



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)
вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
кладрибін

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: 14.08.2023

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 14.08.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

Виробник - НерФарМа С.Р.Л. (виробник (виробництво нерозфасованого препарату, первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серій), Італія Єврофінс Біолаб С.Р.Л. (виробник (контроль якості: визначення елементних домішок), Італія.

Заявник - Арес Трейдинг С.А., Швейцарія, представник заявника в Україні - ТОВ "Сона-Фарм".

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

2) торговельна назва лікарського засобу:

МАВЕНКЛАД® (MAVENCLAD®)

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

кладрибін/cladribine.

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

діюча речовина: кладрибін;

1 таблетка містить 10 мг кладрибіну;

допоміжні речовини: гідроксипропілбетадекс, сорбіт (Е 420), магнію стеарат.

5) форма випуску:

таблетки.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування Мавенккладом® повинно розпочинатися та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід лікування РС.

Рекомендована кумулятивна доза Мавенккладу® становить 3,5 мг/кг маси тіла протягом 2 років і призначається у вигляді 1 курсу лікування дозою 1,75 мг/кг щорічно. Кожний курс лікування складається з 2 тижнів лікування, один - на початку першого місяця, а інший - на початку другого місяця відповідного року лікування. За наявності медичних підстав (наприклад, для відновлення кількості лімфоцитів) курс лікування у рік 2 може бути відкладений на термін до 6 місяців. Кожний лікувальний тиждень складається з 4 або 5 днів, в які пацієнт приймає 10 мг або 20 мг (одну або дві таблетки) у вигляді разової добової дози, залежно від маси тіла.

Після завершення 2 курсів лікування подальшого лікування кладрибіном у роки 3 та 4 не потрібно. Повторний початок лікування через 4 роки не вивчався.

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

РП UA/17515/01/01 термін дії з 17.07.2019 по 17.07.2024.

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

Кладрибін є нуклеозидним аналогом дезоксиаденозину. Заміщення на атом хлору у пуриновому кільці захищає кладрибін від розкладу аденозиндезаміназою, збільшуючи час внутрішньоклітинного перебування проліків кладрибіну. Подальше фосфорилування кладрибіну з утворенням його активної форми у вигляді три фосфату - 2-хлордезоксиаденозинтрифосфату (Cd-АТР) - особливо ефективно досягається у лімфоцитах завдяки тому, що в них наявні постійно високі рівні дезоксицитидинкінази (DCK) та відносно низькі рівні 5'- нуклеотидази (5'-NTази). Високе співвідношення DCK до 5'-NTази сприяє кумуляції Cd-АТР, що робить лімфоцити особливо чутливими до клітинної смерті. Внаслідок нижчого співвідношення DCK/5'-NTаза інші клітини, що походять зі спинного мозку, вражаються меншою мірою, ніж лімфоцити. DCK є ферментом, який обмежує швидкість перетворення кладрибіну в його активну трифосфатну форму, що призводить до селективного вичерпання Тта В-клітин, які діляться та не діляться.

Основний механізм дії Cd-АТР, що індукує апоптоз, має безпосередній та опосередкований вплив на синтез ДНК та функцію мітохондрій. У клітинах, що діляться, CdАТР впливає на синтез ДНК шляхом інгібування рибонуклеотид-редуктази та конкурує з дезоксіаденозин-трифосфатом за вбудовування у ДНК за участю ДНК-полімераз. У клітинах, що знаходяться у стані спокою, кладрибін спричиняє одноланцюжковий розрив ДНК, швидке вичерпання нікотинамід-аденін-динуклеотиду, розщеплення АТФ та клітинну смерть. Існує доказ, що кладрибін також може спричиняти безпосередній, залежний та незалежний від каспази, апоптоз шляхом вивільнення цитохрому С та фактора, що індукує апоптоз, у цитозоль клітин, що не діляться.

Патогенез розсіяного склерозу (далі - РС) залучає комплексний каскад явищ, у яких важливу роль відіграють різні типи імунних клітин, включаючи аутореактивні Т- та В-клітини. Механізм терапевтичної дії кладрибіну при РС ще повністю не вивчений, але вважається, що його основний вплив на В- та Т-лімфоцити перериває каскад імунних явищ, що мають вирішальне значення для РС.

Різні рівні експресії DCK та 5'-NTази у підтипах імунних клітин можуть пояснювати різницю у чутливості імунних клітин до кладрибіну. Завдяки цим рівням експресії клітини уродженої імунної системи менш вражаються, ніж клітини набутої імунної системи.

Кладрибін належить до проліків і має фосфорилюватися всередині клітини для того, щоб набути біологічної активності. Фармакокінетика кладрибіну досліджувалася після перорального та внутрішньовенного введення пацієнтам з РС та пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями, а також на системах *in vitro*.

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

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень.

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

Мавенклад® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень.

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

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

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) зазначає, що згідно наказу МОЗ України від 07 жовтня

2022 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки»², РС відсутній серед пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я.

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

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

За даними досьє у 2020 році кількість людей з РС у всьому світі зросла до 2,8 мільйона та у порівнянні з 2013 роком загальна кількість зросла на 30 %. Глобальна поширеність у 2020 році становила 35,9 (95% СІ: 35,87-35,95) на 100 000 осіб. Поширеність РС за останні роки зросла в усіх регіонах світу. Найвищі рівні захворюваності відзначають у країнах Північної Америки та у Європі (відповідно 117 і 142 на 100 тисяч населення), найнижчі - у Центральній та Південній Африці та у Східній Азії (8,76–8,62 на 100 тисяч населення). Найвища поширеність РС серед країн Європи зафіксована у Швеції, найнижча - в Албанії. Поширеність РС змінюється відповідно до географічної широти.

Проблематика РС надзвичайно актуальна в Україні, оскільки ця хвороба посідає 2 місце з інвалідизації серед причин нетравматичної інвалідизації у осіб молодого віку. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2017 році в Україні було зареєстровано 20 934 хворих на РС у загальній популяції, що становить 60,2 випадків на 100 тисяч населення.

У досьє за даними Клінічних рекомендацій з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами, 2021⁴ за редакцією професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О., професора Волошиної Н. П., професора Міщенко В. М., професора Дубенка А. Є. зазначено, що захворювання може розвиватись і прогресувати у трьох основних формах:

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

РРРС розвивається після одиначної демієлінізуючої події, відомої як клінічно ізольований синдром (КІС).

Залежно від активності захворювання виокремлюють:

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

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

⁴ Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами /за ред. проф. Волошина П. В., проф. Лінського І. В., проф. Марути Н. О., проф. Волошиної Н. П., проф. Міщенко В. М., проф. Дубенка А. Є. - Харків : Видавець Строков Д. В., 2021. - 376 с.

а) «доброякісний» РС з рідкими, нетяжкими загостреннями, тривалими ремісіями і без вираженої інвалідизації (EDSS < 3,0) протягом 10 років і більше після появи перших симптомів захворювання;

б) «високоактивний» РС, або такий, який швидко розвивається (протягом року), є більше ніж один рецидив протягом попереднього року, більше ніж один осередок, які накопичують гадоліній (Gd), або 9 осередків на T2-зз, або більше ніж два рецидиви в попередньому році і більше ніж один осередок, який накопичує гадоліній;

в) «агресивний» РС із злякісним перебігом захворювання, який призводить до тяжкої інвалідизації і відповідає більше ніж на один з таких пунктів:

- EDSS 4,0 бали протягом 5 років від початку захворювання;
- більше ніж два рецидиви з неповним відновленням протягом попереднього року;
- більше ніж два рецидиви, на МРТ показані нові/збільшені осередки на T2-зз, або Gd+-осередки, незважаючи на лікування;
- немає відповіді на терапію більше ніж на один хворобо-модифікуючий препарат протягом менше одного року.

Цільовою популяцією для застосування лікарського засобу кладрибін є дорослі хворі з рецидивуючим РС з високою активністю захворювання.

Для підрахунку кількості дорослих хворих на РРРС з високою активністю захворювання заявником були проаналізовані показники поширеності РС в Україні. Заявником зазначено, що показники захворюваності в умовах відсутності статистичних даних та реєстру пацієнтів із РС в Україні визначити не вдалось, тому розрахунок потенційної кількості пацієнтів з РРРС з високою активністю захворювання ґрунтувався на доступних опублікованих локальних даних і даних іноземних джерел, присвячених епідеміології РС в Україні щодо поширеності захворювання.

За даними систематичного аналізу дослідження глобального тягаря захворювань у 2016 році «Глобальний, регіональний і національний тягар розсіяного склерозу 1990–2016 рр.»⁵ поширеність РС в Україні у 2016 році становила 21 821 пацієнтів. Згідно з Клінічними рекомендаціями з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами Громадської організації “Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України”, 2021 за редакцією професора Волошина П. В. та співавторів⁶ у 2017 році в Україні нараховувалось 20 934 хворих на РС. За даними останнього видання Атласу РС Міжнародної федерації РС⁷, у 2020 році в Україні з РС було 20 924 осіб.

За останніми доступними даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for

⁵ Wallin M.T. et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*, 2019;18(3):269–285.

⁶ Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами / за ред. професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О., професора Волошиної Н. П., професора Міщенко В. М., професора Дубенка А. Є. — Харків : Видавець Строчков Д. В., 2021. — 376 с.

⁷ Atlas of MS, Multiple Sclerosis International Federation, Factsheet, Ukraine. Електронний ресурс. <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.

Health Metrics and Evaluation, IHME) (2019 рік), у загальній кількості хворих на РС частка пацієнтів віком до 20 років складає 1 % або 16 865 пацієнтів віком від 20 років і старше, а загалом - 17027 пацієнтів із РС. Заявником було зазначено, що дані, які наводить IHME щодо показника поширеності РС, занижені та не відповідають даним, вказаним в інших проаналізованих джерелах, наведених вище.

При розрахунку кількості хворих на РРРС з високою активністю захворювання заявником було враховано частку хворих на РС віком до 18 років, яка становить 1% за даними Інституту показників і оцінки здоров'я, частку хворих на РРРС в Україні, яка становить 60,5% за даними публікації *Стоянов А. М. та співавтори, 2020*⁸ та частку хворих на високоактивний РРРС, яка становить 8,5% за даними публікацій *Mankinen P. et al., 2020*⁹, *Ohlmeier C. et al., 2020*¹⁰ та *Dubey D. et al., 2015*¹¹.

Для підрахунку кількості хворих на РРРС з високою активністю захворювання у 2023–2027 роках, яким можливе призначення кладрибіну, було проведено регресійний аналіз на основі даних українських та міжнародних джерел 2016, 2017 та 2020 років. Проведений регресійний аналіз показників поширеності РС в Україні та розрахунок потенційної кількості хворих на РРРС з високою активність захворювання виявив, що потреба системи охорони здоров'я в лікарському засобі кладрибін становитиме для забезпечення 1 047 пацієнтів у 2023 році, 1 044 пацієнтів - у 2024 році, 1 041 пацієнт - 2025 році, 1 038 пацієнтів - у 2026 році, 1 036 осіб у 2027 році.

