GOLDEN (порівняння фінголімоду з інтерфероном бета, публікація *GiancarloComi, 2017*³⁷;

Для кладрибіну:

- дослідження CLARITY (порівняння кладрибіну з плацебо, публікація *Giovannoni G et al., 2020*³⁸).

Оскільки фармакоекономічна модель побудована з використанням матриці натурального перебігу захворювання та подальшим розрахунком матриць для кладрибіну та фінголімоду на основі відносних показників ефективності через плацебо, то заявником було представлено результати клінічної ефективності **офатумумабу, фінголімоду, кладрибіну порівняно з плацебо:**

- за **ARR:** офатумумаб був кращим за плацебо (RR=0,30) у порівнянні з фінголімодом 0,5 мг (RR=0,42) та кладрибіном 3,5 мг/кг (RR=0,42). SUCRA для офатумумабу=90% проти 66% для фінголімоду та кладрибіну;

- за **3mCDP:** офатумумаб найкраще перевершував плацебо (HR=0,46) у порівнянні з фінголімодом 0,5 мг (HR=0,74) та кладрибіном 3,5 мг/кг (HR=0,67). SUCRA для офатумумабу=87% проти 50% кладрибіну та 39% фінголімоду;

- за **6mCDP:** офатумумаб найкраще перевершував плацебо (HR=0,53) у порівнянні з фінголімодом 0,5 мг (HR=0,66) та кладрибіном 3,5 мг/кг (HR=0,54). SUCRA для офатумумабу=72% проти 70% кладрибіну та 51% фінголімоду.

Заявником зазначено, що у фармакоекономічній моделі використовувались результати “попередньо визначеного” CDP згідно з протоколом ASCLEPIOS I/II, відповідно до якого прогресування визначалося як збільшення на $\geq 0,5$ балів за оцінкою EDSS порівняно з базовим показником $\geq 5,5$; збільшення на ≥ 1 бал порівняно з базовим показником від 1 до 5; збільшення на $\geq 1,5$ балів порівняно з початковим балом 0. Базовий бал EDSS визначався як остання оцінка EDSS перед першою дозою досліджуваного препарату. Прогресування інвалідизації повинно було підтримуватися протягом ≥ 90 днів для 3mCDP (3-month confirmed disability progression) і ≥ 166 днів для 6mCDP (6-month confirmed disability progression). Прогресування було підтверджено під час запланованого візиту за відсутності (підтвердженого чи непідтвердженого) рецидиву, якщо протягом необхідного інтервалу часу всі оцінки відповідали критерію прогресування.

На запит уповноваженого органу заявником додатково надано результати порівняльної клінічної ефективності **офатумумабу у порівнянні з фінголімодом та кладрибіном:**

- за **ARR:** ефективність офатумумабу була кращою за фінголімод та кладрибін, адже відносне зниження ARR склало RR=0,70 (95% CrI 0,51 – 1,03) та RR=0,70 (95% CrI 0,45 – 1,12), відповідно, але результат не був статистично значимим;

- за **3mCDP:** офатумумаб продемонстрував кращу ефективність у порівнянні з фінголімодом із статистично значимою різницею: HR=0,62 (95% CrI 0,38 – 1,00). У порівнянні з кладрибіном ефективність офатумумабу була дещо кращою, але різниця не була статистично значимою: HR=0,67 (95%CrI 0,38 – 1,19);

- за **6mCDP:** ефективність офатумумабу була кращою за фінголімод та дещо кращою за кладрибін, різниця в ефективності не була статистично значимою: HR=0,79 (95% CrI 0,45 – 1,45) та HR=0,99 (95% CrI 0,50 – 1,97), відповідно.

Заявником зазначено, що відсутність статично значущої різниці в ефективності між досліджуваними технологіями, доводять також і результати економічної оцінки, в якій оцінювалися результати ефективності та безпеки через порівняння з плацебо. Порівняння технологій не показують кардинальної відмінності за загальним результатом – у кількості років з поправкою на якість.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості мета-аналізу *Samjoo et al., 2023* за листом оцінки SIGN 50 та встановлено високу методологічну якість.

³⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29063244/>

³⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089960/>

Щодо мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*, то його метою було оновити дані попереднього мета-аналізу за 2015 рік та порівняти ефективність та безпеку ХМТ у пацієнтів із РРРС.

Критерії включення: РКД, що вивчали один або більше із досліджуваних імуномодуляторів та імунодепресантів, як монотерапія порівняно з плацебо або іншим активним лікарськими засобами у дорослих із РРРС.

Клінічні дослідження, що включені до мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*, де вивчались офатумумаб, фінголімод та кладрибін були наступні.

Для офатумумабу:

- дослідження ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial (порівняння офатумумабу з терифлуномідом, публікація *Stephen L Hauser et al., 2020*³⁹);

Для фінголімоду:

- ASSESS (порівняння фінголімоду з глатирамером, публікація *Bruce A C Cree, 2020*⁴⁰);

- FREEDOM (порівняння фінголімоду з плацебо, публікація *Ludwig Kappos, 2010*⁴¹);

- FREEDOM II (порівняння фінголімоду з плацебо, публікація *Peter A Calabresi, 2014*);

Для кладрибіну:

- дослідження CLARITY (порівняння кладрибіну з плацебо, публікація *Giovannoni G et al., 2020*⁴²).

Уповноважений орган зауважує, що загалом в мета-аналізі *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* для оцінки клінічної ефективності для фінголімоду, окрім досліджень, зазначених заявником, включені ще дослідження *TRANSFORMS* та *GOLDEN*.

Результати клінічної ефективності **офатумумабу, фінголімоду, кладрибіну порівняно з плацебо** за даними мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*:

Рецидиви протягом 12 місяців: дані наявні тільки для фінголімоду (RR=0,48; 95% CrI 0,39 to 0,57) moderate-certaintyevidence). Офатумумаб та кладрибін (no data).

Рецидиви протягом 24 місяців: дані наявні тільки для кладрибіну та фінголімоду. Кладрибін (RR=0,53, 95% CrI 0,44 to 0,64; high-certaintyevidence), фінголімод (RR=0,54, 95% CrI 0,48 to 0,60; moderate-certaintyevidence). Офатумумаб (no data).

Рецидиви протягом 36 місяців: офатумумаб, фінголімод та кладрибін (no data).

Погіршення інвалідизації протягом 24 місяців: кладрибін (RR=0,72), фінголімод (RR=0,68), офатумумаб (RR=0,54). Заявником було проведено оцінку методологічної якості мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* за листом оцінки SIGN 50 та встановлено високу методологічну якість.

Заявник зауважує, що мета-аналізи у розрізі розгляду рецидивів спостерігали, ймовірно, різні результати. Мета-аналіз *Samjoo et al., 2023* розглядав точку ARR, як розрахований показник, що включав в себе інформацію про загальну кількість пацієнтів, кількість рецидивів і час спостереження та розраховувався як відносний ризик (Risk Ratio, RR) і повідомляв результат для всіх досліджуваних лікарських засобів. В той же час, *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* розглядав показник «рецидиви протягом 12, 24 або 36 місяців» як частку пацієнтів, у яких спостерігалися нові рецидиви протягом 12, 24 або 36 місяців після рандомізації або наприкінці дослідження та повідомляв результат на 12 місяць лише для фінголімоду, на 24 місяць - для фінголімоду і кладрибіну, але не для офатумумабу, а на 36 місяць не повідомляв результат для жодного із досліджуваних лікарських засобів. Складно надати пояснення, чому за даним показником не повідомлено результат для офатумумабу за заданими часовими проміжками, адже до кінця не зрозуміло, як саме розраховувалась дана точка у мета-аналізі. Тому у фармакоеконічній моделі за точкою ARR заявником розроблено 2 сценарії:

³⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757523/>

⁴⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852530/>

⁴¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089952/>

⁴² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089960/>

Сценарій 1 (базовий): включено результат «річної частоти рецидивів, ARR» з мета-аналізу *Samjoo et al., 2023* (офатумумаб RR=0,30, фінголімод RR=0,42, кладрибін RR=0,42). Заявником зазначено, що базовий сценарій є релевантнішим.

Сценарій 2 (додатковий): включено результат рецидивів протягом 24 місяців з мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*, але для офатумумабу зроблено припущення, що даний показник буде рівний «ARR» з публікації *Samjoo et al., 2023* (офатумумаб RR=0,30, фінголімод RR=0,54, кладрибін RR=0,53).

Що стосується точки підтвердженого прогресування інвалідації (CDP) та точки погіршення інвалідації (CDW), за своєю характеристикою це однакові точки. Різниця лише полягає у тому, що у мета-аналізі *Samjoo et al., 2023* точку відображено як коефіцієнт ризику (Hazard Ratio, HR) і статистично це є більш цінним результатом, бо точка визначає залежність зміни у часі, на противагу, у мета-аналізі *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* точку відображено як відносний ризик (Risk Ratio, RR), тобто, взаємозв'язок з часом виключено. Тому у фармакоекономічну модель за точками CDP та CDW також розроблено 2 сценарії:

Сценарій 1 (базовий): включено результат «підтвердженого прогресування інвалідації (CDP) на 6 місяць» (віддалений результат за 6 місяців) з мета-аналізу *Samjoo et al., 2023* (офатумумаб HR=0,53, фінголімод HR=0,66, кладрибін HR=0,54).

Сценарій 2 (додатковий): включено результат погіршення інвалідації протягом 24 місяців (CDW) з мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* (офатумумаб RR=0,54, фінголімод RR=0,68, кладрибін RR=0,72), з виконанням грубого припущення, що ці значення будуть стабільними у часі, на відміну від HR.

Уповноваженим органом було проаналізовано дані щодо порівняльної клінічної ефективності офатумумабу, що були надані заявником в дос'є та встановлено наступне.

*Результати порівняльної клінічної ефективності офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном заявником представлено за даними мета-аналізу *Samjoo et al., 2023*, який розроблено компанією-заявником (Новартіс), та кокрейнівського мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*. Уповноваженим органом проведено оцінку методологічної якості мета-аналізів *Samjoo et al., 2023* та *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) з використанням інструменту AMSTAR 2 та встановлено високу методологічну якість обох мета-аналізів, що відповідає оцінці заявника.*

*Варто зауважити, що кінцеві точки в мета-аналізах *Samjoo et al., 2023* та *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* трактувались та визначались по-різному. В мета-аналізі *Samjoo et al., 2023* результати щодо рецидивів було представлено у вигляді річної частоти рецидивів (ARR), що визначались як середня кількість рецидивів за рік. Загальна кількість рецидивів та загальна експозиція (пацієнто-роки) були отримані для аналізу з використанням вилучених даних, а якщо в дослідженні показник ARR не повідомлявся, результат розраховувався з використанням даних щодо кількості пацієнтів, кількості рецидивів та часу спостереження. В той же час, в мета-аналізі *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* кінцевою точкою були рецидиви протягом 12, 24 та 36 місяців, що розраховувались як частка учасників, у яких виникли нові рецидиви протягом визначеного періоду після рандомізації або наприкінці дослідження. Тобто, в мета-аналізі *Samjoo et al., 2023* визначалась середня річна частота рецидивів, а в мета-аналізі *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* розраховувалась кількість пацієнтів, які мали хоча б один рецидив за визначений період (12, 24 чи 36 місяців) (12, 24 чи 36 місяців).*

*Щодо прогресування інвалідації, то в мета-аналізі *Samjoo et al., 2023* результати були представлені як час до 3-місячного та 6-місячного підтвердження прогресування інвалідації, що оцінювались як аналіз часу до події (time-to-event outcome) із розрахунком результатів у вигляді коефіцієнту ризику (HR), що дозволяє оцінити, наскільки лікування зменшує ризик прогресування в певний момент часу (в даному випадку протягом 3 та 6 місяців). А в мета-аналізі *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* прогресування інвалідації визначалось як частка пацієнтів, у яких інвалідація погіршилася протягом 24 або 36 місяців після рандомізації або наприкінці*

дослідження та було розраховано як відносний ризик (RR). Тобто авторами Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 визначалась загалом кількість пацієнтів, у яких виникло прогресування, незалежно від часу виникнення прогресування, на відміну від мета-аналізу Samjoo et al., 2023.