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

За результатами аналізу публікації Стоянов А. М. та співавтори, 2020 було встановлено, що частка хворих на РРРС в Україні, яка становить 60,5% та була використана заявником при розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі, визначена за даними 2-х областей - з 11 районів Миколаївської області і 3 районів Рівненської області. Частка хворих на високоактивний РРРС, яка становить 8,5%, була визначена як середнє значення з трьох публікацій Mankinen P. et al., 2020, Ohlmeier C. et al., 2020 та Dubey D. et al., 2015.

За результатами звернення уповноваженого органу до МОЗ України з проханням надати інформацію щодо частки (%) пацієнтів, які мають РРРС та яка частка (%) пацієнтів з РРРС має високоактивну форму РРРС отримано відповідь Постійної робочої групи МОЗ України з питань профільного супроводу закупівель за напрямом «Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз», в якій було зазначено, що приблизний відсоток

⁸ Стоянов А. М. Порівняльна характеристика епідеміології та клініки розсіяного склерозу на Півдні та Півночі України на прикладі популяцій Миколаївської та Рівненської областей / А.М. Стоянов, А.В. Іванюк, А.Д. Грінчук, О.А. Борисенко, Т.І. Бочерова // УКР. МЕД. ЧАСОПИС. – 2020. – Т. 2 (135).

⁹ Mankinen P., Lundstro T., Soiri Erkki et al. Cost Assessment Modelling of Treatments for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis. *Adv Ther* (2020) 37:800–818.

¹⁰ Ohlmeier C., Gothe H., Haas J. et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231846> May 1, 2020 1/14.

¹¹ Dubey D., Cano C. A., Stuve O. Intractable and highly active relapsing multiple sclerosis – role of alemtuzumab. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11: 2405–2414.

хворих з РРРС становить 60%, з високоактивною формою - 8-10%. Таким чином, дані отримані від клінічних фахівців щодо частки пацієнтів, які мають РРРС, та частки пацієнтів з високоактивною формою РРРС, є послідовними з даними, що були використані заявником при розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі.

Уповноваженим органом визначено прийнятним такий підхід заявника до розрахунку потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі за локальними даними і даними іноземних джерел, присвячених епідеміології РС. Однак, враховуючи відсутність актуальних релевантних статистичних даних щодо РС в Україні станом на рік проведення державної ОМТ, потреба у заявленому лікарському засобі є невизначеною.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з високоактивним РРРС .

Втручання (I, intervention) - кладрибін, таблетки по 10 мг. Рекомендована кумулятивна доза кладрибіну становить 3,5 мг/кг впродовж 2 років і призначається у вигляді 1 курсу лікування дозою 1,75 мг/кг щорічно.

Компаратор (C, comparator) - фінголімод, капсули по 0,5 мг. Для дорослих рекомендована доза фінголімоду становить 1 капсула по 0,5 мг перорально 1 раз на добу.

Кінцеві точки (O, outcomes) - ефективність, безпека, якість життя, тривалість життя з поправкою на якість; частка пацієнтів, вільних від рецидивів, річна частота рецидивів.

Цільовою популяцією для застосування лікарського засобу кладрибін є дорослі хворі на рецидивуючий РС з високою активністю захворювання.

У досьє зазначено, що технологією порівняння визначено фінголімод. Критеріями вибору фінголімоду у якості медичної технології порівняння були:

1) наявність в локальних клінічних рекомендаціях з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами. Лікарський засіб фінголімод (на рівні з кладрибіном) віднесений до лікарських засобів другої лінії терапії (високоєфективних лікарських засобів);

2) рекомендації застосування фінголімоду у пацієнтів із високоактивним РРРС у міжнародних протоколах, стандартах лікування;

3) наявність фінголімоду в переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз»;

4) закупівля фінголімоду ДП «Медичні закупівлі України» у 2021 р. на суму 1 689 532,32 грн та у 2022 р. на суму 2 048 966,42 грн, що підтверджує факт закупівлі фінголімоду за кошти державного бюджету;

5) наявність показання «монотерапія, що модифікує високоактивний рецидивуючий ремітуючий перебіг розсіяного склерозу у пацієнтів з високою активністю» в інструкції для медичного застосування фінголімоду.

За результатами верифікації вибору медичної технології порівняння уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова), вибір компаратора є послідовним та методологічно коректним для умов реальної клінічної практики в Україні.

Опис порівняльної клінічної ефективності (результативності)

Заявником був проведений пошук прямих порівняльних досліджень застосування кладрибіну у дорослих хворих на високоактивний РРРС порівняно з фінголімодом, за результатами якого не було знайдено та відібрано досліджень, які б відповідали сфері дослідження за принципом PICO і визначеним на початку проведення пошукової стратегії критеріям включення та виключення. За результатами пошуку вторинних джерел інформації (систематичних оглядів та мета-аналізів) в рамках пошукової стратегії було відібрано 18 систематичних оглядів та мета-аналізів: 11 - у PubMed і 7 - у Cochrane та для подальшого аналізу було відібрано систематичний огляд з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018*¹². Також у досьє представлено дані з публікації *Berardi et al., 2019*¹³, що є доповненням до систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018*.

У систематичний огляд з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018* включено 44 дослідження, що оцінюють 12 ПМПЗ, опубліковані між 1987 і 2017 роками. Більшість РКД включали дорослих пацієнтів із РРРС, які мали початкову оцінку EDSS ≤ 6 і принаймні 1 рецидив за попередній рік або 2 рецидиви за попередні 2 роки. Початкові характеристики були загалом порівняними у всіх включених дослідженнях, за помітним винятком початкової тривалості захворювання, яка коливалась від 1,2 до 9,1 року.

У 41 дослідженні були надані дані для пацієнтів з активним РРРС, а в 11 дослідженнях – для пацієнтів з високоактивним РРРС (HRA (англ. high relapse activity) + DAT (англ. disease activity on treatment)). Популяція HRA + DAT визначається як пацієнти з ≥ 2 рецидивами за попередній рік, незалежно від того, отримують вони ПМПЗ чи ні (висока активність рецидивів; HRA) плюс пацієнти з ≥ 1 рецидивом і ≥ 1 T1 Gd + ураженням або ≥ 9 T2 ураження за попередній рік під час терапії іншими ПМПЗ (активність захворювання під час лікування, DAT).

За можливості аналіз ефективності проводили для ІТТ-популяцій, включених у дослідження, а також на підгрупі з HRA + DAT. Проте дані для

¹² Siddiqui M.K., Khurana I.S., Budhia S. et al. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2018 Aug; 34 (8): 1361–1371.

¹³ Andrea Berardi, Mohd Kashif Siddiqui, Catrin Treharne, Gerard Harty, Schifon L Wong. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin.* 2019 Aug;35(8):1371-1378. doi: 10.1080/03007995.2019.1585779. Epub 2019 Mar 29.

підгрупи з HRA + DAT в самій публікації *Siddiqui et al., 2018* наведені обмежено.

Кінцевими точками ефективності були: річна частота рецидивів (англ. annualized relapse rate, далі - ARR), підтверджене прогресування інвалідності, що зберігалось протягом 6 місяців через 24 місяці від початку лікування (англ. confirmed disease progression sustained for 6 month at 24 month, CDP6M), підтверджене прогресування інвалідності, що зберігалось протягом 3 місяців через 24 місяці від початку лікування (англ. confirmed disease progression sustained for 3 month at 24 month, CDP3M), частка без рецидивів через 24 місяці та відсутність ознак активності захворювання (“no evidence of disease activity”, далі - NEDA) через 24 місяці. Аналіз безпеки проводився на частці пацієнтів з будь-якими побічними реакціями, які повідомлялися в кожному РКД.

У досьє представлено результати порівняння кладрибіну з фінголімодом у ІТТ-популяції за кінцевими точками ARR (RR 0,91: 95% CrI 0,61-1,22) та CDP6M (HR 0,79: 95% CrI 0,37-1,64). У популяції HRA + DAT кладрибін асоціювався зі значним ($p < 0,05$) зниженням ARR на 65% порівняно з плацебо. Значущої різниці в ARR між кладрибіном та фінголімодом не було. У пацієнтів із HRA + DAT прийом таблеток кладрибіну був пов'язаний зі статистично значущим зниженням частоти CDP6M на 82% порівняно з плацебо.

Заявником зазначено про наявність обмежень, пов'язаних з систематичним оглядом з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018*. Дослідження, включені в даний мережевий мета-аналіз, проводились впродовж 30 років (з 1987 по 2017 рр.), протягом якого змінювались алгоритми лікування, а також критерії діагностики РРРС, що може вплинути на можливість узагальнення отриманих результатів. Дослідження також відрізнялися за характеристиками (діагностичні критерії, фаза та засліплення), популяціями пацієнтів (середня кількість рецидивів за попередній рік, тривалість захворювання, історія лікування - раніше ліковані проти тих, хто не отримували лікування) та за визначенням результатів.

Заявником була проведена оцінка методологічної якості *Siddiqui et al., 2018* за допомогою інструменту критичної оцінки для систематичних оглядів AMSTAR2. За результатами оцінки публікація має високу якість.

У досьє також представлено результати систематичного огляду *Berardi et al., 2019*¹⁴, що є доповненням до систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018*. Через обмежену кількість субпопуляційних даних у дослідженні *Siddiqui et al., 2018* (у субпопуляціях з високою активністю захворювання (HDA), швидкопрогресуючий важкий (rapidly evolving severe, RES) та з субоптимальною терапією (suboptimal therapy, SOT), наданих для порівняльних досліджень, було неможливо провести звичайне змішане лікування або непряме порівняння лікування (ІТС) кладрибіну у всіх відповідних порівняннях в межах цих субпопуляцій. Тому був проведений додатковий байєсівський метарегресійний аналіз, щоб отримати специфічні для

¹⁴ Andrea Berardi, Mohd Kashif Siddiqui, Catrin Treharne, Gerard Harty, Schiffo L Wong. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin.* 2019 Aug;35(8):1371-1378. doi: 10.1080/03007995.2019.1585779. Epub 2019 Mar 29.

субпопуляцій HDA, RES і SOT оцінки відносного ефекту кладрибіну в таблетках порівняно з усіма відповідними ПМПЗ у пацієнтів з активним РРРС, результати якого представлено *Berardi et al., 2019*.