Результати порівняльної клінічної ефективності за даними мета-аналізу Samjoo et al., 2023 свідчать про те, що офатумумаб показав тенденцію до зменшення річної частоти рецидивів на 30% порівняно з **фінголімодом**: $RR=0,70$ (95%CrI 0,51 – 1,03) та на 30% порівняно з **кладрибіном**: $RR=0,70$ (95%CrI 0,45 – 1,12), проте статистична значущість не була досягнута.

Щодо порівняльної оцінки 3-місячного та 6-місячного підтвердженого прогресування (3mCDP та 6mCDP, відповідно), то офатумумаб продемонстрував перевагу із затримкою 3mCDP порівняно з **фінголімодом** на 38%: $HR=0,62$ (95%CrI 0,38 – 1,00) та затримкою 6mCDP на 21%: $HR=0,79$ (95%CrI 0,45 – 1,45), без статистично значущої різниці. Щодо порівняння з **кладрибіном**, то офатумумаб продемонстрував також перевагу із затримкою 3mCDP порівняно з **кладрибіном** на 33%: $HR=0,67$ (95%CrI 0,38 – 1,19), проте без статистично значущої різниці, але немає переваг за 6mCDP: $HR=0,99$ (95%CrI 0,50 – 1,97).

Результати порівняльної клінічної ефективності за даними мета-аналізу Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 щодо рецидивів відсутні для офатумумабу. Щодо оцінки прогресування, то офатумумаб у порівнянні з **фінголімодом** продемонстрував клінічну перевагу, без статистично значущої різниці щодо зменшення частки пацієнтів, у яких інвалідизація погіршилася протягом 24 місяців: $RR=0,79$ (95%CrI 0,53 – 1,18). Щодо порівняння з **кладрибіном**, то також спостерігалась перевага офатумумабу, без статистично значущої різниці: $RR=0,76$ (95%CrI 0,49 – 1,16).

В той же час, враховуючи те, що відсутні прямі порівняння офатумумабу із **фінголімодом** та **кладрибіном**, а також те, що для порівняння офатумумабу з **кладрибіном** та **фінголімодом** в дослідженнях відсутні спільні компаратори (мережа включає і інші дослідження), через що збільшується ризик похибок та зменшення статистичної потужності, результати порівняння заявленої інтервенції з компараторами за даними вищезазначених мета-аналізів слід інтерпретувати з урахуванням зазначених методологічних обмежень.

Загалом, представлення результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки за даними як мета-аналізу Samjoo et al., 2023, так і мета-аналізу Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 є доцільним, оскільки в даних мета-аналізах підходи до оцінки кінцевих точок були різними, що дозволяє комплексно оцінити результати порівняльної клінічної ефективності офатумумабу із **фінголімодом** та **кладрибіном**. В той же час, уповноважений орган погоджується із використанням заявником даних мета-аналізу Samjoo et al., 2023 при фармакоеконічному моделюванні як основних, оскільки в мета-аналізі Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 відсутні результати щодо рецидивів для офатумумабу, а розрахунок прогресування інвалідизації у вигляді HR, що наявний в мета-аналізі Samjoo et al., 2023 дозволяє прослідкувати виникнення прогресування в кореляції з часом та точніше оцінити, наскільки лікування зменшує ризик прогресування в певний момент часу.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу у порівнянні з **фінголімодом** та **кладрибіном** представлено в досьє за даними мета-аналізу, що описаний в публікації Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 та даними регулярно оновлюваного звіту з безпеки (periodic safety update reports, PSUR), інформація з якого є конфіденційною.

За результатом аналізу безпеки встановлено, що припинення лікування через побічні реакції при застосуванні офатумумабу, **фінголімоду** та **кладрибіну** порівняно з плацебо не значно, але призводили до збільшення кількості пацієнтів, які припинили лікування через побічні реакції: офатумумаб проти плацебо: $OR=2,00$; низька достовірність доказів через неточність і ризик упередженості, **фінголімод** проти плацебо: $OR=1,84$; докази помірної достовірності, **кладрибін** проти плацебо: $OR=1,38$; низька достовірність через неточність. Результати аналізу безпеки щодо припинення лікування через побічні реакції представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати аналізу безпеки щодо припинення лікування через побічні реакції

Лікарський засіб	Відносний ризик (RR)	Абсолютне значення*			Відсоток у досліджуваній групі (результат, включений у модель)
		Інтервенція	Плацебо	Різниця	
Офатумумаб	2,00	94/1000	50/1000	45/1000	9,4%
Фінголімод	1,84	87/1000	50/1000	38/1000	8,7%
Кладрибін	1,38	67/1000	50/1000	18/1000	6,7%

*Очікуване абсолютне значення порівнює два ризики шляхом обчислення різниці між ризиком групи втручання та ризиком контрольної групи.

При порівнянні офатумумабу із **фінголімодом** більша кількість побічних реакцій, що призводили до припинення лікування спостерігалась при застосуванні офатумумабу, проте без статистично значущої різниці: OR=1,09 (95%CrI 0,53 – 2,25). При порівнянні із **кладрибіном припинення** лікування через побічні реакції також частіше спостерігалось при застосуванні офатумумабу, проте без статистично значущої різниці: OR=1,45 (95%CrI 0,40 – 5,18).

Результати аналізу безпеки щодо виникнення серйозних побічних реакцій показали, що жодна із досліджуваних технологій (офатумумаб, фінголімод, кладрибін) не призводила до статистично значущої різниці щодо частоти розвитку серйозних побічних реакцій у порівнянні з плацебо: офатумумаб проти плацебо: OR=1,52; низька достовірність доказів через неточність і ризик упередженості, фінголімод проти плацебо: OR=0,86; низька достовірність доказів через неточність і ризик упередженості, кладрибін проти плацебо: OR=1,39; дуже низька достовірність через неточність. Результати аналізу безпеки щодо серйозних побічних реакцій представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати аналізу безпеки щодо серйозних побічних реакцій

Лікарський засіб	Відносний ризик (RR)	Абсолютне значення*			Відсоток у досліджуваній групі (результат, включений у модель)
		Втручання	Плацебо	Різниця	
Офатумумаб	1,52	115/1000	79/1000	36/1000	11,5%
Фінголімод	0,86	69/1000	79/1000	10/1000	6,9%
Кладрибін	1,39	106/1000	79/1000	27/1000	10,6%

При застосуванні офатумумабу серйозні побічні реакції зустрічались частіше, аніж при застосуванні **фінголімоду**, без статистично значущої різниці: OR=1,77 (95%CrI 0,97 – 3,22). При порівнянні із **кладрибіном** також частіше спостерігалось виникнення серйозних побічних реакцій при застосуванні офатумумабу: OR=1,09 (95%CrI 0,51 – 2,35).

Заявником зазначено, ймовірність побічних реакцій була скоригована для періоду лікування 24 місяці, оскільки більшість клінічних досліджень, включених у даний мета-аналіз, тривали 24 місяці.

Результати порівняльної безпеки офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном заявником представлено за даними мета-аналізу Gonzalez-Lorenzo et al., 2024, що є прийнятним, оскільки в мета-аналізі Samjoo et al., 2023 не проводилась оцінки порівняльної безпеки.

Загалом результати безпеки свідчать про вищу частоту припинення лікування через побічні реакції та серйозні побічні реакції при застосуванні офатумумабу, проте, як було зазначено вище, дані результати варто інтерпретувати з урахуванням методологічних обмежень,

враховуючи відсутність прямих порівнянь офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном та відсутність спільних компараторів у досліджуваних лікарських засобів.

Отже, результати порівняльної клінічної ефективності офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном заявником представлено за даними двох мета-аналізів високої методологічної якості (Samjoo et al., 2023 та Gonzalez-Lorenzo et al., 2024).

Результати порівняльної клінічної ефективності офатумумабу із основним компаратором фінголімодом свідчать про те, що при застосуванні офатумумабу спостерігається зменшення річної частоти рецидивів (Samjoo et al., 2023), зменшення частки пацієнтів, у яких інвалідизація погіршується протягом 24 місяців (Gonzalez-Lorenzo et al., 2024) та затримка часу до 3 та 6-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації (Samjoo et al., 2023), без статистично значущої різниці.

Щодо порівняння із додатковим компаратором кладрибіном, то при застосуванні офатумумабу зменшується річна частота рецидивів (Samjoo et al., 2023), зменшується частка пацієнтів, у яких інвалідизація погіршується протягом 24 місяців (Gonzalez-Lorenzo et al., 2024) та спостерігається затримка часу до 3-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації, проте немає переваг щодо затримки часу до 6-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації (Samjoo et al., 2023).

Результати щодо порівняльної безпеки офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном, представлені заявником за даними мета-аналізу Gonzalez-Lorenzo et al., 2024, свідчать про вищу частоту припинення лікування через побічні реакції та серйозні побічні реакції при застосуванні офатумумабу, проте, як результати порівняльної клінічної ефективності, так і безпеки, за вищезазначеними мета-аналізами варто інтерпретувати з урахуванням методологічних обмежень щодо відсутності прямих порівнянь між досліджуваними лікарськими засобами та спільних компараторів між ними.

Офатумумаб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року** (WHO Model List of Essential Medicines)⁴³.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України офатумумаб не включений до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971)⁴⁴.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁴⁵ наявний новий клінічний протокол медичної допомоги "Розсіяний склероз у дорослих", затверджений наказом МОЗ від 01.07.2024 року №1142⁴⁶.

Рекомендація А18 (сильний консенсус):

Відповідно до впливу на зниження частоти рецидивів, імунотерапевтичні засоби слід розділити на три категорії:

- категорія ефективності 1 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50%): бета-інтерферони, включаючи пегільований-інтерферон, диметилфумарат (комбінований аналіз основних досліджень)/дироксимелю фумарат, глатирамеру ацетат, терифлуномід;

- категорія ефективності 2 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50-60%): кладрибін, модулятори рецепторів S1P;

⁴³ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

⁴⁴ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

⁴⁵ <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-limfoyidnyj-lejkoz/>

⁴⁶ Новий клінічний протокол медичної допомоги "Розсіяний склероз у дорослих", затверджений наказом МОЗ від 01.07.2024 року №1142 <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/nkpmr-rs-z-nomerom-pdf.pdf>

- категорія ефективності 3 (зниження частоти рецидивів на > 60% порівняно з плацебо або >40% порівняно з речовинами категорії 1: алемтузумаб, антитіла до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб), наталізумаб.