У досьє представлені наступні результати для популяції HDA з публікації *Berardi et al., 2019*:

- 1) таблетки кладрибіну будуть більш ефективними за показником CDR6M в популяції HDA, ніж фінголімод (відносне HR для таблеток кладрибіну порівняно з фінголімодом 0,77, 95% CrI 0,40-1,44);
- 2) таблетки кладрибіну будуть більш ефективними, ніж фінголімод (HR: 0,72, 95% CrI 0,46-1,12) щодо прогресії інвалідності за 3 місяці;
- 3) таблетки кладрибіну будуть прогнозовано більш ефективними по відношенню до частоти річних загострень, ніж фінголімод (RR: 0,89, 95% CrI 0,69-1,14).

Також у досьє зазначено, що оскільки опубліковані фармакоеконімічні дослідження (*Pinheiro B. et al., 2020¹⁵; Poveda J.L. et al., 2020¹⁶; Hettle R., 2018¹⁷*) присвячені ефективності ЛЗ в лікуванні РС, побудовані на відносній ефективності ПМПЗ і натурального перебігу РС за даними довготривалого когортного спостереження British Columbia Multiple Sclerosis (BCMS), клінічний аналіз ефективності кладрибіну та фінголімоду був проведений перш за все порівняно з плацебо, яке відповідає природному перебігу РРРС за даними BCMS. Для пошуку значень показників клінічної ефективності застосування кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо у пацієнтів із HRA + DAT з дослідження *Siddiqui et al., 2018* заявником був проведений додатковий «ручний» пошук у відкритих літературних джерелах та представлена наступна інформація в досьє:

- 1) відносний ризик за показником ARR для кладрибіну порівняно з фінголімодом складає 0,95 (0,58; 1,54), а відношення ризиків за показником стійкого накопичення інвалідності за 3 місяці 0,45 (0,20; 1,04). ARR для кладрибіну порівняно з плацебо (відносний ризик) складає 0,36 (*Treharne C. et al., 2018¹⁸*);
- 2) в фармакоеконімічних дослідженнях, проведених в Португалії (*Pinheiro B. et al., 2020*) та Іспанії (*Poveda J.L. et al., 2020*), використані показники для підгрупи пацієнтів з високою активністю захворювання за результатами дослідження *Siddiqui et al., 2018* (неопублікований звіт).

Таким чином, враховуючи опубліковані дані з первинної публікації систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018*, а також низку вторинних публікацій, які посилаються на неопублікований технічний звіт *Siddiqui, 2018*, заявником були визначені показники клінічної ефективності

¹⁵ Pinheiro B., Guerreiro R., Costa J., Miguel L.S. Cost-effectiveness of cladribine tablets versus fingolimod in patients with highly active relapsing multiple sclerosis in Portugal. *J Med Econ.* 2020 May; 23 (5) :484–491

¹⁶ Poveda J.L., Trillo J.L., Polanco A., Torres C. et al., Cost-effectiveness of Cladribine Tablets and fingolimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis with high disease activity in Spain, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 Jun; 20 (3): 295–303

¹⁷ Robert Hettle, Gerard Harty & Schiffon L. Wong (2018) Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England, *Journal of Medical Economics*, 21:7, 676-686.

¹⁸ Treharne C, Harty G, Budhia S, Wong SL, A Cost-Minimisation Analysis of Cladribine Tablets versus Alternative High Efficacy Treatments for Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) in the United Kingdom, https://medpub-poster.merckgroup.com/ISPOREU2018_CMA.pdf

для кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо для пацієнтів із високою активністю РРРС за попередньо визначеними оцінюваними точками та представлені наступні результати у досьє:

1) прогресування інвалідизації за 3 місяці:

- HR для кладрибіну в порівнянні з плацебо - 0,281 (95 % CrI: 0,148–0,532);
- HR для фінголімоду в порівнянні з плацебо - 0,62 (95 % CrI: 0,416–1,018);

2) ARR:

- RR для кладрибіну порівняно з плацебо - 0,356 (95 % CrI: 0,242–0,506);
- RR для фінголімоду порівняно з плацебо - 0,375 (95 % CrI: 0,269–0,507).

За результатами відтворення пошукових стратегій заявника, уповноважений орган підтвержує відсутність прямих порівняльних досліджень застосування кладрибіну та фінголімоду у дорослих пацієнтів з РРРС та погоджується з вибором заявника систематичного огляду з мережевим мета-аналізом Siddiqui et al., 2018 та доповненням до нього, що викладене у публікації Berardi et al., 2019, як основних джерел даних щодо клінічної ефективності кладрибіну порівняно з фінголімодом у дорослих пацієнтів з високоактивним РРРС.

Уповноважений орган проаналізував систематичний огляд з мережевим мета-аналізом Siddiqui et al., 2018 та його доповнення, що викладене у публікації Berardi et al., 2019, та зазначає наступне.

Метою систематичного огляду з мережевим мета-аналізом Siddiqui et al., 2018 було оцінити порівняльну ефективність і безпеку кладрибіну в таблетках порівняно з альтернативними ПМПЗ у пацієнтів з активним РРРС та в субгрупі з високою активністю захворювання (HRA - high relapse activity) + DAT - disease activity on treatment)). Пацієнти з активним РРРС склали ІТТ-популяцію та визначались як ті, що мали ≥ 1 рецидиву у попередньому році або ≥ 2 рецидиви у попередні два роки. Субгрупа HRA+DAT, що є субгрупою з високою активністю захворювання (HDA - high disease activity), у публікації Siddiqui et al., 2018 була визначена як пацієнти з ≥ 2 рецидивами протягом попереднього року, незалежно від того, отримували вони лікування ПМПЗ чи ні (висока активність рецидиву; HRA) плюс пацієнти з ≥ 1 рецидивом та ≥ 1 T1 Gd+ ураженням або ≥ 9 T2 ураженнями протягом попереднього року, які отримували терапію іншими ПМПЗ (активність захворювання на лікуванні, DAT). Якщо дані пацієнтів з HRA + DAT не повідомлялися, використовувалися доступні дані підгруп для пацієнтів з HRA або пацієнтів з DAT та узагальнювали їх на повну популяцію HRA + DAT.

44 дослідження, включених до огляду з мережевим мета-аналізом Siddiqui et al., 2018, були опубліковані між 1987 і 2017 роками та показали варіабельність діагностичних критеріїв РРРС, засліплення, фаз дослідження, розміру вибірки (від 31 до 2244), років публікації, а також визначення

«рецидиву» та прогресування інвалідності. Більшість досліджень визначали рецидив як нові симптоми або погіршення симптомів, що тривали щонайменше 24 години та виникли за відсутності лихоманки чи інфекції. Прогресування інвалідності зазвичай визначалося як збільшення EDSS на ≥ 1 бал або $\geq 0,5$ бала для вихідного EDSS $\geq 5,5$, підтвердженого під час двох наступних неврологічних обстежень з інтервалом принаймні 3–6 місяців без рецидивів.

Загалом у 41 дослідженні, включеному в мережевий мета-аналіз, надано дані щодо пацієнтів з активним РРРС та лише в 11 дослідженнях повідомлялись дані для пацієнтів з HRA + DAT. З цих 11 досліджень лише 2 повідомили дані для повної популяції HRA + DAT, 8 досліджень повідомили дані лише про пацієнтів із HRA, а одне дослідження повідомило дані лише про пацієнтів із DAT.

Загальні результати мережевого мета-аналізу Siddiqui et al., 2018 для ІТТ-популяції свідчать про те, що кладрибін в порівнянні з фінголімодом мав еквівалентну ефективність за ARR та відсутністю рецидивів через 24 місяці та кращу ефективність (але не статистично значиму) щодо підтвердженого прогресування інвалідності протягом 3 та 6 місяців (CDP3М та CDP6М). Щодо субпопуляції пацієнтів з HRA + DAT не було суттєвої різниці в ARR між кладрибіном та фінголімодом, однак RR (rate ratio) з довірчим інтервалом (credible interval, CrI) у публікації не представлено. Щодо оцінки за кінцевою точкою CDP6М у субгрупі HRA + DAT зазначається, що порівняння кладрибіну та фінголімоду, а також деяких інших ПМПЗ, було неможливим через нестачу опублікованих даних. Результатів за клінічною кінцевою точкою CDP3М для субпопуляції HRA + DAT в публікації Siddiqui et al., 2018 не представлено, тому уповноважений орган погоджується з твердженням заявника, що інформація в публікації Siddiqui et al., 2018 представлена обмежено для субпопуляції HRA + DAT.

Основною метою представленого дослідження в публікації Berardi et al., 2019 була подальша оцінка порівняльної ефективності кладрибіну порівняно з альтернативними ПМПЗ у дорослих пацієнтів з активним РРРС, включаючи мета-регресію для отримання субпопуляційних оцінок ефекту препаратів для всіх відповідних компараторів у всіх популяціях, що представляли інтерес (high disease activity – HDA, rapidly evolving severe – RES та suboptimal therapy – SOT), з особливим акцентом на високоефективних компараторах, а саме фінголімоді, наталізумабі, алетузумабі та окрелізумабі. З цією метою до даних ІТТ-когорт досліджень, визначених у систематичному огляді літератури з мережевим мета-аналізом (Siddiqui et al., 2018), було застосовано низку мета-регресійних моделей з поправкою на базовий ризик. Базовий ризик визначався як ймовірність прогресування інвалідності, прогресування інвалідності, яке підтверджено протягом 3 або 6 місяців (виміряна через 24 місяці), або річна частота рецидивів у групі плацебо. Базовий ризик у неплацебо-контрольованих дослідженнях оцінювався в мережі на основі спільного розподілу наявних плацебо-специфічних ефектів та оцінених відмінностей у відносних ефектах лікування. Результатами ефективності, що представлені в публікації Berardi et al., 2019, були

підтверджене прогресування інвалідності протягом 3 місяців (CDP3M) і 6 місяців (CDP6M), а також річна частота рецидивів (ARR).

Джерелом даних щодо клінічної ефективності кладрибіну в дослідженні *Berardi et al., 2019* з поправкою на характеристики пацієнтів за допомогою мета-регресійного порівняння було рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження CLARITY (*Giovannoni G. et al., 2010*¹⁹), а щодо клінічної ефективності фінголімоду – рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження FREEDOMS (*Kappos L. et al., 2010*²⁰), FREEDOMS II (публікація *Calabresi P et al., 2014*²¹) та дослідження, що описане у публікації *Saida et al., 2012*²².

Для оцінки клінічної ефективності кладрибіну за кінцевою точкою **CDP6M** до мережі було включено 19 досліджень, що охоплювали 14 методів лікування. Загалом, 11 з 19 досліджень були плацебо-контрольованими і були безпосередньо інформативними для коригування базового ризику при проведенні мета-регресії; серед цих досліджень для кладрибіну було включено дослідження CLARITY, для фінголімоду – FREEDOMS та FREEDOMS II. Результати мета-регресійного аналізу показали значне перекриття байєсівських довірчих інтервалів (*credible intervals, CrI*) для HR, при цьому жодна терапія не була статистично домінуючою з точки зору ефективності. На рівні точкової оцінки передбачалося, що ефективність кладрибіну буде децю кращою в субпопуляції HDA, ніж фінголімоду – **HR 0,77, 95% CrI 0,40-1,44**, однак статистично значуща перевага відсутня.