Рекомендація A25 (сильний консенсус):

Вибір препарату з категорії препаратів ефективності 1 має перш за все ґрунтуватися на їх побічних ефектах і вподобаннях/супутніх захворюваннях особи, яка лікується.

Рекомендація A28 (консенсус):

Пацієнтам, які раніше не отримували терапію, слід запропонувати розпочати ХМТ лікарськими засобами категорії ефективності 2 (модулятори рецептора S1P, кладрибін) або 3 (наталізумаб, антитіла CD20), якщо перебіг захворювання є, ймовірно, високоактивним.

Рекомендація A32 (консенсус):

Пацієнти, які проходять терапію препаратами категорії ефективності 1, за наявності ознак активності РС мають бути переведені на препарат категорії ефективності 2 або 3 залежно від ступеня активності захворювання. Як і у випадку з препаратами категорії ефективності 1, під час вибору препарату категорії ефективності 2 та 3 слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта (наприклад: побічні ефекти, спосіб застосування, моніторинг, тривалість дії, супутні захворювання). Заміну в межах препаратів категорії ефективності 1 або на більш високу дозу бета-інтерферону слід розглядати лише в тому випадку, якщо індивідуальні особливості пацієнта не дозволяють перехід на препарати категорії ефективності 2/3.

Рекомендація A34 (консенсус):

При виборі препарату з категорії ефективності 2 індивідуальна оцінка користі та ризику повинна бути обговорена з пацієнтом.

У досє представлені наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн** в яких згадується офатумумаб як лікарський засіб для лікування дорослих пацієнтів із РРРС:

1. Діагностика та лікування розсіяного склерозу, нейромієліту оптичного спектру та MOG-IgG-асоційованих захворювань. Німецьке товариство неврології. (Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assozierten Erkrankungen), 2023⁴⁷.

Імунотерапевтичні препарати розділяють на 3 категорії:

- категорія ефективності 1 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50%): бета-інтерферони, включаючи пегінтерферон, диметилфумарат/ диноксимелу фумарат, глатирамеру ацетат, терифлуномід);

- категорія ефективності 2 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50-60%): кладрибін, модулятори рецептора S1P2;

- категорія ефективності 3 (зменшення частоти рецидивів на >60% порівняно з плацебо або >40% порівняно з речовинами категорії 1: алемтузумаб, антитіла до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб), наталізумаб).

Початок терапії: імунотерапія РРРС має ґрунтуватися на активності захворювання (беручи до уваги частоту рецидивів, тяжкість рецидивів, відповідь на терапію рецидивів, прогресування захворювання та дані МРТ). Можливі переваги терапії слід зважити в порівнянні з потенційними ризиками на індивідуальній основі.

Пацієнти, які мають активний запальний процес під час терапії препаратами категорії ефективності 1, повинні перейти на препарати категорії ефективності 2 або 3, залежно від ступеня активності захворювання. Як і у випадку з препаратами категорії ефективності 1, при виборі препарату для категорій ефективності 2 та 3 слід враховувати індивідуальні особливості пацієнтів (включаючи побічні ефекти, тип застосування, моніторинг, тривалість дії, супутні захворювання).

⁴⁷Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assozierten Erkrankungen, 2023, https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_Living_Guideline_MS_2023_V6.1_1683804260184.pdf

2. Клінічні рекомендації щодо застосування ХМТ при РРРС Національної служби охорони здоров'я Великої Британії. 2022. National Health Service, NHS. Clinacal guidelines. Disease Modifying Treatments (DMTS) In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)⁴⁸.

Офатумумаб, алемтузумаб, кладрибін, фінголімод, наталізумаб, окрелізумаб можуть використовуватися у якості терапії другої лінії для лікування пацієнтів з активним РРРС у разі неефективності терапії першої лінії, до якої належать: бета-інтерферон, диметилфумарат, диросимелу фумарат, глатирамеру ацетат, озанімод, понесімод або терифлуномід.

Офатумумаб, алемтузумаб, кладрибін, фінголімод, наталізумаб, окрелізумаб можуть бути призначені у якості терапії першої лінії при швидкопрогресуючому тяжкому РРРС.

3. Рекомендації Консensusної групи щодо терапії розсіяного склерозу (членів KKNMS (Німецька мережа компетенції з розсіяного склерозу, Competence Network Multiple Sclerosis), членів BDN (Асоціація німецьких неврологів, Berufsverband Deutscher Neurologen), членів DGN (Німецьке товариство неврології, Deutsche Gesellschaft für Neurologie) та членів Австрійського (Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) та Швейцарського Schweizerische Gesellschaft für Neurologie (SGN) неврологічних товариств. (Heinz Wiendl. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, MSTCG. White paper), 2021⁴⁹.

На даний момент у виборі оптимальної терапії для (високо) активного РС домінують два підходи до лікування:

1. Згідно з ескалаційним підходом, для початкового лікування вибираються менш ефективні терапії з відомим і відносно безпечним профілем ризику. Якщо, незважаючи на досить тривале і регулярне лікування, активність захворювання зберігається/рецидує, лікування переходить на більш потужний варіант терапії.

2. Крім того, лікування можна розпочати з високоефективних лікарських засобів вже на момент встановлення діагнозу, наприклад, алемтузумабом, кладрибіном, наталізумабом, окрелізумабом, офатумумабом або модуляторами S1P (фінголімод, озанімод, понесімод).

РС можна оцінити як легкий/помірний або активний/високоактивний. Активність визначається на основі клінічних рецидивів (тяжкість клінічних симптомів/тривалість/тенденція до регресу) та активності МРТ (контрастні ураження; нові або збільшення T2 уражень). Вибір методу лікування в залежності від активності РРРС представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Вибір ХМТ в залежності від активності перебігу РРРС

РРРС	Хворобо-модифікуюча терапія
Легкий/помірний	<ul style="list-style-type: none">- Диметилфумарат- Глатимерату ацетат- Інтерферони- Терифлуномід- Азатиоприн
Активний/високоактивний, перша та друга лінія	<p>Пульс терапія:</p> <ul style="list-style-type: none">- Алемтузумаб- Кладрибін- Окрелізумаб <p>Безперервна терапія:</p> <ul style="list-style-type: none">- Наталізумаб- Офатумумаб- S1P-модифікатори (фінголімод, озанімод, понесімод)

⁴⁸ <https://rightdecisions.scot.nhs.uk/media/2609/0113-dmt-guideline-fp.pdf>

⁴⁹ Heinz Wiendl. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14: 17562864211039648. Published online 2021 Aug 18. doi: 10.1177/17562864211039648, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8377320/>

Вибір оптимальної терапії базується на поточних знаннях відповідного механізму дії лікарських засобів та дотримується двох основних підходів до лікування. Обидві стратегії ґрунтуються на оцінці індивідуального ризику подальшого прогресування РС для кожного пацієнта та розгляді ризику та ефективності конкретної ХМТ.

Перехід на іншу терапію розглядають у разі розвитку рецидивів, пов'язаних з інвалідизацією, швидкого прогресування інвалідизації або серйозних побічних ефектів (безпека, переносимість).

Пацієнтам з РС, які застосовують ХМТ для легкого/помірного ступеня РРРС і з клініко-рентгенологічними ознаками поганої відповіді на лікування необхідно перейти на вискоелективну ХМТ без затримки. Вискоелективна ХМТ обирається на основі консультації з пацієнтом виходячи з наступних факторів:

- індивідуальних характеристик пацієнта (особливо характеристик РС, очікуваній прихильності, віку, статі та сімейних аспектів та планування життя);
- наявні супутні захворювання;
- побічні ефекти та профіль ризику ХМТ, включаючи необхідні заходи для моніторингу терапії;
- показань до препарату та можливості його відшкодування.

Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні рекомендації.

Рекомендації щодо хворобо-модифікуючої терапії розсіяного склерозу в Об'єднаних Арабських Еміратах (Disease modifying treatment guidelines for multiple sclerosis in the United Arab Emirates), 2024⁵⁰.

Вибір схеми терапії РРРС залежить від активності перебігу захворювання:

Стратегії підходу до терапії РРРС з помірною активністю:

1. Початок хворобо-модифікуючої терапії меншої ефективності: інтерферон бета, глатирамеру ацетат, терифлуноміду фумарат. Незадовільна відповідь на препарати першої лінії (рецидив і МРТ-утворення нового вогнища ураження або збільшення вогнища ураження; прогресування, незалежне від рецидивів, хоча докази обмежені) є підставою для переходу на інші препарати: моноклональні анти-CD20 антитіла (антимоноклональні анти-CD антитіла: окрелізумаб, офатумумаб, ублітуксимаб, ритуксимаб), кладрибін, наталізумаб, модулятори SIP рецепторів (модулятори SIP рецепторів: фінголімод, сипонімод, понесімод, озанімод).

2. При терапії одразу вискоелективною хворобо-модифікуючою терапією (моноклональні анти-CD20 антитіла, кладрибін, наталізумаб, модулятори SIP рецепторів) у випадку неефективності або непереносимості, пацієнтів слід перевести на один з наступних препаратів, в залежності від препарату вибору на попередній терапії: моноклональні анти-CD20 антитіла, кладрибін, наталізумаб, алемтузумаб, або ж аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (англ. autologous hematopoietic stem cell transplant (далі - ауто-ТГСК).

Підхід до лікування пацієнтів з високоактивним РРРС передбачає застосування моноклональних анти-CD20 антитіл, кладрибіну, наталізумабу, модуляторів SIP рецепторів. У разі неефективності чи непереносимості - призначення іншого препарату з групи моноклональних анти-CD20 антитіл або кладрибіну, наталізумабу, алемтузумабу або ж терапії ауто-ТГСК.

Препаратами вибору для лікування швидкопрогресуючого важкого РРРС є моноклональні анти-CD20 антитіла, наталізумаб, алемтузумаб. У випадку неефективності чи непереносимості обраного препарату, замінити іншим з групи моноклональних анти-CD20 антитіл або наталізумабом, алемтузумабом або ж розпочати ауто-ТГСК.

За умов недосягнення покращення за використання препаратів другої лінії, реанімаційною

⁵⁰Рекомендації щодо ХМТ розсіяного склерозу в Об'єднаних Арабських Еміратах, 2024. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034824002803?ref=pdf_download&fr=RR-2&tr=90902eb18bd2ca4e

терапією для РРРС незалежно від ступеню активності є ауто-ТГСК, циклофосфамід (призначення поза показаннями), мітоксантрон.

Національна служба охорони здоров'я в Англії: алгоритм лікування розсіяного склерозу за допомогою хворобо-модифікуючої терапії (The National Health Service (NHS) in England: Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies, update 2023)⁵¹.

Алгоритми підходів до лікування в залежності від активності РРРС та відповіді пацієнтів на вже призначену терапію представлено нижче в таблицях 4 – 7.

Таблиця 4. Алгоритм лікування першою лінією терапії при РРРС

2 рецидиви впродовж останніх 2 років	<ul style="list-style-type: none"> - Диметилфумарат - Дироксимелу фумарат - Глатирамеру ацетат - Інтерферон бета 1a - Інтерферон бета 1b - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Понесімод - Терифлуномід
1 випадок рецидиву за останні 2 роки та радіологічна активність	<ul style="list-style-type: none"> - Глатирамеру ацетат - Інтерферон бета 1a - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Понесімод
швидкопрогресуючий тяжкий перебіг розсіяного склерозу	<ul style="list-style-type: none"> - Алемтузумаб або окрелізумаб* - Кладрибін* - Наталізумаб* - Офатумумаб*

* Лікарські засоби, які повинні обговорюватися мультидисциплінарною командою (далі - МДК).

Таблиця 5. Алгоритм лікування при непереносимості препаратів першої лінії

	Перша лінія терапії	Альтернативна перша лінія терапії
2 рецидиви впродовж останніх 2 років	<ul style="list-style-type: none"> - Диметилфумарат - Дироксимелу фумарат - Глатирамеру ацетат - Інтерферон бета 1a - Інтерферон бета 1b - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Понесімод - Терифлуномід 	<ul style="list-style-type: none"> - Диметилфумарат - Дироксимелу фумарат - Глатирамеру ацетат - Інтерферон бета 1a - Інтерферон бета 1b - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Понесімод - Терифлуномід
1 випадок рецидиву за останні 2 роки та радіологічна активність	<i>Якщо є радіологічна активність</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> - Глатирамеру ацетат - Інтерферон бета 1a - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Понесімод 	<ul style="list-style-type: none"> - Глатирамеру ацетат - Інтерферон бета 1a - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Понесімод

⁵¹ <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/03/treatment-algorithm-for-multiple-sclerosis-disease-modifying-therapies-july-23.pdf>

швидкопрогресуючий тяжкий перебіг розсіяного склерозу	<ul style="list-style-type: none"> - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Наталізумаб* - Окрелізумаб* - Офатумумаб* 	<ul style="list-style-type: none"> - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Фінголімод* - Наталізумаб* - Окрелізумаб* - Офатумумаб*
---	---	--

* Терапія, яка повинна обговорюватися за участі МДК

Таблиця 6. Алгоритм лікування при активності захворювання на терапії першої лінії

	Перша лінія терапії	Друга лінія терапії
Активність захворювання на терапії першої лінії	<ul style="list-style-type: none"> - Диметилфумарат - Дироксимелу фумарат - Глатирамеру ацетат - Інтерферон бета 1a - Інтерферон бета 1b - Окрелізумаб - Офатумумаб - Понесімод - Терифлуномід 	<ul style="list-style-type: none"> - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Фінголімод* - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Понесімод* - ауто-ТГСК*
Швидкопрогресуючий тяжкий РС	<ul style="list-style-type: none"> - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Наталізумаб* - Окрелізумаб* - Офатумумаб* 	<ul style="list-style-type: none"> - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Наталізумаб* - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - ауто-ТГСК*

* Терапія, яка повинна обговорюватися за участі МДК

Таблиця 7. Алгоритм лікування при активності захворювання на терапії другої лінії

	Друга лінія терапії	Третя лінія терапії
Активність захворювання на терапії другої лінії	<ul style="list-style-type: none"> - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Фінголімод* - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Понезімод* 	<ul style="list-style-type: none"> - Без змін*** - Алемтузумаб* - Кладрибін - Офатумумаб - Окрелізумаб* - ауто-ТГСК*
	якщо у пацієнта розвивається швидкопрогресуючий тяжкий РС	<ul style="list-style-type: none"> - Без змін*** - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Окрелізумаб* - Офатумумаб* - Наталізумаб* - ауто-ТГСК*
Швидкопрогресуючий тяжкий РС	<ul style="list-style-type: none"> - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Наталізумаб* - Офатумумаб* - Окрелізумаб* 	<ul style="list-style-type: none"> - Без змін*** - Алемтузумаб* - Кладрибін* - Окрелізумаб* - Офатумумаб*

		- Наталізумаб*
		- ауто-ТГСК*

* Лікарські засоби, які повинні обговорюватися за участі МДК

Рекомендації Хорватського неврологічного товариства щодо лікування рецидивуючого розсіяного склерозу (Treatment of relapsing multiple sclerosis – recommendations of the Croatian Neurological Society), 2022⁵².

Стратегії щодо підходу до лікування пацієнтів з РППС:

1. Платформна терапія (англ. platform therapies) – ХМТ, яку можна ініціювати та продовжувати на довгостроковій основі (глатирамеру ацетат, інтерферони бета-1a і бета-1b, терифлуномід та диметилфумарат).

2. Терапія високоефективними препаратами (наталізумаб, модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора (S1PR), алемтузумаб, окрелізумаб, кладрибін, офатумумаб):

- ескалаційний підхід, при якому лікування починають із помірно ефективною ХМТ, а потім переходять до лікарських засобів з більшою ефективністю, якщо є докази клінічної та/або радіологічної активності захворювання;

- індукційний підхід, згідно з яким високоефективні препарати починають застосовувати на ранніх стадіях захворювання.

Деякі експерти також вважають модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора (S1PR) препаратами середньої або вищої ефективності.

Рекомендація щодо початку платформної терапії у пацієнтів з рецидивуючим РС:

1. Виконано переглянуті у 2017 році діагностичні критерії МакДональда для РППС;

2. EDSS ≤ 6,5;

3. Відсутність вагітності (лікування інтерферонами та глатимерату ацетатом можна продовжувати під час вагітності за наявності показань).

Ці препарати помірно впливають на активність РС, але вважаються безпечними, враховуючи той факт, що цей вид лікування вимагає тривалого застосування.

Рекомендації щодо початку лікування препаратами високої ефективності (наталізумаб, модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора (S1PR), алемтузумаб, окрелізумаб, кладрибін, офатумумаб) пацієнтів з РППС:

1. Виконано переглянуті у 2017 році діагностичні критерії МакДональда для рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу;

2. Один з наступних критеріїв:

a. ≥9 T2 або FLAIR вогнищ на початковій МРТ головного та спинного мозку;

b. ≥3 вогнища T1 з постконтрастним підсиленням на початковій МРТ головного та спинного мозку;

c. EDSS після лікування первинного рецидиву ≥3.

Високоефективні препарати призначаються або як підтримуюча терапія (наталізумаб, окрелізумаб, офатумумаб та модулятори S1P рецепторів), яка характеризується безперервним лікуванням певним препаратом, або як терапія відновлення імунітету, що складається з коротких курсів лікування ХМТ, яка, за гіпотезою, захищає від прориву активності хвороби протягом багатьох років після короткого курсу лікування.

Рекомендація щодо переходу з платформної на високоефективну терапію:

Пацієнти з РППС на фоні лікування платформною терапією з балом EDSS ≤ 7,0 та клінічною та/або МРТ активністю, визначеною як одна з наведених нижче:

a. ≥1 рецидив;

b. ≥3 нових уражень T2.

⁵² https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9468732/pdf/CroatMedJ_63_0379.pdf

Отже, за результатами аналізу третинних джерел доказових даних встановлено, що офатумумаб рекомендований для лікування пацієнтів з РППС як лікарський засіб II лінії терапії, після незадовільної відповіді на препарати першої лінії за даними Німецького товариства неврології, 2023, Національної служби охорони здоров'я Великої Британії, 2022, Консенсусної групи щодо терапії розсіяного склерозу, 2021, рекомендацій в Об'єднаних Арабських Еміратах, 2024, Національної служби охорони здоров'я в Англії, 2023, Хорватського неврологічного товариства, 2022.

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

Ефективність витрат офатумумабу в досє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування офатумумабу. Метою фармакоекономічного аналізу було оцінити економічну доцільність застосування офатумумабу порівняно з фінголімодом (базовий аналіз) та кладрибіном (додатковий аналіз) для лікування дорослих пацієнтів із активним РППС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат.

Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” зумовлений тим, що РППС є тривалим хронічним невиліковним захворюванням, перебіг якого впливає на якість життя пацієнтів, що, в свою чергу, залежить і визначається численними факторами, зокрема активністю процесу та ступенем інвалідизації. Тому економічну доцільність лікування слід оцінювати комплексно, а не за кожним показником окремо, що можливо із застосуванням аналізу “витрати-користь”.

Варто зауважити, що відповідно до Настанови метод фармакоекономічного аналізу завжди обирається відповідно до виявленого та виміряного результату для здоров'я. Тому варто додати, що, як вже було зазначено у пп. 2 п. 3 висновку, згідно з мета-аналізом Samjoo et al., 2023 офатумумаб порівняно з фінголімодом є більш ефективним за клінічними кінцевими точками, що використані у моделі фармакоекономічного аналізу, – як за ARR ($RR = 0,70$ (95% CrI 0,51 – 1,03)), так і за бтCDP ($HR = 0,79$ (95% CrI 0,45 – 1,45)), проте результати не є статистично значущими. Щодо порівняння з додатковим компаратором – офатумумаб порівняно з кладрибіном є більш ефективним за клінічною кінцевою точкою ARR ($RR = 0,70$ (95% CrI 0,45 – 1,12)), проте немає переваг за бтCDP ($HR = 0,99$ (95% CrI 0,50 – 1,97)).

Додатково зазначаємо, що надана заявником модель фармакоекономічного аналізу була побудована з використанням даних природного перебігу захворювання (плацебо) та показників відносної ефективності лікарських засобів порівняно з плацебо. Так, у моделі використано такі результати з мета-аналізу Samjoo et al., 2023 порівняно з плацебо:

- **ARR**
 - офатумумаб – $RR = 0,30$ (CrI 95% 0,22 – 0,41),
 - фінголімод – $RR = 0,42$ (CrI 95% 0,35 – 0,50),
 - кладрибін – $RR = 0,42$ (CrI 95% 0,30 – 0,59);
- **бтCDP**
 - офатумумаб – $HR = 0,53$ (CrI 95% 0,33 – 0,87),
 - фінголімод – $HR = 0,66$ (CrI 95% 0,48 – 0,91),
 - кладрибін – $HR = 0,54$ (CrI 95% 0,33 – 0,85).

З вищенаведеного можна зробити висновок, що результати за клінічними кінцевими точками ARR та бтCDP для всіх досліджуваних медичних технологій порівняно з плацебо є статистично значущими. Відповідно, заявник також зазначає, що саме дані клінічні результати (порівняно з плацебо) і були використані в економічній оцінці, що зменшує невизначеності.

Отже, уповноважений орган зазначає, що вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” є прийнятним, оскільки використання підходу побудови моделі

фармакоеконімічного аналізу з використанням даних натурального перебігу захворювання (плацебо) та відносних показників ефективності досліджуваних медичних технологій порівняно з плацебо відповідає міжнародним підходам до визначення ефективності витрат при лікуванні РРРС.