Для оцінки за кінцевою точкою **CDP3M** до мережі було включено 18 досліджень, що охоплювали 15 методів лікування. Загалом, 13 з 18 досліджень, використаних у мета-регресії, були плацебо-контрольованими дослідженнями і були безпосередньо інформативними для коригування базового ризику; серед цих досліджень для кладрибіну було включено дослідження CLARITY, для фінголімоду – FREEDOMS, FREEDOMS II. Подібно до CDP6M, результати мета-регресійного аналізу показали значне перекриття байєсівських довірчих інтервалів (*CrI*) для HR за кінцевою точкою **CDP3M**; жодна терапія статистично не домінувала з точки зору ефективності. На рівні точкової оцінки передбачалось, що ефективність кладрибіну буде децю кращою в субпопуляції HDA, ніж фінголімоду – **HR 0,72, 95% CrI 0,46-1,12**, однак статистично значуща перевага відсутня.

Для оцінки за кінцевою точкою **ARR** до мережі було включено 41 дослідження, що охоплювало 17 різних методів лікування. 25 з 41 дослідження були плацебо-контрольованими і були безпосередньо інформативними для коригування базового ризику; серед цих досліджень для кладрибіну було

¹⁹ Giovannoni G., Comi G., Cook S. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 362: 416–426.

²⁰ Kappos L., Radue E.-W., O'Connor P. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 362: 387–401.

²¹ Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):545-56. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3.

²² Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(9):1269–1277.

включено дослідження CLARITY, для фінголімоду – FREEDOMS, FREEDOMS II та дослідження, що описане у публікації Saida et al., 2012. На рівні точкової оцінки передбачалося, що ефективність кладрибіну буде децю кращою, ніж фінголімоду – **RR 0,89, 95% CrI 0,69-1,14**, однак статистично значуща перевага відсутня, що є послідовним із заключенням авторів Siddiqui et al., 2018 за оцінкою ARR у субпопуляції пацієнтів з високоактивним РРРС.

Варто зазначити, що в досьє не представлені характеристики високоактивного РРРС, проте на момент проведення державної ОМТ в Україні відсутні затверджені галузеві стандарти (стандарти медичної допомоги чи уніфіковані клінічні протоколи) щодо лікування розсіяного склерозу. За даними клінічних рекомендацій з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами Громадської організації “Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України”, 2021 за редакцією професора Волошина П. В. та співавторів, наданих заявником, «високоактивний» РС, або такий, який швидко розвивається (протягом року) характеризується більше ніж одним рецидивом протягом попереднього року, більше ніж одним осередком, які накопичують гадоліній (Gd), або 9 осередками на T2-зз, або більше ніж двома рецидивами в попередньому році і більше ніж одним осередком, який накопичує гадоліній. Таким чином, характеристики субгрупи HDA (пацієнтів з високоактивним РРРС) описані в публікаціях Siddiqui et al., 2018 та Berardi et al., 2019 відповідають визначеній цільовій популяції в досьє та уповноважений орган приймає результати з наданих заявником публікацій щодо порівняльної клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду у субгрупі HDA як такі, що можуть бути застосовані для визначеної цільової популяції.

Методологічна якість публікацій Siddiqui et al., 2018 та Berardi et al., 2019 була оцінена Уповноваженим органом як прийнятна за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів²³.

На думку уповноваженого органу застосований мета-регресійний аналіз (Berardi et al., 2019) можна оцінити як цілком обґрунтований вибір, як варіант субгрупового аналізу для параметрів, в основі визначення яких лежать кількісні параметри характеристик пацієнтів (наприклад, кількість рецидивів за рік для виділеної підгрупи HDA: high disease activity). Проте одним з обмежень мета-регресійного підходу, про який зазначають автори публікації, є те, що такий підхід припускає, що відмінності між популяціями з точки зору їх відповіді на лікування відображаються лише в базовому ризику, він не враховує вплив інших характеристик пацієнта і припускає, що всі препарати однаково різні між собою. Технічним недоліком представлення результатів є декларативне представлення відносних ризиків для субгруп без наведення параметрів регресійних моделей для формування даних субгруп. Таким чином, результати, отримані на основі мета-регресії (Berardi et al., 2019) показали співставну ефективність кладрибіну відносно фінголімоду для субгрупи HDA (кладрибін мав переваги, проте без статистично значущої різниці, за оцінкою CDP3M

²³ <https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocznky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocznky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

(HR: 0,77, 95% CrI 0,40-1,44), CDP6M (HR: 0,72, 95% CrI 0,46-1,12) та ARR (RR: 0,89, 95% CrI 0,69-1,14)). Ці результати є послідовними з результатами у пацієнтів з активним РППС в попередньому мережевому мета-аналізі в ІТТ-популяції (Siddiqui et al., 2018) та опосередковано дозволяють зробити висновок про відсутність значного впливу базового ризику, що характеризує субгрупи, на результати лікування. Ймовірно, за такими результатами можна припустити, що характеристики пацієнтів не мали значимих розбіжностей (статистично чи клінічно). Проте, статистичні оцінки для підтвердження даного припущення уповноваженим органом відсутні. Субгрупову оцінку в даному аналізі на думку уповноваженого органу можна вважати більш точною у порівнянні з оцінками попереднього узагальненого мережевого мета-аналізу (Siddiqui et al., 2018), оскільки в даному випадку представлено результати на фоні зниженого ризику модифікуючого впливу фактора неоднорідності груп. Але у зв'язку з відсутністю прямого порівняння між лікарськими засобами та обмеженням мета-регресійного підходу недостатньо доказів, що кладрибін суттєво відрізняється за ефективністю, ніж фінголімод, що створює певну невизначеність даних щодо порівняльної клінічної ефективності.

Також варто зазначити, що заявником не надані дані щодо довгострокової клінічної ефективності кладрибіну зважаючи на той факт, що рекомендована кумулятивна доза кладрибіну становить 3,5 мг/кг маси тіла, яка призначається у вигляді 1 курсу лікування дозою 1,75 мг/кг щорічно протягом 2 років та в дослідженні CLARITY (Giovannoni G. et al., 2010) вивчалась саме така схема лікування і це дослідження ефективності та безпеки кладрибіну у пацієнтів з РППС було включене до публікацій Siddiqui et al., 2018 та Berardi et al., 2019.

При проведенні фармакоеконічного аналізу були використані дані з економічних публікацій Poveda et al., 2020 та Pinheiro et al., 2020 щодо клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо за оцінкою ARR (RR для кладрибіну порівняно з плацебо - 0,356 (95 % CrI: 0,242–0,506) та RR для фінголімоду порівняно з плацебо - 0,375 (95 % CrI: 0,269–0,507) та CDP3M (HR для кладрибіну в порівнянні з плацебо - 0,281 (95 % CrI: 0,148–0,532); HR для фінголімоду в порівнянні з плацебо - 0,62 (95 % CrI: 0,416–1,018)). В свою чергу, при представленні цих результатів автори публікації Pinheiro et al., 2020 зазначають, що хоча в оригінальній публікації Siddiqui et al. 2018 представлені лише результати для ІТТ-популяції для підтвердженого прогресування інвалідності протягом 6 місяців (CDP6M), у технічному звіті мережевого мета-аналізу (не опублікований) і використаній моделі надаються дані саме для підгрупи НДА і для підтвердженого прогресування інвалідності протягом 3 місяців (CDP3M). Уповноважений орган підтверджує, що результати показників ефективності кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо для лікування пацієнтів з високоактивним РППС, що були використані заявником для фармакоеконічного аналізу відсутні у публікації Siddiqui et al., 2018, що є у відкритому доступі та була надана заявником.

В той же час, у публікації *Berardi et al., 2019* результати щодо клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо представлено графічно у вигляді “caterpillar plot” за кінцевими точками ARR, CDP3M (використані в фармакоеконічному аналізі) та CDP6M; числові значення RR, HR та CrI не наведені. Орієнтовна візуальна точкова оцінка відношення ризиків (hazard ratio - HR) щодо кладрибіну в порівнянні з плацебо на “caterpillar plot” для субгрупи HDA за даними мета-регресії за кінцевою точкою CDP3M становить 0,61-0,63, а для фінголімоду порівняно з плацебо - 0,86-0,88. Орієнтовна візуальна точкова оцінка коефіцієнтів/співвідношення частоти (rate ratios - RR) за кінцевою точкою ARR в порівнянні з плацебо за даними мета-регресії для кладрибіну становить - 0,41, для фінголімоду - 0,46. Таким чином, за візуальною оцінкою результати RR в порівнянні з плацебо за кінцевою точкою ARR є практично подібними до результатів відносної клінічної ефективності, що були використані як вхідні дані для фармакоеконічного аналізу. Звертає на себе увагу різниця в результатах порівняння лікарських засобів з плацебо (переважно для кладрибіну) щодо кінцевої точки CDP3M, отриманих за даними мета-регресії та результатами відносної клінічної ефективності, використаними в фармакоеконічному аналізі. За результатами мета-регресії (*Berardi et al., 2019*) перевага кладрибіну над плацебо у субгрупі HDA за кінцевою точкою CDP3M є значно меншою (хоч і зберігається), ніж представлено в публікаціях *Poveda et al., 2020* та *Pinheiro et al., 2020*, що можливо пов'язано з використанням різних методів аналізу у дослідженні *Berardi et al., 2019* та у неопублікованому технічному звіті мережевого мета-аналізу, але уповноваженим органом не може бути підтвержено або спростовано дане припущення, оскільки технічний звіт не був наданий заявником. Проте різниця в результаті щодо CDP3M свідчить про невизначеність даних щодо порівняльної клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду, а використання результатів ефективності для кладрибіну та фінголімоду в порівнянні з плацебо з публікації *Berardi et al., 2019* призводить до зміни результатів фармакоеконічного аналізу.

Опис порівняльної оцінки з безпеки

Оскільки прямих порівняльних клінічних досліджень ефективності застосування кладрибіну у дорослих хворих на РРРС порівняно з фінголімодом заявником не було знайдено, для проведення **аналізу порівняльної безпеки** було здійснено пошук окремо прямих порівняльних клінічних досліджень застосування кладрибіну для лікування РРРС у дорослих пацієнтів з плацебо та прямих порівняльних клінічних досліджень застосування фінголімоду для лікування РРРС у дорослих пацієнтів з плацебо.

За результатами проведеного пошуку, першого та другого етапу вичитки для аналізу результатів безпеки заявником було відібрано дві публікації: *Giovanoni G. et al., 2010*²⁴ та *Kappos L. et al., 2010*²⁵.

²⁴ Giovanoni G., Comi G., Cook S. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 362: 416–426.