Заявником було розроблено два сценарії щодо використання показників порівняльної клінічної ефективності у фармакоеконімічному аналізі, а саме – за даними мета-аналізу *Samjoo et al., 2023* (базовий) та за даними мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* (додатковий). Заявник обґрунтовує вибір базового сценарію тим, що для побудови моделі із використанням даних із мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* слід зробити грубі припущення, що для офатумумабу показник виникнення рецидивів протягом 24 місяців відповідає показнику ARR з *Samjoo et al., 2023*, а значення RR за клінічною кінцевою точкою погіршення інвалідизації протягом 24 місяців мають стабільну залежність у часі, як значення HR.

Уповноважений орган погоджується із заявником, що базовий сценарій (використання результатів порівняльної клінічної ефективності за даними мета-аналізу *Samjoo et al., 2023*), є релевантнішим, оскільки в мета-аналізі *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* відсутній результат щодо рецидивів для офатумумабу, а також те, що в мета-аналізі *Samjoo et al., 2023* результати за CDP розраховано як HR, що дозволяє прослідкувати виникнення прогресування в кореляції з часом та точніше оцінити, наскільки лікування зменшує ризик прогресування в певний момент часу, що є важливим для побудови фармакоеконімічної моделі. Враховуючи вищезазначене, результати аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет із використанням додаткового сценарію не представляються у висновку.

Фармакоеконімічні розрахунки базуються на моделі Маркова з річними циклами та 65-річним часовим горизонтом (пожиттєвий часовий горизонт). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. Базовий аналіз моделі передбачає включення тільки прямих витрат, проте модель дозволяє дослідити вплив на результат включення також і непрямих витрат. У моделі проведено корекцію напівциклу.

У моделі використано дані щодо натурального перебігу захворювання з реєстру British Columbia Multiple Sclerosis (BCMS) (*Palace et al., 2014*⁵³). При цьому РРРС та ВПРС не моделюються окремо (вважається, що вчасно встановити перехід від РРРС до ВПРС дуже важко, оскільки клінічна картина є розмитою на тлі існуючої симптоматики РРРС).

Структура фармакоеконімічної моделі передбачає, що щодня пацієнти можуть переходити до іншого стану EDSS (EDSS 0-9, тобто, стан пацієнтів може погіршуватися або покращуватися), залишатися в поточному стані або померти. Пацієнти можуть отримати лише досліджуване лікування (офатумумаб, фінголімод чи кладрибін), припинити лікування та розпочати отримувати найкращу підтримуючу терапію (НПТ) або вибути із досліджуваного лікування через смерть. Перехід пацієнтів на НПТ може бути зумовлений припиненням терапії через виникнення побічних реакцій та досягненням EDSS ≥ 7 під час прийому досліджуваного лікування (офатумумаб, фінголімод чи кладрибін). Переходи між станами EDSS для пацієнтів, які розпочинають НПТ, розраховується на основі даних природного перебігу захворювання.

Результати фармакоеконімічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 8.

⁵³ Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M, Duddy M, Dobson C. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*. 2014 Jan 17;4(1):e004073. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004073. Erratum in: *BMJ Open*. 2014;4(1):e004073corr1. Zhu, Feng [corrected to Zhu, Feng]. PMID: 24441054; PMCID: PMC3902459.

Таблиця 8. Результати фармакоеконічного аналізу офатумумабу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис															
1	Вступ	Оцінювана технологія: офатумумаб. Компаратор: фінголімод (базовий аналіз), кладрибін (додатковий аналіз). Моделювання Маркова було побудовано в MS Excel.															
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти із активним РППС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат (які за більшістю класифікацій віднесені до категорії ефективності 1 – з відносним зниженням частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50% – низькоефективних ЛЗ для лікування РППС. За новим Клінічним протоколом зазначені ЛЗ також відносяться до низькоефективних ЛЗ), але активність процесу зберігається.															
		Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.															
		Часовий горизонт моделювання становить 65 років (пожиттєвий). Базові характеристики пацієнтів відповідають зведеному аналізу досліджень ASCLEPIOS I та II (кількість чоловіків – 32,4%, початковий вік когорти – 38,2 роки, кількість років з моменту встановлення діагнозу – 5,6 років), а також індивідуальним даним пацієнтів (англ. patient-level data, PLD) (початковий розподіл пацієнтів за станами EDSS).															
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.															
		Дані щодо ефективності: <i>Samjoo et al., 2023</i> . Дані щодо безпеки: <i>Gonzalez-Lorenzo et al., 2024</i> . Дані щодо корисності: <i>Orme et al., 2007</i> ⁵⁴ .															
		За результатами економічної оцінки у межах 65-річного часового горизонту було отримано результат:															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ЛЗ</th> <th>QALY</th> <th>Різниця QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Заявлена медична технологія</td> <td>Офатумумаб</td> <td>6,99</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Медична технологія порівняння</td> <td>Фінголімод – базовий аналіз</td> <td>6,75</td> <td>+0,24</td> </tr> <tr> <td>Кладрибін – додатковий аналіз</td> <td>7,00</td> <td>-0,01</td> </tr> </tbody> </table>	ЛЗ		QALY	Різниця QALY	Заявлена медична технологія	Офатумумаб	6,99	-	Медична технологія порівняння	Фінголімод – базовий аналіз	6,75	+0,24	Кладрибін – додатковий аналіз	7,00	-0,01
ЛЗ		QALY	Різниця QALY														
Заявлена медична технологія	Офатумумаб	6,99	-														
Медична технологія порівняння	Фінголімод – базовий аналіз	6,75	+0,24														
	Кладрибін – додатковий аналіз	7,00	-0,01														
		Отже, офатумумаб забезпечує додаткові 0,24 QALY порівняно з фінголімодом та на 0,01 QALY менше порівняно з кладрибіном.															
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: <ul style="list-style-type: none"> • витрати на досліджувані лікарські засоби; • витрати на НІТ; • витрати на моніторинг; • витрати на лікування побічних реакцій; • витрати на лікування рецидиву; 															

⁵⁴ Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x. PMID: 17261116.

		<ul style="list-style-type: none"> • витрати, пов'язані зі станом інвалідизації згідно шкали EDSS. <p>Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби ціна офатумумабу становить 40 225,46 грн за попередньо наповнений шприц з розчином для ін'єкцій 20 мг/0,4 мл (наказ МОЗ від 31.10.2023 № 1889). Витрати на офатумумаб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ██████ грн за шприц. Отже, за розрахунками заявника витрати на одного пацієнта у перший рік лікування офатумумабом становлять ██████ грн, у другий та наступні роки – ██████ грн.</p> <p>Витрати на фінголімод розраховано заявником на основі ціни з електронної системи публічних закупівель "Prozorro", що становить 26,89 грн за капсулу 0,5 мг⁵⁵. Відповідно, за розрахунками заявника витрати на один рік лікування одного пацієнта становлять 9 815,89 грн.</p> <p>Витрати на кладрибін, що є компаратором у додатковому аналізі, розраховано заявником на основі ціни з електронної системи публічних закупівель "Prozorro", що становить 108 323,13 грн за таблетку 10 мг⁵⁶. За розрахунками заявника витрати на рік лікування одного пацієнта становлять 1 326 956,75 грн, відповідно курс лікування (2 роки) – 2 653 913,50 грн.</p> <p>Сукупні витрати на горизонт моделювання 65 років із дисконтуванням 3%:</p> <table border="1" data-bbox="531 969 1508 1308"> <thead> <tr> <th colspan="2">ЛЗ</th> <th>Сукупні витрати, грн</th> <th>Різниця витрат, грн</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Заявлена медична технологія</td> <td>Офатумумаб</td> <td>██████</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Медична технологія порівняння</td> <td>Фінголімод – базовий аналіз</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> <tr> <td>Кладрибін – додатковий аналіз</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> </tbody> </table>	ЛЗ		Сукупні витрати, грн	Різниця витрат, грн	Заявлена медична технологія	Офатумумаб	██████	-	Медична технологія порівняння	Фінголімод – базовий аналіз	██████	██████	Кладрибін – додатковий аналіз	██████	██████
ЛЗ		Сукупні витрати, грн	Різниця витрат, грн														
Заявлена медична технологія	Офатумумаб	██████	-														
Медична технологія порівняння	Фінголімод – базовий аналіз	██████	██████														
	Кладрибін – додатковий аналіз	██████	██████														
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> - офатумумаб порівняно з фінголімодом (базовий аналіз) – ██████ грн/QALY; - офатумумаб порівняно з кладрибіном (додатковий аналіз) – ██████. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни вхідних параметрів моделі на +/-10%. Заявником встановлено, що при порівнянні офатумумабу з фінголімодом показник ICER коливається від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY; найбільший вплив на ICER має HR для фінголімоду порівняно з плацебо за клінічною кінцевою точкою бmCDP, HR для офатумумабу порівняно з плацебо за бmCDP, ціна офатумумабу.</p>															

⁵⁵ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі "ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Фінголімод 0,5 мг)", замовник – ДП "Медичні закупівлі України", договір про закупівлю від 15.08.2024 № 09/241-08/2024: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-07-16-008301-a>

⁵⁶ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі "ДК 021:2015:33600000-6: Фармацевтична продукція", замовник – Департамент охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), договір про закупівлю від 26.03.2024 № 9: https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-02-16-008383-a?lot_id=a746c9baccdac2759eaec3ce4a5d3d4#lots

		<p>При порівнянні офатумумабу з кладрибіном офатумумаб [REDACTED] [REDACTED] (при нижній межі довірчого інтервалу параметра HR для офатумумабу порівняно з плацебо за бтCDP та припинення лікування офатумумабом у зв'язку з виникненням ПР, а також при верхній межі довірчого інтервалу параметра HR для кладрибіну порівняно з плацебо за бтCDP).</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>1. У моделі враховано, що ARR є незалежним від EDSS, рецидиви не мають залишкового ефекту на оцінку EDSS. У моделі враховано, що у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання частота рецидивів зменшується – приблизно на 17% кожні п'ять років⁵⁷. Також у моделі застосовано припущення, що тяжкість рецидиву є однаковою незалежно від отриманого лікування.</p> <p>2. Клінічні прояви рецидивів відрізняються за ступенем тяжкості та потребами в лікуванні, тому у моделі рецидиви класифіковані на легкі, помірні та тяжкі. У даному аналізі тяжкі рецидиви становлять 4,2% та передбачають необхідність госпіталізації, помірні рецидиви становлять 15% та передбачають отримання глюкокортикостероїду, решта – легкі рецидиви, які передбачають проведення відповідного моніторингу⁵⁸.</p> <p>3. У зв'язку з відсутністю достовірних даних щодо тривалості ефекту терапії у моделі враховано, що ефективність лікування знижується на 25% через 5 років та на 50% через 8 років⁵⁹.</p> <p>4. Джерелом даних щодо ймовірностей припинення лікування у зв'язку з виникненням побічних реакцій та виникнення серйозних побічних реакцій є <i>Gonzalez-Lorenzo et al., 2024</i>. Зважаючи на те, що більшість клінічних досліджень, включених у даний мета-аналіз, тривали 24 місяці, можна припустити, що ймовірність побічних реакцій була скоригована для періоду лікування 24 місяці. Відповідно, в моделі ці дані скориговано до річного циклу.</p>

Модель заявника передбачає можливість дослідити результати при застосуванні альтернативних опцій щодо:

- даних натурального перебігу захворювання (дані з реєстру Університетської лікарні Лондона у Канаді (*Weinshenker et al., 1989*⁶⁰) з окремим моделюванням РРРС та ВПРС);
- даних клінічної ефективності (*Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*);
- тривалості ефекту від лікування (припущення, що ефективність лікування не знижується);
- часового горизонту (10 років та 25 років);
- категорій витрат (включення в аналіз непрямих витрат).

Проте уповноважений орган погоджується із заявником щодо опцій, використаних у моделі фармакоекономічного аналізу (а саме - дані щодо натурального перебігу захворювання з реєстру *British Columbia Multiple Sclerosis*, дані щодо клінічної ефективності з *Samjoo et al., 2023*, часовий горизонт моделювання 65 років, невключення непрямих витрат у аналіз).

Отже, за розрахунками заявника застосування офатумумабу для лікування дорослих пацієнтів із активним РРРС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат забезпечує додаткові 0,24 QALY порівняно із застосуванням фінголімоду, а

⁵⁷ Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V; UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1368-74. doi: 10.1136/jnnp.2008.145805. Epub 2008 Jun 5. PMID: 18535026.

⁵⁸ https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2022/ispor-20ms-20podium-20session-20v2-1-20final.pdf?sfvrsn=810739d4_0

⁵⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699/resources/ofatumumab-for-treating-relapsing-multiple-sclerosis-pdf-82609448917957>

⁶⁰ Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989 Dec;112 (Pt 6):1419-28. doi: 10.1093/brain/112.6.1419. PMID: 2597989.

_____ грн протягом 65-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні офатумумабу порівняно з фінголімодом становить _____ грн на один додатково набутий QALY. Заявник зазначає, що такий результат _____

_____. Також заявник звертає увагу на те, що жоден із можливих сценаріїв з використанням альтернативних опцій не дозволяє досягти різниці між порівнюваними технологіями в якості життя на 1 QALY і більше, що пов'язано як з можливостями технологій, так і патогенезом та специфікою захворювання.

Витрати відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні є _____ з огляду на те, що значення показника ефективності витрат ICER (_____ грн/QALY) _____. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁶¹.

Додатковий аналіз заявника свідчить про те, що порівняно із кладрибіном застосування офатумумабу для лікування дорослих пацієнтів із активним РППС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат забезпечує на 0,01 QALY менше та призводить до _____ грн протягом 65-річного часового горизонту. Отже, порівняно з кладрибіном офатумумаб є _____.

Також у досьє заявник зазначає, що результати аналізу чутливості узгоджуються з результатами публікації *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*, у якій зазначено, що довготривала ефективність досліджуваних лікарських засобів залишається невизначеною, причиною якої є короткий термін спостереження у клінічних дослідженнях. Важливо, що дана невизначеність, як і невизначеність щодо вибуття пацієнтів з лікування через виникнення побічних реакцій стосується всіх досліджуваних технологій, а не тільки офатумумабу. Тому заявник вважає, що дане питання доцільно вирішувати комплексно в рамках фахової дискусії при проведенні переговорів щодо договору керованого доступу (ДКД). Вплив рівня цін дороговартісних технологій, якими є офатумумаб і кладрибін, на економічну доцільність застосування цих технологій є очевидним, оскільки всі три досліджувані технології демонструють близькі результати щодо QALY, але відрізняються за рівнем цін. Заявник може гарантувати ціну на офатумумаб за результатами перемовин, але не відповідає за встановлення ціни на кладрибін.

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

1. У моделі використано таблицю життя, джерелом якої є ВООЗ⁶². Відповідно до періоджерела ймовірність померти становить 1 для категорії віку "85+", що означає 100% ймовірність померти у будь-якому віці після 85 років. Проте у моделі ймовірність смерті становить 100% у кожному віці з 85 років до 100 років, тобто всі пацієнти переходять у стан смерті при досягненні віку 85 років.

Заявник зазначив, що ВООЗ використовує узагальнені статистичні дані з країн із різним рівнем медичного обслуговування та тривалості життя, а кількість довгожителів у вибірці є невеликою та, відповідно, недостатньою для отримання достовірних результатів для вікової групи 85-100 років і може призвести до статистичних помилок. Тому для уникнення випадкових флуктуацій та для стабілізації розрахунків у моделі ймовірність смерті у віці 85 років становить 100%.

Уповноважений орган зауважує, що з огляду на такий підхід фактично у моделі застосований не 65-річний часовий горизонт, як заявлено у досьє, а 48-річний. Проте варто

⁶¹ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

⁶² <https://apps.who.int/gho/data/view.searo.61740?lang=en>

зазначити, що вищенаведений фактор у даному випадку не впливає на значення інкрементального показника ефективності витрат ICER.

2. У зв'язку з відсутністю відповідних локальних даних у моделі використано припущення, що ефективність лікування знижується на 25% через 5 років та на 50% через 8 років (що відповідає припущенню, використаному у звіті Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE)⁶³). За результатами запитів до закладів охорони здоров'я для отримання даних реальної клінічної практики в Україні уповноваженим органом було отримано відповідь від фахівців ВНМУ ім. М.І. Пирогова, у якій зазначено, що ефективність препаратів не знижується, вона може бути обумовлена індивідуальною активністю хвороби або розвитком прогресуючої форми, тобто, у пацієнтів, для яких підібрана терапія спрацювала, ці препарати можуть бути ефективними десятиліттями без необхідності переходу на інший препарат, проте активність захворювання та розвиток ВІРС може потребувати зміни лікарського засобу. Враховуючи відсутність даних довготривалих спостережень та клінічних даних на підтримку того чи іншого підходу довідково зазначаємо, що при використанні у моделі припущення, що ефективність лікування не знижується (додатково розроблена заявником опція) при порівнянні офатумумабу з фінголімодом показник ICER [REDACTED] і становить [REDACTED] грн/QALY, при порівнянні офатумумабу з кладрибіном офатумумаб [REDACTED].

Отже, за результатами проведеної оцінки було встановлено, що при порівнянні офатумумабу з фінголімодом ICER [REDACTED].

При порівнянні офатумумабу з кладрибіном офатумумаб є [REDACTED]. Проте відсутність прямих порівнянь офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном, а також те, що для порівняння офатумумабу з кладрибіном та фінголімодом в дослідженнях відсутні спільні компаратори (мережа включає і інші дослідження, тому непряме порівняння здійснюється через плацебо, проте пряме порівняння офатумумабу з плацебо теж відсутнє, через що збільшується ризик похибок), підвищує рівень невизначеності оцінок ефективності та обмежує достовірність висновків непрямого порівняння між досліджуваними медичними технологіями та, відповідно, створює невизначеність щодо результатів аналізу ефективності витрат.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу офатумумабу порівняно з фінголімодом для лікування дорослих пацієнтів із активним рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат можливе, якщо ціна на офатумумаб буде знижена не менш ніж на [REDACTED].

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування офатумумабу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделі Маркова з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Заявник зазначає, що кількісний склад когорти не є визначеним і потребує пошуку інструментів для вирішення цього питання.

Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку уповноважений орган вважає більш доцільним результат розрахунку кількості пацієнтів на основі даних НСЗУ. Хоча результати

⁶³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699/resources/ofatumumab-for-treating-relapsing-multiple-sclerosis-pdf-82609448917957>

аналізу впливу на показники бюджету у досьє не представлені з використанням кількості пацієнтів, розрахованої на основі даних НСЗУ, проте модель заявника передбачає можливість їх використання. Відповідно, у висновку уповноваженого органу будуть представлені результати аналізу впливу на показники бюджету з використанням кількості пацієнтів, розрахованої на основі даних НСЗУ – заявником було встановлено, що кількість пацієнтів, що потребують лікування, становить 4 860 осіб (поширеність) у першому році з щорічним додаванням по 913 нововиявлених хворих (захворюваність) у другому-п'ятому роках.

Заявником розроблено два аналізи – аналіз, який враховує наявність на ринку і фінголімоду, і кладрибіну (з позиції заявника це є більш релевантним аналізом) і аналіз без урахування кладрибіну (подано заявником як додатковий аналіз). Заявник вважає, що економічні результати показують, що врахування кладрибіну як компаратора для офатумумабу і навпаки, дає платнику додаткові важелі впливу на визначення справедливої ціни для обох препаратів (наразі проводяться цінові перемовини щодо кладрибіну), наслідком чого стане розширення спектру лікарських засобів, до яких пацієнти з РС отримують доступ. Також заявник наводить такі аргументи щодо вибору основного аналізу:

1. фінголімод закуповується за держаний кошт для лікування РРСС;
2. у зв'язку із позитивним висновком державної ОМТ у 2024 році було розпочато закупівлі кладрибіну за державний кошт на рівні регіонів;
3. існує позитивний висновок уповноваженого органу з ОМТ про доцільність забезпечення доступу до кладрибіну для лікування РРСС із повним поступовим заміщенням фінголімоду за умови досягнення консенсусу щодо ціни;
4. оцінка офатумумабу заснована не лише на даних власного мета-аналізу, а й на найактуальнішому мета-аналізі спільноти Кокрейн (на відміну від кладрибіну, де було враховано лише власний мета-аналіз), що виключає будь-яку упередженість;

Як було зазначено вище, представлення результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки за даними як мета-аналізу Samjoo et al., 2023, так і мета-аналізу Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 є доцільним, оскільки в даних мета-аналізах підходи до оцінки кінцевих точок були різними, що дозволяє комплексно оцінити результати порівняльної клінічної ефективності офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном. В той же час, уповноважений орган погоджується із використанням заявником у аналізі ефективності витрат та аналізі впливу на бюджет даних мета-аналізу Samjoo et al., 2023 як основних, оскільки в мета-аналізі Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 відсутні результати щодо рецидивів для офатумумабу, а розрахунок прогресування інвалідизації у вигляді HR, що наявний в мета-аналізі Samjoo et al., 2023 дозволяє прослідкувати виникнення прогресування в кореляції з часом та точніше оцінити, наскільки лікування зменшує ризик прогресування в певний момент часу. Тому результати аналізу ефективності витрат з використанням мета-аналізу Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 та відповідні змодельовані витрати у аналізі впливу на бюджет не представляються у висновку.

5. дана оцінка показує, що кладрибін (при ціні, що застосовується у регіональних тендерах та навіть при зниженні ціни на 52,24% (відповідно до інформації щодо рівня ціни для досягнення порогу ефективності витрат, наведеної у висновку уповноваженого органу)) порівняно з офатумумабом.

При зниженні ціни кладрибіну на 52,24% у базовому аналізі заявника він буде порівняно з офатумумабом, тому наведений заявником аргумент є некоректним.

6. в той же час РС – це важке аутоімунне інвалідизуюче захворювання, яке потребує з перспективи всіх без винятку зацікавлених сторін (пацієнт, лікар, державний платник) доступу до широкого спектру сучасних хворобо-модифікуючих лікарських засобів з доведеною ефективністю. Така тактика забезпечення доступу до широкого спектру хворобо-модифікуючих лікарських засобів дозволить кожному учаснику процесу отримати найбільшу вигоду:

- пацієнт і лікар отримають вибір, що дозволить з урахуванням особливостей пацієнта підібрати найкращу терапію,
- система охорони здоров'я отримає практичні можливості для раціонального використання коштів і при цьому максимально забезпечити потреби в лікуванні,
- держава отримає фізично та соціально активного громадянина.