²⁵ Kappos L., Radue E.-W., O'Connor P. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 362: 387–401.

У публікації *Giovannoni G. et al., 2010* представлено результати рандомізованого контрольованого дослідження порівняльної клінічної ефективності та безпеки кладрибіну та плацебо у пацієнтів з РРРС – CLARITY. В дослідження було включено 1326 пацієнтів у віці 18-65 років з РРРС, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 та отримували 3,5 мг/кг маси тіла або 5,25 мг/кг маси тіла кладрибіну або плацебо протягом 96 тижнів.

Впродовж 96-тижневого дослідження впливу кладрибіну на пацієнтів з РРРС 433 особи отримували 3,5 мг кладрибіну та 437 пацієнтів - плацебо. Популяція включала в себе осіб із діагностованим РРРС, 17 пацієнтів мали вогнища, характерні для РС на МРТ, 18 мали хоча б 1 рецидив впродовж 12 місяців до включення у дослідження.

Під час дослідження були зафіксовані 4 випадки смерті: 2 - у групі кладрибіну 3,5 мг і 2 - у групі плацебо. Побічні реакції призвели до припинення лікування у 3,5 % пацієнтів групи кладрибіну 3,5 мг і у 2,1 % хворих у групі плацебо. Частота серйозних побічних реакцій становила 8,4 % у групі кладрибіну 3,5 мг і 6,4 % у групі плацебо.

У всіх пацієнтів відзначали зниження числа лімфоцитів внаслідок механізму дії кладрибіну. Число лімфоцитів залишалось в межах норми тільки у 10,2 % пацієнтів групи кладрибіну 3,5 мг і у 83,2 % пацієнтів групи плацебо. Лімфоцитопенія частіше виникала серед пацієнтів групи кладрибіну, ніж у пацієнтів групи плацебо. Лімфоцитопенію ступеня 3–4 відзначали у 25,6 % пацієнтів групи кладрибіну 3,5 мг і у 0,5 % учасників групи плацебо. Більшість випадків лімфоцитопенії виникало після повторного дозування у пацієнтів з лімфоцитопенією ступеня 3 в анамнезі. Виникнення лімфоцитопенії призвело до припинення лікування у 0,9% пацієнтів групи кладрибіну і в жодного пацієнта групи плацебо. Виникнення новоутворень (в т. ч. доброякісних, серед яких 5 випадків лейоміом матки, а також злоякісних і не уточнених) було оцінено як серйозна ПР у 1,4 % пацієнта групи кладрибіну 3,5 мг і жодного випадку в групі плацебо не було. Враховуючи, що онкологічні захворювання були одиничними випадками у невеликій кількості, неможливо встановити ризик застосування кладрибіну.

У публікації *Kappos L. et al., 2010* представлено результати дослідження порівняльної клінічної ефективності та безпеки фінголімоду та плацебо у пацієнтів з РРРС - FREEDOMS. В дослідження було включено 1272 пацієнтів з РРРС у віці від 18 до 55 років і які мали один або більше рецидивів за попередній рік або 2 і більше за попередні 2 роки, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 та отримували 0,5 мг або 1,25 мг фінголімоду 1 раз на день або плацебо протягом 24 місяців.

Впродовж 24-місячного дослідження впливу фінголімоду на пацієнтів з РРРС 425 осіб отримували 0,5 мг фінголімоду та 418 пацієнтів плацебо. Популяція включала в себе пацієнтів віком 18–55 років з діагностованим РРРС, які мали ≥ 1 рецидивів в попередньому році або ≥ 2 за попередні 2 роки.

Побічні реакції легкого і середнього ступеня важкості відзначали у 82 % пацієнтів групи фінголімоду 0,5 мг і у 77 % пацієнтів групи плацебо. Небажані ПР призвели до припинення лікування у 7,5 % пацієнтів групи фінголімоду 0,5

мг і у 7,5% пацієнтів групи плацебо. Серйозні ПР були виявлені у 10,1 % пацієнтів групи фінголімоду 0,5 мг і у 13,4 % пацієнтів групи плацебо.

Найбільш частою ПР була брадикардія, яку у більшості випадків виявляли після введення першої дози фінголімоду. Брадикардія була зареєстрована у 9 пацієнтів групи фінголімоду 0,5 мг і у 3 пацієнтів групи плацебо. Із них 6 випадків були симптоматичними і характеризувались запамороченнями, дискомфортом в області грудної клітки або підвищеним серцебиттям і зникали впродовж 24 годин; 2 пацієнта отримували лікування від брадикардії. Злоякісні новоутворення були зареєстровані у 4 пацієнтів групи фінголімоду 0,5 мг і у 10 пацієнтів групи плацебо. Проте результати дослідження не припускають підвищення ризику розвитку онкологічних захворювань при застосування фінголімоду.

Для представлення результатів аналізу безпеки заявником були відібрані серйозні ПР, які виникали у >0,5 % пацієнтів при застосуванні кладрибіну та фінголімоду у дослідженнях CLARITY (публікація *Giovannoni G. et al., 2010*) та FREEDOMS (публікація *Kappos L. et al., 2010*), які представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Серйозні побічні реакції, які виникали у >0,5 % пацієнтів при застосуванні кладрибіну та фінголімоду (число пацієнтів із побічними реакціями у будь-якій категорії під час лікування та без лікування)

Побічні реакції, що представляють цікавість	Кількість пацієнтів, n (%)	
	Кладрибін 3,5 мг/кг (N = 430)	Фінголімод 0,5 мг/кг (N = 425)
Будь-які серйозні ПР	36 (8,4)	43 (10,1)
Будь-які ПР, що призвели до смерті	2 (0,5)	0
Пневмонія	3 (0,7)	0
Пієлонефрит	2 (0,5)	0
Перелом щиколотки	2 (0,5)	0
Лейоміома матки	3 (0,7)	0
Лімфоцитопенія	107 (24,9)	0
Брадикардія	0	4 (0,94)
Базально-клітинний рак	0	4 (0,9)
Біль у спині	0	2 (0,5)
Біль у грудях	0	4 (0,9)
Інфекції сечовивідних шляхів	0	2 (0,5)
Рецидив РС	0	4 (0,9)

Узагальнення аналізу відібраних публікацій щодо безпеки застосування кладрибіну та фінголімоду наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати опису та узагальнення аналізу відібраних публікацій щодо безпеки застосування кладрибіну та фінголімоду

Опис	Дослідження			
	Кладрибін 3,5 мг n (%) (N = 430)	Фінголімод 0,5 мг n (%) (N = 425)	Відносний ризик RR, (95 % CI)	Відмінність ризиків (Risk difference, RD), (95 % CI)*
Загальна кількість ПР	347 (80,7)	401 (94,4)	0,855 (0,812–0,901)	
Загальна кількість серйозних ПР	36 (8,4)	43 (10,1)	0,827 (0,543–1,262)	
Загальна кількість смертей	2 (0,5)	0	NA	
Загальна кількість ПР, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	15 (3,5)	37 (7,5)	0,401 (0,223–0,719)	
*Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	5 (1,2)	13 (3)	0,38 (0,137–1,057)	

* Уповноважений орган зазначає, що результат у висновку не представлено оскільки RD розраховано заявником не коректно.

У досьє також зазначено, що результати мережевого мета-аналізу, представленого у публікації *Siddiqui et al., 2018*, щодо оцінки безпеки вказують на відсутність статистично значущої різниці в загальному ризику розвитку ПР для кладрибіну порівняно з плацебо та більшістю альтернативних ПМПЗ. У досьє зазначено, що результати систематичного літературного огляду та мережевого мета-аналізу вказують на те, що кладрибін для перорального застосування є відносно ефективною та безпечною альтернативою іншим ПМПЗ як у популяціях з активним РРРС, так і НРА + DAT. Аналіз активного РРРС показує, що кладрибін є одним з найефективніших пероральних ПМПЗ і

має загальний профіль ризику побічних реакцій, який суттєво не відрізняється від альтернативних ПМПЗ.

Також у матеріалах досьє було надано Періодичний звіт з оцінки користі-ризиків кладрибіну (PBRER) за період 08.07.2021 по 31.08.2022 рр., за даними якого загальний баланс користі та ризику для кладрибіну залишається позитивним за затвердженням показанням. Інформація PBRER є конфіденційною.

За результатами верифікації пошукових стратегій заявника щодо прямих порівняльних клінічних досліджень застосування кладрибіну з плацебо та фінголімоду з плацебо для лікування РППС у дорослих пацієнтів, уповноваженим органом окрім публікацій Giovannoni G. et al., 2010 (CLARITY) та Karpos L. et al., 2010 (FREEDOMS) були також знайдені Calabresi P et al., 2014 (дослідження FREEDOMS II) та Saida et al., 2012, що містять результати щодо клінічної ефективності та безпеки фінголімоду порівняно з плацебо. Дані публікації були знайдені заявником за результатами пошукової стратегії досліджень щодо порівняльної безпеки фінголімоду та плацебо, однак були виключені на подальших етапах вичитки з наступних причин: Saida et al., 2012 – у зв'язку з аналізом підгрупи пацієнтів в Японії; Calabresi P et al., 2014 – через меншу кількість пацієнтів у групі фінголімоду порівняно із дослідженням FREEDOMS.

Уповноваженим органом було проаналізовано публікацію Giovannoni G. et al., 2010, в якій представлено результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження фази III CLARITY щодо застосування перорального кладрибіну для лікування РППС та публікацію Karpos L. et al., 2010, в якій представлено результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження фази III FREEDOMS щодо застосування фінголімоду у пацієнтів із розсіяним склерозом з рецидивуючим перебігом. Дані щодо кількості пацієнтів з високоактивним РППС у публікаціях не наведено. Аналіз безпеки було проведено для ІТТ-популяції.

Слід зазначити, що у дослідженні CLARITY поява новоутворень (доброякісних, злроякісних або неуточнених) була зареєстрована як серйозна побічна подія у 6 (1,4%) пацієнтів у групі кладрибіну 3,5 мг, про що і зазначає заявник при описі даного дослідження. До вищевказаних новоутворень належать: лейоміома матки - 3 (0,7%), - меланома 1 (0,2%), рак яєчників - 1 (0,2%), метастатична карцинома підшлункової залози -1 (0,2%). У групі плацебо не було випадків новоутворень.

У дослідженні FREEDOMS злроякісні новоутворення були зареєстровані у 4 пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду та 10 пацієнтів, які отримували плацебо. У групі 0,5 мг фінголімоду було 4 випадки базальноклітинного раку, про що і зазначає заявник. У групі плацебо були зареєстровані: базальноклітинний рак - 3 (0,7%), рак молочної залози - 3 (0,7%), меланома - 1 (0,2%), рак шийки матки 0 стадії - 1 (0,2%), рак ендометрію - 1 (0,2%), рак передміхурової залози - 1 (0,2%).