Варто зазначити, що сценарій, який заявник вважає більш релевантним (аналіз, який враховує наявність на ринку і фінголімоду, і кладрибіну для порівняння з офатумумабом) передбачає повне витіснення з ринку фінголімоду на п'ятий рік аналізу, тоді як аналіз порівняння офатумумабу з фінголімодом без врахування кладрибіну передбачає поділ ринку навпіл між офатумумабом та фінголімодом на п'ятий рік.

З огляду на вищезазначене, заявник вважає, що представлення результатів офатумумабу порівняно лише з фінголімодом без кладрибіну обмежить державного платника у можливостях при прийнятті рішення. Наявність потенційно більшої кількості лікарських засобів-конкурентів під час процедури перемовин створює можливості для формування справедливої ціни на препарати і раціонального використання державних коштів, підвищення доступу до лікарських засобів та отримання вигод для всіх зацікавлених сторін.

Уповноважений орган вважає, що оскільки наразі кладрибін не є широко призначуваним та використовуваним лікарським засобом для лікування пацієнтів з РРРС в Україні, то результати аналізу впливу на показники бюджету, у якому враховано, що пацієнти мають доступ як до фінголімоду, так і до кладрибіну не можуть розглядатися як основний аналіз. Водночас уповноважений орган підтримує доцільність розгляду такого аналізу, проте як додаткові дані.

У аналізі впливу на бюджет, який не передбачає доступ пацієнтів до кладрибіну, заявником розроблено дві опції – забезпечення офатумумабом збільшується з 20% до 33% (такий підхід враховує збільшення спектру лікарських засобів в перспективі: планується, що в найближчій перспективі 66%, що залишаються, фінголімод розділить з кладрибіном, наприклад; такий підхід узгоджується із стандартом лікування РРРС та міжнародною практикою лікування РРРС) або з 20% до 50% (вважається, що за бюджетні кошти будуть забезпечуватися тільки два препарати фінголімод і офатумумаб, які будуть споживатися в рівних частинах; такий підхід є дуже консервативним і не відповідає потребам ні пацієнтів, ні потребам системи охорони здоров'я). З огляду на аргументи уповноваженого органу стосовно того, що наразі кладрибін не є широко призначуваним та використовуваним лікарським засобом для лікування пацієнтів з РРРС в Україні, заявник погоджується, що найбільш вірогідною версією базового сценарію буде варіант, за якого забезпечення офатумумабом буде поступово збільшуватися з 20% до 50%.

Результати аналізу впливу на показники бюджету офатумумабу порівняно з фінголімодом для лікування дорослих пацієнтів із активним РРРС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат представлено у таблиці 9.

Спосіб представлення результатів аналізу впливу на показники бюджету у досьє не відповідає рекомендаціям Настанови (витрати у “діючому сценарії” та “новому сценарії” розраховано тільки на ту кількість пацієнтів, які потенційно будуть отримувати офатумумаб). Уповноважений орган звертався до заявника із проханням представити результати розрахунків відповідно до рекомендацій Настанови, проте дана рекомендація не була врахована у досьє. Тому таблиця 9 та таблиця 10 підготовлені уповноваженим органом відповідно до рекомендацій Настанови на основі розрахунків моделі заявника.

Таблиця 9. Результати аналізу впливу на показники бюджету офатумумабу порівняно з фінголімодом для лікування дорослих пацієнтів із активним РРРС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування	4 860 (поширеність)	913 (захворюваність)	913 (захворюваність)	913 (захворюваність)	913 (захворюваність)
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які розпочинають отримувати фінголімод	4 860 (частка ринку – 100%)	913 (частка ринку – 100%)	913 (частка ринку – 100%)	913 (частка ринку – 100%)	913 (частка ринку – 100%)
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати офатумумаб	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які розпочинають отримувати фінголімод	3 880 (частка ринку – 80%)	639 (частка ринку – 70%)	548 (частка ринку – 60%)	457 (частка ринку – 50%)	457 (частка ринку – 50%)
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати офатумумаб	972 (частка ринку – 20%)	274 (частка ринку – 30%)	365 (частка ринку – 40%)	457 (частка ринку – 50%)	457 (частка ринку – 50%)
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на фінголімод	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• з них витрати на офатумумаб	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

• з них витрати на фінголімод					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено [REDACTED] [REDACTED] при поступовому переході пацієнтів на терапію офатумумабом (до 50% частки ринку у п'ятому році аналізу), який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на терапію офатумумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде [REDACTED]

Якщо розглядати кількість пацієнтів, розраховану з використанням показників поширеності та захворюваності на основі даних ЦГЗ, [REDACTED] при поступовому переході пацієнтів на терапію офатумумабом (до 50% частки ринку у п'ятому році аналізу), становитиме від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде [REDACTED]

У таблиці 10 представлено результати додаткового аналізу впливу на показники бюджету офатумумабу порівняно з фінголімодом та кладрибіном.

Таблиця 10. Результати додаткового аналізу впливу на показники бюджету офатумумабу порівняно з фінголімодом та кладрибіном для лікування дорослих пацієнтів із активним РРРС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування	4 860 (поширеність)	913 (захворюваність)	913 (захворюваність)	913 (захворюваність)	913 (захворюваність)
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які розпочинають отримувати фінголімод	2 916 (частка ринку – 60%)	365 (частка ринку – 40%)	183 (частка ринку – 20%)	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які розпочинають	1 944 (частка ринку – 40%)	548 (частка ринку – 60%)	730 (частка ринку – 80%)	913 (частка ринку – 100%)	913 (частка ринку – 100%)

<i>отримувати кладрибін</i>					
<i>Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати офатумумаб</i>	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)
<i>Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які розпочинають отримувати фінголімод</i>	2 333 (частка ринку – 48%)	219 (частка ринку – 24%)	91 (частка ринку – 10%)	0 (частка ринку – 0%)	0 (частка ринку – 0%)
<i>Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які розпочинають отримувати кладрибін</i>	1 555 (частка ринку – 32%)	329 (частка ринку – 36%)	365 (частка ринку – 40%)	457 (частка ринку – 50%)	457 (частка ринку – 50%)
<i>Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати офатумумаб</i>	972 (частка ринку – 20%)	365 (частка ринку – 40%)	457 (частка ринку – 50%)	457 (частка ринку – 50%)	457 (частка ринку – 50%)
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
<i>Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ</i>	■	■	■	■	■
• з них витрати на фінголімод	■	■	■	■	■
• з них витрати на кладрибін	■	■	■	■	■
<i>Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ</i>	■	■	■	■	■
• з них витрати на офатумумаб	■	■	■	■	■
• з них витрати на фінголімод	■	■	■	■	■

• з них витрати на кладрибін	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами додаткового аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що **██████████** при поступовому переході пацієнтів на терапію офатумумабом (до 50% частки ринку у п'ятому році аналізу), яка коливається від **██████████** грн до **██████████** грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на терапію офатумумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде **██████████**.

З огляду на те, що наразі проводяться переговори щодо договору керованого доступу для лікарського засобу кладрибін, ціна на лікарський засіб кладрибін, що використана для проведення аналізу впливу на бюджет, за умови укладання договору може змінитись. Як було зазначено вище, при зниженні ціни кладрибіну на 52,24% він буде **██████████** порівняно з офатумумабом і, у такому разі, результатом аналізу впливу на бюджет будуть **██████████**.

Таким чином, результати аналізу впливу на бюджет, який враховує наявність на ринку і фінголімоду, і кладрибіну для порівняння з офатумумабом, варто інтерпретувати з обережністю, оскільки існує невизначеність щодо **██████████** та відсутність інформації щодо результатів укладання договору керованого доступу на лікарський засіб кладрибін та у разі укладення договору - інформації щодо ціни закупівлі. Тому загальні висновки щодо аналізу впливу на бюджет ґрунтуються на порівнянні офатумумабу з фінголімодом без врахування кладрибіну, оскільки даний аналіз містить менше невизначеностей.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

З огляду на те, що в аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, а результати фармакоекономічного аналізу мають обмеження щодо достовірності висновків непрямого порівняння між досліджуваними медичними технологіями з огляду на відсутність прямих порівнянь офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном, а також враховуючи те, що для порівняння офатумумабу з кладрибіном та фінголімодом в дослідженнях відсутні спільні компаратори (мережа включає і інші дослідження, тому непряме порівняння здійснюється через плацебо, проте пряме порівняння офатумумабу з плацебо теж відсутнє, через що збільшується ризик похибок), результати аналізу впливу на показники бюджету слід також інтерпретувати з обережністю.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет офатумумабу порівняно з фінголімодом встановлено **██████████** при поступовому переході пацієнтів на терапію офатумумабом (до 50% частки ринку у п'ятому році аналізу) у кожному з п'яти років аналізу. Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб буде **██████████**.

Проте оскільки в аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати

з моделі Маркова, [REDACTED] на офатумумаб може відрізнятись від розрахованого 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

Вибір лікарських засобів фінголімод та кладрибін в якості медичних технологій порівняння є прийнятним. При цьому, вибір лікарського засобу фінголімод в якості медичної технології порівняння розглянуто уповноваженим органом як основний компаратор, оскільки наразі це є поточною практикою застосування у найбільшій кількості пацієнтів із РРРС на II лінії терапії в Україні. В той же час лікарський засіб кладрибін розглянуто в рамках додаткового аналізу клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності, оскільки кладрибін пройшов державну ОМТ за показанням для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим РС з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень та наразі проводяться переговори щодо підписання угоди щодо договору керованого доступу.

Інформація щодо наявності переваг клінічної ефективності заявленого лікарського засобу в порівнянні фінголімодом та кладрибіном для лікування пацієнтів із активним РРРС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат та у яких зберігається активність процесу представлена за даними двох мета-аналізів (*Samjoo et al., 2023* та мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*).

При порівнянні офатумумабу із основним компаратором **фінголімодом** встановлено, що при застосуванні офатумумабу спостерігається зменшення річної частоти рецидивів (*Samjoo et al., 2023*): RR=0,70 (95%CrI 0,51 – 1,03), зменшення частки пацієнтів, у яких інвалідизація погіршується протягом 24 місяців (*Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*): RR=0,79 (95%CrI 0,53 – 1,18) та затримка часу до 3 та 6-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації (*Samjoo et al., 2023*): HR=0,62 (95%CrI 0,38 – 1,00) та HR=0,79 (95%CrI 0,45 – 1,45) відповідно, без статистично значущої різниці.

Щодо порівняння із додатковим компаратором **кладрибіном**, то при застосуванні офатумумабу зменшується річна частота рецидивів (*Samjoo et al., 2023*): RR=0,70 (95%CrI 0,45 – 1,12), зменшується частка пацієнтів, у яких інвалідизація погіршується протягом 24 місяців (*Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*): RR=0,76 (95%CrI 0,49 – 1,16) та спостерігається затримка часу до 3-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації: HR=0,67 (95%CrI 0,38 – 1,19), проте немає переваг щодо затримки часу до 6-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації (*Samjoo et al., 2023*): HR=0,99 (95%CrI 0,50 – 1,97).