Уповноважений орган зазначає, що при узагальненні результатів щодо безпеки застосування кладрибіну та фінголімоду, а саме щодо новоутворень,

заявником було враховано лише випадки лейоміоми матки для групи кладрибіну, що виникли у 3 (0,7%) пацієнтів та випадки базально-клітинного раку у групі фінголімоду, що виникли у 4 пацієнтів та не було враховано інших злоякісних новоутворень, що виникли при застосуванні кладрибіну та відповідно не було враховано у фармакоеконічному аналізі.

Уповноваженим органом була оцінена методологічна якість публікацій *Giovannoni G. et al., 2010* та *Karpos L. et al., 2010* як висока за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів²⁶.

Отже, за результатами порівняльної оцінки профілю безпеки кладрибіну та фінголімоду у пацієнтів з РППС, проведеної заявником, було встановлено статистично значущу різницю за показниками загальна кількість ПР (RR 0,855; 95 % CI 0,812–0,901) та загальна кількість ПР, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування (RR 0,401; 95 % CI 0,223–0,719). Не було статистично значущої різниці щодо загальної кількості серйозних ПР (RR 0,827; 95 % CI 0,543–1,262), загальної кількості пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР (RR 0,38; 95 % CI 0,137–1,057) між кладрибіном та фінголімодом. Показники RR заявником розраховані коректно.

Однак, варто зауважити, що за результатами аналізу уповноваженим органом систематичного огляду та мета-аналізу *Siddiqui et al., 2018* було встановлено, що в мережевий мета-аналіз безпеки було включено 25 досліджень. Джерелом даних щодо частоти ПР при застосуванні кладрибіну було дослідження *CLARITY*, а щодо фінголімоду – *FREEDOMS*, *FREEDOMS II* та дослідження, що описане у публікації *Saida et al., 2012*. Різниця в загальному ризику виникнення ПР у ІТТ-популяції для кладрибіну порівняно з фінголімодом не спостерігалася (OR 1,31; 95% CI 0,52-3,06). Таким чином, даний результат не є послідовним з результатом розрахунків заявника за даними двох досліджень (*CLARITY* та *FREEDOMS*) щодо загальної кількості ПР реакцій (RR 0,855; 95 % CI 0,812–0,901), який свідчить про нижчу частоту виникнення ПР при застосуванні кладрибіну.

Уповноважений орган додатково зауважує, що Європейською медичною агенцією (EMA) у 2022 році було опубліковано звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я з інформацією для медичних працівників, які призначають лікарські засоби, що містять кладрибін²⁷ в якому зазначається про ураження печінки, включаючи серйозні випадки, у пацієнтів, які застосовували лікарські засоби, що містять кладрибін. У зв'язку з цим необхідним є збір детального анамнезу пацієнта, проведення функціональних тестів печінки перед початком лікування на першому та другому році та проведення печінкових проб під час лікування. У разі виникнення будь-яких уражень печінки, лікування лікарськими засобами, що містять кладрибін слід відтермінувати або припинити.

²⁶<https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-oczinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-oczinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

²⁷<https://www.dec.gov.ua/materials/likarski-zasoby-shho-mistyat-kladrybin-cladribine-ryzyk-serjoznogo-urazhennya-pechinky-ta-novi-rekomendacziyi-shhodo-monitoringu-funkcziyi-pechinky/?role=applicant>

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України лікарський засіб кладрибін не включено до **п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів** (затверджений наказом МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)²⁸ за показанням РС.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁹ відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо лікування розсіяного склерозу.

У досьє представлено **Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами, 2021**³⁰ за редакцією професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О., професора Волошиної Н. П., професора Міщенко В. М., професора Дубенка А. Є.

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

У пацієнтів з високоактивним РРРС, які мають незмінну або збільшену частоту рецидивів або поточні тяжкі рецидиви порівняно з попереднім роком, незважаючи на лікування препаратами першої лінії (інтерфероном бета 1а або 1б, глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, диметилфумаратом) рекомендовано лікування препаратами другої лінії (фінголімодом, окрелізумабом, алемтузумабом, кладрибіном) для зменшення частоти атак та уповільнення прогресування інвалідизації (рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів - 1).

Лікування лікарськими засобами другої лінії має бути розпочато та проводитися під наглядом лікаря-невролога. Вибір лікарських засобів другої лінії має ґрунтуватися на ретельній стратифікації ризику: сироваткові антитіла до вірусу Джона Каннінгема (JCV), попереднє використання імуносупресантів, захворювання серця, печінки, нирок, цукровий діабет, захворювання сітківки, аутоімунні захворювання, що були раніше, і захворювання щитовидної залози. Необхідно обговорити ризики та користь лікування фінголімодом, окрелізумабом, алемтузумабом, кладрибіном з пацієнтом та його рідними/опікуном до початку терапії.

У досьє представлено міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Bigaut K., Mikaël Cohen, Durand-Dubief F., Maillar E. et al. How to switch disease modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP), (2021) (Як змінити хворобо-

²⁸ https://moz.gov.ua/uploads/9/47271-dn_1102_16062023_dod.pdf

²⁹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

³⁰ Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами /за ред. проф. Волошина П. В., проф. Лінського І. В., проф. Марути Н. О., проф. Волошиної Н. П., проф. Міщенко В. М., проф. Дубенка А. Є. - Харків : Видавець Строков Д. В., 2021. - 376 с.

модифікуючу терапію при розсіяному склерозі: Рекомендації Французького товариства розсіяного склерозу)³¹.

Лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання, були класифіковані як препарати терапії першої або другої лінії відповідно до зареєстрованих на ринку Франції.

Терапією першої лінії були ІФН- β -1a, глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат. Терапією другої лінії були фінголімод, наталізумаб, окрелізумаб. У якості індукційної терапії розглядали алемтузумаб, кладрибін і мітоксантрон.

2. Керівництво Європейського комітету з лікування та дослідження розсіяного склерозу/Європейської академії неврології (ECTRIMS/EAN) щодо фармакологічного лікування хворих на розсіяний склероз, 2018 (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis)³².

Для активного РРРС вибір між широким спектром доступних лікарських засобів (ІФН β -1b, ІФН β -1a -sc, im-, пегІФН β -1a, ГА, терифлуномід, диметилфумарат, кладрибін, фінголімод, даклізумаб, наталізумаб, окрелізумаб і алемтузумаб) від помірно ефективних до вискоефективних залежатиме від наступних факторів (обговорюючи з пацієнтом):

- особливості пацієнта та супутні захворювання;
- важкість/активність захворювання;
- профіль безпеки лікарського засобу;
- доступність препарату (консенсусна заява).

3. Консенсусна група з терапії розсіяного склерозу (MSTCG): формулювання позиції щодо терапії, що модифікує перебіг розсіяного склерозу (технічний документ), 2021 (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper))³³.

Наразі у виборі оптимальної терапії для (високо) активного РС домінують два підходи/напрямки до лікування. Обидві стратегії базуються на оцінці індивідуального ризику подальшого прогресування РС для кожного пацієнта і на розгляді співвідношення ризику та ефективності конкретного ПМПЗ.

1. Відповідно до ескалаційного підходу, для початкового лікування вибирають менш ефективні терапії з відомим і відносно безпечним профілем ризику. Якщо, незважаючи на досить тривале та регулярне лікування, активність захворювання зберігається (рецидивує), лікування переходить на більш потужний варіант терапії.

2. Крім того, можна розпочати лікування з вискоефективних ПМПЗ вже на час діагностики, наприклад, з алемтузумабу, кладрибіну, наталізумабу,

³¹Bigaut K., Cohen M., Durand-Dubief F., Maillar E. et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). Mult Scler Relat Disord. 2021 Aug;53:103076. doi: 10.1016/j.msard.2021.103076. Epub 2021 Jun 10.

³²Montalban X. et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20.

³³Wiendl H., Gold R., Berger T., Derfuss et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Ther Adv Neurol Disord 2021, Vol. 14: 1–39

окрелізумабу, офатумумабу чи модуляторів S1P (фінголімод, озанімод, понесімод).

Під час альтернативного пошуку уповноваженим органом було знайдено:

Настанови на засадах доказової медицини, створені DUODECIM Medical Publications, Ltd: Настанова 00801 Розсіяний склероз, 2016³⁴.

Рекомендації щодо лікування полягають у наступному:

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

Агресивне лікування бактеріальних інфекцій відіграє надзвичайно важливу роль. Найпоширеніші стани, на які потрібно звернути увагу, це інфекції сечовивідних шляхів, верхньощелепних синусів та зубних коренів. За відсутності лікування вони можуть викликати рецидив захворювання.

Варто уникати куріння, оскільки воно підвищує ризик як дебюту захворювання, так і швидкого прогресування РС.

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

Імуномодуюча терапія першої лінії - інтерферон бета, глатирамеру ацетат, терифлуномід та диметилфумарат.

Якщо рецидив розвивається під час лікування інтерфероном бета та/або глатирамеру ацетатом, можна також використовувати внутрішньовенно наталізумаб або алемтузумаб чи фінголімод в капсулах перорально. При особливо швидкому прогресуванні захворювання наталізумаб чи алемтузумаб можна застосовувати як препарати першої лінії.

В особливих випадках можна проводити цитотоксичну хіміотерапію мітоксантроном, азатіоприном.

Лікарський засіб кладрибін до Настанови 00801. Розсіяний склероз не включено.

Резюме рекомендацій щодо практичних настанов: Терапія, що модифікує перебіг захворювання, у дорослих із розсіяним склерозом. Звіт про розробку, розповсюдження та впровадження настанови Підкомітетом Американської академії неврології, 2018 (Practice guideline recommendations: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology)³⁵.

Рекомендації щодо початку лікування полягають у наступному.

Заява 14. Клініцисти повинні призначати алемтузумаб, фінголімод або наталізумаб пацієнтам з РС із високоактивним РС (рівень B).

Обґрунтування: РС є гетерогенним захворюванням, яке характеризується дуже різними ступенями активності захворювання у фазі рецидиву та різною швидкістю погіршення протягом прогресуючих фаз. Визначення високоактивного РС різняться і можуть включати показники рецидивної

³⁴ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3582>

³⁵ <https://n.neurology.org/content/neurology/90/17/777.full.pdf>

активності та МРТ-маркери активності захворювання, такі як кількість уражень, посилені гадолінієм. Аналіз підгруп із базових досліджень III фази алетузумабу, фінголімоду та наталізумабу продемонстрував зниження частоти рецидивів та показників МРТ у пацієнтів з РС із високоактивним захворюванням. Порівняно з терапією інтерфероном- β (IFN- β), лікування цими методами лікування призвело до більш сприятливих результатів у підгрупі пацієнтів з РС із високоактивним захворюванням. Однак ризики та переваги кожної стратегії лікування необхідно розглядати окремо для кожного пацієнта.