Результати порівняльної безпеки заявником надано за даними мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*. Результати аналізу безпеки свідчать про вищу частоту припинення лікування через побічні реакції та серйозні побічні реакції при застосуванні офатумумабу у порівнянні з фінголімодом: OR=1,09 та OR=1,77 відповідно. Щодо порівняння з кладрибіном то також частіше спостерігалось припинення лікування через побічні реакції та виникнення серйозних побічних реакцій при застосуванні офатумумабу: OR=1,45 та OR=1,09 відповідно.

Таким чином, інформація щодо наявності клінічних переваг офатумумабу у порівнянні із фінголімодом та кладрибіном у досє представлена коректно. В той же час, як результати порівняльної клінічної ефективності, так і безпеки, за мета-аналізами *Samjoo et al., 2023* та *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* варто інтерпретувати з урахуванням методологічних обмежень щодо відсутності прямих порівнянь між досліджуваними лікарськими засобами та спільних компараторів між ними.

Алгоритм розрахунку щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є коректним та проведений з використанням показників поширеності та захворюваності на основі даних ЦГЗ. Проте, кількість пацієнтів, яка потребуватиме заявлений лікарський засіб може відрізнятись від розрахованої заявником, як свідчать дані НСЗУ за останні 3 роки. Загалом потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є орієнтовною,

враховуючи, що офіційні статистичні дані в Україні наявні лише щодо загальної кількості пацієнтів із РС, проте відсутні щодо пацієнтів саме із рецидивуюче-ремітуючою формою РС.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування офатумумабу для лікування дорослих пацієнтів із активним РРРС, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат має додану користь, проте порівняно із застосуванням фінголімоду. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) ([REDACTED] грн/QALY) [REDACTED] відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Результати додатково проведеного заявником аналізу свідчать про те, що порівняно з кладрибіном офатумумаб є [REDACTED]. Проте відсутність прямих порівнянь офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном, а також те, що для порівняння офатумумабу з кладрибіном та фінголімодом в дослідженнях відсутні спільні компаратори (мережа включає і інші дослідження, тому непряме порівняння здійснюється через плацебо, проте пряме порівняння офатумумабу з плацебо теж відсутнє, через що збільшується ризик похибок), підвищує рівень невизначеності оцінок ефективності та обмежує достовірність висновків непрямого порівняння між досліджуваними медичними технологіями та, відповідно, створює невизначеність щодо результатів аналізу ефективності витрат.

За результатами аналізу впливу на бюджет офатумумабу порівняно з фінголімодом встановлено [REDACTED] при поступовому переході пацієнтів на терапію офатумумабом (до 50% частки ринку у п'ятому році аналізу) у кожному з п'яти років аналізу, що є коректним. Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб буде [REDACTED].

Проте оскільки в аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, а результати аналізу ефективності витрат мають обмеження щодо клінічних показників ефективності, про що зазначено вище, [REDACTED] на офатумумаб може відрізнятись від розрахованого заявником.

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 КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу БОНСПРІ – розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 або по 3 лотки-блістери в картонній коробці; РП UA/19004/01/01 термін дії з 22.12.2021 по 22.12.2026; розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл; по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 лотку-блістеру в картонній коробці; РП UA/20311/01/01 термін дії з 15.01.2024 по 15.01.2029, для лікування дорослих пацієнтів із активним рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом, щодо включення препарату до переліків закупівель лікарських засобів, в тому числі, до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності офатумумабу для лікування дорослих пацієнтів із активним рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат, але активність процесу зберігається, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я” (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

За результатами повнотекстової вичитки було відібрано 2 публікації для представлення клінічної ефективності та безпеки офатумумабу у порівнянні з фінголімодом та кладрибіном, що в подальшому включені до моделі фармакоекономічного аналізу:

- Imtiaz A Samjoo, Christopher Drudge, Sarah Walsh, Santosh Tiwari, Róisín Brennan, Ibolya Boer, Dieter A Häring, Luisa Klotz, Nicholas Adlard, and Judit Banhazi Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. (2023) Journal of Comparative Effectiveness Research. DOI: 10.57264/cer-2023-0016 (далі – *Samjoo et al., 2023*);

- Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, Foschi M, Filippini G, Tramacere I, Baldin E, Nonino F. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 1. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub3. (далі – *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*).

Результати порівняльної клінічної ефективності офатумумабу із основним компаратором фінголімодом свідчать про те, що при застосуванні офатумумабу спостерігається зменшення річної частоти рецидивів (*Samjoo et al., 2023*), зменшення частки пацієнтів, у яких інвалідизація погіршується протягом 24 місяців (*Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*) та затримка часу до 3 та 6-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації (*Samjoo et al., 2023*), без статистично значущої різниці.

Щодо порівняння із додатковим компаратором кладрибіном, то при застосуванні офатумумабу зменшується річна частота рецидивів (*Samjoo et al., 2023*), зменшується частка пацієнтів, у яких інвалідизація погіршується протягом 24 місяців (*Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*) та спостерігається затримка часу до 3-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації, проте немає переваг щодо затримки часу до 6-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації (*Samjoo et al., 2023*).

Результати клінічної ефективності офатумумабу, фінголімоду, кладрибіну порівняно з плацебо за даними мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*:

Рецидиви протягом 36 місяців: офатумумаб, фінголімод та кладрибін (no data).

Погіршення інвалідизації протягом 24 місяців: кладрибін (RR=0,72), фінголімод (RR=0,68), офатумумаб (RR=0,54).

Загалом, представлення результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки за даними як мета-аналізу *Samjoo et al., 2023*, так і мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* є доцільним, оскільки в даних мета-аналізах підходи до оцінки кінцевих точок були різними, що дозволяє комплексно оцінити результати порівняльної клінічної ефективності офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном. В той же час, уповноважений орган погоджується із використанням заявником даних мета-аналізу *Samjoo et al., 2023* при фармакоекономічному моделюванні як основних, оскільки в мета-аналізі *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* відсутні результати щодо рецидивів для офатумумабу, а розрахунок прогресування інвалідизації у вигляді HR, що наявний в мета-аналізі *Samjoo et al., 2023* дозволяє прослідкувати виникнення

прогресування в кореляції з часом та точніше оцінити, наскільки лікування зменшує ризик прогресування в певний момент часу.

Безпечність

Результати щодо порівняльної безпеки офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном, представлені заявником за даними мета-аналізу *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024*, свідчать про вищу частоту припинення лікування через побічні реакції та серйозні побічні реакції при застосуванні офатумумабу, проте, як результати порівняльної клінічної ефективності, так і безпеки, за вищезазначеними мета-аналізами варто інтерпретувати з урахуванням методологічних обмежень щодо відсутності прямих порівнянь між досліджуваними лікарськими засобами та спільних компараторів між ними.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет

За результатами проведеної оцінки було встановлено, що при порівнянні офатумумабу з фінголімодом ICER [REDACTED]. При порівнянні офатумумабу з кладрибіном офатумумаб є [REDACTED]. Проте відсутність прямих порівнянь офатумумабу із фінголімодом та кладрибіном, а також те, що для порівняння офатумумабу з кладрибіном та фінголімодом в дослідженнях відсутні спільні компаратори (мережа включає і інші дослідження, тому непряме порівняння здійснюється через плацебо, проте пряме порівняння офатумумабу з плацебо теж відсутнє, через що збільшується ризик похибок), підвищує рівень невизначеності оцінок ефективності та обмежує достовірність висновків непрямого порівняння між досліджуваними медичними технологіями та, відповідно, створює невизначеність щодо результатів аналізу ефективності витрат.

Для досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоеконічного аналізу офатумумабу порівняно з фінголімодом для лікування дорослих пацієнтів із активним рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом, які попередньо отримували глатирамеру ацетат, інтерферон бета або диметилфумарат можливе, якщо ціна на офатумумаб буде знижена не менш ніж на [REDACTED].

За результатами аналізу впливу на бюджет офатумумабу порівняно з фінголімодом встановлено [REDACTED] при поступовому переході пацієнтів на терапію офатумумабом (до 50% частки ринку у п'ятому році аналізу) у кожному з п'яти років аналізу. Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб буде [REDACTED]. Проте оскільки в аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, [REDACTED] на офатумумаб може відрізнитись від розрахованого заявником.

Якість доказових даних

Заявником було проведено оцінку методологічної якості мета-аналізів *Samjoo et al., 2023* та *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* за листом оцінки SIGN 50 та встановлено високу методологічну якість.

Уповноваженим органом проведено оцінку методологічної якості мета-аналізів *Samjoo et al., 2023* та *Gonzalez-Lorenzo et al., 2024* за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) з використанням інструменту AMSTAR 2 та встановлено високу методологічну якість обох мета-аналізів, що відповідає оцінці заявника.

Організаційні критерії

Офатумумаб не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines).

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України офатумумаб не включений до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971).

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний новий клінічний протокол медичної допомоги “Розсіяний склероз у дорослих”, затверджений наказом МОЗ від 01.07.2024 року №1142.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні

Уповноважений орган погоджується із заявником щодо підходу та алгоритму розрахунку потреби, проте зазначає, що кількість пацієнтів, яка потребуватиме заявлений лікарський засіб може відрізнятись від розрахованої заявником, як свідчать дані НСЗУ за останні 3 роки. Загалом потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є орієнтовною, враховуючи, що офіційні статистичні дані в Україні наявні лише щодо загальної кількості пацієнтів із РС, проте відсутні щодо пацієнтів саме із рецидивуюче-ремітуючим РС.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

До Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі – Національний перелік) за показанням для лікування хворих на РС включені інтерферон бета 1-а (Interferon beta-1a) та інтерферон бета 1-b (Interferon beta-1b), до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз” включено інтерферон бета 1-а, інтерферон бета 1-b, глатирамеру ацетат, метилпреднізон, мітоксантрон, фінголімод, диметилфумарат та ритуксимаб.

Відповідно до Нового клінічного протоколу фінголімод та кладрибін відносяться до категорії ефективності 2, а офатумумаб до категорії ефективності 3. Пацієнти, які проходять терапію препаратами категорії ефективності 1, за наявності ознак активності РС мають бути переведені на препарат категорії ефективності 2 або 3 залежно від ступеня активності захворювання. Як і у випадку з препаратами категорії ефективності 1, під час вибору препарату категорії ефективності 2 та 3 слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта (наприклад: побічні ефекти, спосіб застосування, моніторинг, тривалість дії, супутні захворювання).

Наявність висновку уповноваженого органу з державної ОМТ лікарського засобу кладрибін за показанням для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами РС з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень, за результатом якого заявником зроблено припущення, що його забезпечення за кошти державного бюджету може очікуватися найближчим часом.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 07.08.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи, рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів щодо лікування цього захворювання, вищезазначені результати оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки, а також економічної доцільності, лікарський засіб офатумумаб рекомендований для включення до переліків закупівель лікарських засобів до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу.

Крім того, варто розглянути питання включення лікарського засобу офатумумаб до Державного формуляра лікарських засобів.

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.