Заява 15. Клініцисти можуть направляти пацієнтів з РС, які є кандидатами на терапію, що модифікує перебіг захворювання, до програм підтримки (рівень C). Клініцисти можуть рекомендувати азатіоприн або кладрибін людям із рецидивуючими формами РС, які не мають доступу до затверджених видів терапії, що модифікує перебіг захворювання (рівень C).

Обґрунтування: терапія, що модифікує перебіг захворювання, має бути доступною для всіх людей з рецидивуючими формами РС. Через відмінності в наданні медичної допомоги в різних умовах можуть виникати ситуації, коли схвалені види терапії, що модифікує перебіг захворювання, недоступні для пацієнтів. У таких ситуаціях терапію, що модифікує перебіг захворювання, можна отримати за підтримки фармацевтичної промисловості або таких організацій, як Національна організація рідкісних захворювань, регіональні організації чи урядові організації. Якщо така підтримка недоступна, певні дешевші лікарські засоби можуть стати вибором для лікування. Азатіоприн має неоднозначні результати та докази, щодо яких низька достовірність для підтримки ефективності при рецидивуючих формах РС. Доведено ефективність кладрибіну як для перорального, так і для парентерального введення, але наразі доступні лише парентеральні форми.

Слід зазначити, що під час проведення експертизи з державної ОМТ лікарський засіб кладрибін було включено до розділу 5.2 “Лікарські засоби для лікування розсіяного склерозу” 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines)**³⁶, опублікованого на сайті 26 липня 2023 року, що свідчить про його доведену клінічну ефективність та безпеку.

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

Ефективність витрат кладрибіну в досьє була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-користь (cost-utility), у яких оцінювалися збережені роки життя (LYS) та додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування кладрибіну. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу витрати-ефективність був зумовлений визначеною різницею в кількості LYS у хворих на РРРС, яка досягається застосуванням кладрибіну чи фінголімоду, на етапі клінічного

³⁶ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

аналізу та побудованої моделі Маркова. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу витрати-користь обґрунтований визначеними показниками QALY за результатами змодельованого аналізу застосування кладрибіну та фінголімоду.

Звертаємо увагу, що відповідно до Настанови метод фармакоеконічного аналізу завжди обирається відповідно до виявленого та вимірюваного результату для здоров'я. Тобто, метод фармакоеконічного аналізу обирається на етапі планування фармакоеконічного дослідження та обґрунтовується результатами проведеного аналізу клінічної ефективності та безпеки, а не результатами змодельованого аналізу.

У досьє зазначено, що опубліковані дослідження щодо визначення ефективності витрат для лікування РС побудовані на основі показників відносної ефективності ПМПЗ і натурального перебігу РС (плацебо) за даними реєстру *British Columbia Multiple Sclerosis (BCMS)* (Pinheiro et al., 2020, Poveda et al., 2020, Hettle et al., 2018). Відповідно, надана заявником модель фармакоеконічного аналізу була побудована з використанням матриці натурального перебігу захворювання (плацебо) з поправкою на високу активність захворювання (Pinheiro et al., 2020) та подальшим розрахунком матриць для кладрибіну і фінголімоду на основі відносних показників CDP3M порівняно з плацебо. Також у моделі використано матрицю ARR при натуральному перебігу захворювання (плацебо) (Chirikov et al., 2019³⁷) з подальшим розрахунком матриць для кладрибіну і фінголімоду на основі відносних показників ARR порівняно з плацебо.

Джерелом показників відносної ефективності кладрибіну і фінголімоду порівняно з плацебо є публікація результатів фармакоеконічного дослідження Pinheiro et al., 2020, автори якої посилаються на неопублікований технічний звіт мережевого мета-аналізу (для показника CDP3M HR порівняно з плацебо для кладрибіну становить 0,281 (95% CrI: 0,148 – 0,532), для фінголімоду – 0,62 (95% CrI: 0,416 – 1,018); для показника ARR RR порівняно з плацебо для кладрибіну становить 0,356 (95% CrI: 0,242 – 0,506), для фінголімоду – 0,375 (95% CrI: 0,269 – 0,507)). Ці ж показники відносної ефективності кладрибіну і фінголімоду порівняно з плацебо наведені у публікації результатів фармакоеконічного дослідження Poveda et al., 2020.

Отже, вибір методів фармакоеконічного аналізу витрати-ефективність та витрати-користь є прийнятним, оскільки використання підходу побудови моделі фармакоеконічного аналізу з використанням матриці натурального перебігу захворювання (плацебо) та відносних показників ефективності досліджуваних медичних технологій порівняно з плацебо відповідає міжнародним підходам до визначення ефективності витрат при лікуванні РРРС.

Проте варто враховувати, що результати аналізу клінічної ефективності, що представлені у досьє та пп. 2 п. 3 висновку, свідчать про

³⁷ Chirikov V, Ma I, Joshi N, Patel D, Smith A, Giambrone C, Cornelio N, Hashemi L. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States. *Value Health*. 2019 Feb;22(2):168-176. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.011. Epub 2018 Dec 6. Erratum in: *Value Health*. 2019 Jun;22(6):750. PMID: 30711061.

співставну ефективність кладрибіну та фінголімоду для субгрупи HDA відповідно до даних мета-регресії (Berardi et al., 2019: кладрибін мав переваги, проте без статистично значущої різниці, за оцінкою CDP3M (HR: 0,77, 95% CrI 0,40 – 1,44), CDP6M (HR: 0,72, 95% CrI 0,46 – 1,12) та ARR (RR: 0,89, 95% CrI 0,69 – 1,14). Отже, наразі є недостатньо доказів, що кладрибін суттєво відрізняється за ефективністю, ніж фінголімод, що створює певну невизначеність даних щодо порівняльної клінічної ефективності. Проте, як було вже зазначено у висновку, спостерігається різниця в результатах відносної ефективності кладрибіну і фінголімоду порівняно з плацебо (переважно щодо клінічної точки CDP3M), наведених в публікаціях фармакоеконімічних досліджень Pinheiro et al., 2020 та Poveda et al., 2020 та результатах, отриманих з використанням мета-регресійного підходу для субпопуляції HDA.

Фармакоеконімічні розрахунки методом витрати-ефективність та витрати-користь базуються на моделі Маркова з річними циклами та часовим горизонтом у 20 років. Структура фармакоеконімічної моделі передбачає одинадцять станів: стани 0-9 відповідно до Розширеної шкали оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS), смерть (EDSS 10). Пацієнти у моделі могли залишитись в тому ж стані інвалідизації за EDSS, прогресувати до вищого (гіршого) стану інвалідизації (вище за EDSS), регресувати до нижчого (кращого) стану інвалідизації (нижче за EDSS), або перейти в стан смерті. Середній вік пацієнта в моделі становить 32 роки, що відповідає результатам аналізу заявника вікових характеристик хворих на РРРС в Україні.

У моделі Маркова показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У базовий аналіз моделі включено тільки прямі витрати, додатково заявником було проведено аналіз із урахуванням також непрямих витрат, оскільки середній вік пацієнта у моделі становить 32 роки. У моделі було застосовано корекцію напівциклу у першому циклі, за виключенням витрат на кладрибін, враховуючи, що терапія кладрибіном проводиться як фіксований курс лікування.

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

Таблиця 3. Результати фармакоеконімічного аналізу кладрибіну із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: кладрибін. Компаратор: фінголімод. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст	Цільова популяція: дорослі пацієнти із високоактивним РРРС.

	дослідження	<p>Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 20 років, враховуючи, що середній початковий вік пацієнтів у моделі становить 32 роки (на основі аналізу заявника вікових характеристик хворих на РППС в Україні), а середня маса тіла – 67,5 кг (внутрішні дані заявника).</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: для кладрибіну порівняно з плацебо та фінголімоду порівняно з плацебо – публікації результатів фармакоекономічних досліджень <i>Poveda et al., 2020</i> та <i>Pinheiro et al., 2020</i>, які посилаються на неопублікований технічний звіт мережевого мета-аналізу.</p> <p>Дані щодо безпеки: для кладрибіну – <i>Giovannoni et al., 2010</i>³⁸ (плацебо-контрольоване РКД (CLARITY)), для фінголімоду – <i>Kappos et al., 2010</i>³⁹ (плацебо-контрольоване РКД (FREEDOMS)).</p> <p>Дані щодо корисності: публікація результатів фармакоекономічного дослідження <i>Poveda et al., 2020</i> (для станів EDSS 0-5 першоджерелом є дослідження CLARITY, оскільки у дослідженні CLARITY не були виміряні показники для інших станів EDSS, то для станів EDSS 6-8 було використано дані з <i>Hawton et al., 2016</i>⁴⁰, для стану EDSS 9 – <i>Orme et al., 2007</i>⁴¹).</p> <p>Дані щодо зменшення корисності: через рецидив – <i>Pinheiro et al., 2020</i>; через виникнення ПР – <i>Poveda et al., 2020</i>.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 20-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 13,80 LYS для фінголімоду, 14,02 LYS для кладрибіну, ● 6,43 QALY для фінголімоду, 8,67 QALY для кладрибіну. <p>Кладрибін забезпечує для дорослих пацієнтів із високоактивним РППС з дисконтуванням додаткові 0,23 LYS та 2,23 QALY порівняно з фінголімодом.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ЛЗ (кладрибін, фінголімод); ● діагностичні процедури, необхідні для встановлення діагнозу, призначення і моніторингу терапії; ● лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення; ● вартість лікування рецидиву РППС (розраховано на основі тарифу пакету медичних послуг “Стаціонарна допомога дорослим

³⁸ Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089960.

³⁹ Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):387-401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089952.

⁴⁰ Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health.* 2016 Jun;19(4):460-8. doi: 10.1016/j.jval.2016.01.002. Epub 2016 Mar 10. PMID: 27325338.

⁴¹ 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.

		<p>та дітям без проведення хірургічних операцій” програми медичних гарантій обслуговування населення з припущенням, що тривалість стаціонарного лікування становить 10 діб);</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ЛЗ, діагностичні процедури, лабораторні дослідження і медичні послуги при прогресуванні захворювання до вторинно прогресуючого розсіяного склерозу (ВППС). <p>Враховуючи те, що за розрахунками заявника середній вік хворих на РРРС становить 32 роки, у додатково проведеному аналізі були також включені непрямі витрати (оплата листків непрацездатності, втрата потенційного ВВП через тимчасову втрату працездатності при загостренні хвороби та передчасну смерть працездатних пацієнтів, а також пенсія по інвалідності).</p> <p>Витрати на кладрибін розраховано заявником на основі оптово-відпускної ціни за упаковку, що містить одну таблетку кладрибіну 10 мг (98 475,58 грн відповідно до наказу МОЗ від 24.02.2023 № 386), з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%). Відповідно, вартість упаковки, що містить одну таблетку кладрибіну 10 мг, становить 108 323,14 грн. Витрати на рік застосування кладрибіну (12 упаковок з урахуванням, що маса тіла пацієнта становить 67,5 кг) становлять 1 299 877,66 грн, витрати на курс лікування (2 роки) – 2 599 755,31 грн.</p> <p>Витрати на фінголімод розраховано заявником на основі ціни з електронної системи публічних закупівель Prozorro (закупівля ДП “Медичні закупівлі України” у 2021 році (аналіз був проведений за повний календарний рік, що передує року підготовки досьє)), що становить 30,11 грн за капсулу фінголімоду 0,5 мг⁴². З урахуванням, що одна упаковка містить 28 капсул та з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%) вартість упаковки фінголімоду становить 927,39 грн. Відповідно, витрати на рік застосування фінголімоду (13 упаковок) становлять 12 056,04 грн.</p> <p>Сукупні витрати за результатами моделювання:</p> <table border="1" data-bbox="571 1429 1477 1668"> <thead> <tr> <th></th> <th>Кладрибін</th> <th>Фінголімод</th> <th>Різниця</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Базовий аналіз (тільки прямі витрати)</td> <td>2 291 751,97</td> <td>287 827,59</td> <td>2 003 924,38</td> </tr> <tr> <td>Додатковий аналіз (із включенням непрямих витрат)</td> <td>2 531 542,29</td> <td>568 785,25</td> <td>1 962 757,04</td> </tr> </tbody> </table>		Кладрибін	Фінголімод	Різниця	Базовий аналіз (тільки прямі витрати)	2 291 751,97	287 827,59	2 003 924,38	Додатковий аналіз (із включенням непрямих витрат)	2 531 542,29	568 785,25	1 962 757,04
	Кладрибін	Фінголімод	Різниця											
Базовий аналіз (тільки прямі витрати)	2 291 751,97	287 827,59	2 003 924,38											
Додатковий аналіз (із включенням непрямих витрат)	2 531 542,29	568 785,25	1 962 757,04											
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <table border="1" data-bbox="571 1731 1477 1939"> <thead> <tr> <th></th> <th>грн/LYS</th> <th>грн/QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Базовий аналіз (тільки прямі витрати)</td> <td>8 854 337,01</td> <td>897 682,05</td> </tr> <tr> <td>Додатковий аналіз (із включенням непрямих витрат)</td> <td>8 672 439,18</td> <td>879 240,64</td> </tr> </tbody> </table>		грн/LYS	грн/QALY	Базовий аналіз (тільки прямі витрати)	8 854 337,01	897 682,05	Додатковий аналіз (із включенням непрямих витрат)	8 672 439,18	879 240,64			
	грн/LYS	грн/QALY												
Базовий аналіз (тільки прямі витрати)	8 854 337,01	897 682,05												
Додатковий аналіз (із включенням непрямих витрат)	8 672 439,18	879 240,64												

⁴² 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 30.08.2021 №09/172-08/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-06-14-014325-b>

		<p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником було проведено сценарний та однофакторний аналіз чутливості.</p> <p>У сценарному аналізі чутливості було досліджено результат моделювання з припущенням, що ціна кладрибіну та фінголімоду зменшиться на 5%, діапазон маси тіла пацієнта становитиме 70-79 кг, показники корисності зменшаться на 10%, тривалість стаціонарного лікування при рецидиві становитиме 21 день, показники CDP3M та ARR відповідатимуть верхнім межах довірчих інтервалів. Відповідно, за такого сценарію інкрементальний показник ефективності витрат ICER становить 7 865 442,72 грн/LYS та 943 000,75 грн/QALY.</p> <p>За результатами проведеного однофакторного аналізу чутливості (тривалість стаціонарного лікування при рецидиві – 7/21 днів, зміна показників CDP3M та ARR – в межах довірчих інтервалів, неврахування показників щодо припинення лікування, зміна частки чоловіків – 51,1%/26,7%, зміна часового горизонту моделі на +/-25% та зміна інших показників на +/-20%) було встановлено, що найбільший вплив на результат має часовий горизонт аналізу, маса тіла пацієнта, показники корисності, показники CDP3M та ціна кладрибіну. При цьому ICER за результатами аналізу витрати-користь коливається від 1 337 481,20 грн (при часовому горизонті тривалістю 15 років) до 691 042,83 грн (при часовому горизонті тривалістю 25 років).</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Первинний розподіл пацієнтів за станами EDSS в матриці був запозичений з дослідження <i>Pinheiro et al., 2020</i>. 2. Ймовірність переходу до вищого або нижчого стану інвалідизації залежить від поточного стану здоров'я пацієнта за EDSS. Крім того, у кожному стані за EDSS у пацієнта міг статися рецидив (частота якого також залежить від стану за EDSS), що призводить до госпіталізації. 3. Відповідно до моделі пацієнти не прогресують до стану 10 за EDSS (смерть) – ймовірність померти у моделі залежить від поточного стану EDSS і була змодельована з використанням коефіцієнтів смертності (множників) для кожного зі станів EDSS, помножених на коефіцієнти смертності за віком і статтю в Україні. 4. У моделі враховано, що пацієнти зазнають впливу лікування, припинення лікування, ризику прогресування та смерті лише раз протягом циклу моделі. При побудові моделі було зроблено припущення, що вибуття пацієнтів відбувається на початку року та що пацієнт міг одночасно отримувати лише один ПМПЗ або підтримуючу терапію. 5. Як для кладрибіну, так і фінголімоду ефективність лікування за показниками CDP3M та ARR вважалася незмінною впродовж 1-2 років часового горизонту (повний 100% ефект лікування). Для років 3-5 було зроблено припущення, що ефективність лікування становить 75%, а починаючи з 6-го року – 50% (<i>Hettle et al., 2018</i>). 6. Відповідно до даних <i>Siddiqui et al., 2018</i> було зроблено припущення, що ймовірність припинення лікування для кладрибіну становить 4,9% протягом першого року лікування, для

		фінголімоду – 10,3% щорічно (Poveda et al., 2020 та Pinheiro et al., 2020). Після припинення лікування кладрибіном і фінголімодом пацієнти отримують лише підтримуючу терапію і не отримують інших ПМПЗ, відповідно, припинення застосування ПМПЗ призводить до такої ж ефективності лікування, як і перехід на кращу підтримуючу терапію.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування кладрибіну забезпечує додаткові 0,23 LYS та 2,23 QALY. Додаткові витрати при застосуванні кладрибіну становлять 2 003 924,38 грн протягом 20-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні кладрибіну для лікування дорослих пацієнтів з високоактивним РРРС становить 8 854 337,01 грн на один додатково набутий LYS та 897 682,05 грн на один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴³.

Також заявником було надано результати додаткового аналізу, що мав на меті відобразити ефективність витрат застосування кладрибіну з урахуванням непрямих витрат. Відповідно до результатів додаткового аналізу додаткові витрати при застосуванні кладрибіну становлять 1 962 757,04 грн протягом 20-річного часового горизонту, а значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні кладрибіну для лікування дорослих пацієнтів з високоактивним РРРС становить 8 672 439,18 грн на один додатково набутий LYS та 879 240,64 грн на один додатково набутий QALY.

Додатково звертаємо увагу, що зареєстрована в Україні оптові-відпускна ціна упаковки, що містить одну таблетку кладрибіну 10 мг та на основі якої було розраховано заявлену цінову пропозицію, є на 14,87%-96,58% вищою за ціни у референтних країнах (у Республіці Польща, Словацькій Республіці, Чеській Республіці, Латвійській Республіці, Угорщині) відповідно до даних останніх доступних реєстрів та курсу НБУ станом на 01.08.2023.

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

1. У зв'язку з відсутністю відповідних даних для умов України, показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними публікації результатів фармакоеконімічного дослідження Poveda et al., 2020 (для станів EDSS 0-5 першоджерелом є дослідження CLARITY, оскільки у дослідженні CLARITY не були виміряні показники для інших станів EDSS, то для станів

⁴³ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

EDSS 6-8 було використано дані з *Hawton et al., 2016*, для стану EDSS 9 – *Orme et al., 2007*).

2. У досьє зазначено, що наступним етапом захворювання після РРРС є ВПРС, який характерний для пацієнтів з EDSS 6 та більше (клінічні рекомендації *Волошин та ін., 2021⁴⁴*). У зазначеному джерелі даних дійсно наявна вказана інформація, проте проведений додатковий аналіз міжнародних джерел свідчить про те, що пацієнти можуть отримувати лікування та не переходять до ВПРС до досягнення EDSS 7 (зокрема, публікації *Poveda et al., 2020*, *Pinheiro et al., 2020*). Більше того, відповідно до даних щодо первинного розподілу пацієнтів за станами EDSS, включених у модель фармакоекономічного аналізу, що були запозичені з публікації *Pinheiro et al., 2020*, 5,9% пацієнтів перебували у стані EDSS 6, що свідчить про те, що пацієнти могли отримувати лікування. Проте заявником було зроблено припущення, що практика лікування РРРС у західних країнах не відповідає локальним умовам, тому у моделі фармакоекономічного аналізу було враховано, що у станах 6-9 за EDSS пацієнти вибувають з лікування у зв'язку з прогресуванням та розвитком ВПРС. Варто зауважити, що з урахуванням припущення, що у стані 6 за EDSS пацієнт може отримувати ПМПЗ, ICER буде вищим.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) значний вплив мають дані порівняльної клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду.

По-перше, пряме порівняння кладрибіну з фінголімодом відсутнє. У мета-аналізі показники порівняльної клінічної ефективності кладрибіну проти фінголімоду для пацієнтів з високоактивним РРРС відсутні. У мета-регресійному аналізі наявні дані за показниками CDP3M, CDP6M та ARR, які свідчать про те, що порівняно з фінголімодом кладрибін має переваги, проте результати є статистично незначущими. Враховуючи вищезазначене, а також обмеження мета-регресійного аналізу, варто зауважити, що доказів щодо того, що кладрибін суттєво відрізняється за ефективністю ніж фінголімод недостатньо. Відповідно, це створює певну невизначеність щодо даних порівняльної клінічної ефективності кладрибіну проти фінголімоду, зокрема, може свідчити про співставну клінічну ефективність кладрибіну та фінголімоду.

По-друге, модель фармакоекономічного аналізу було побудовано на основі показників CDP3M та ARR кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо, періоджерелом яких є неопублікований технічний звіт мережевого мета-аналізу. Однак варто зауважити, що за результатами орієнтовної візуальної точкової оцінки показників клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо уповноваженим органом було встановлено, що результати з неопублікованого технічного звіту та мета-регресії за показниками ARR є

⁴⁴ Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами /за ред. проф. Волошина П. В., проф. Лінського І. В., проф. Марути Н. О., проф. Волошиної Н. П., проф. Міщенко В. М., проф. Дубенка А. Є. - Харків : Видавець Строков Д. В., 2021. - 376 с.

практично подібними, в той час як за показником CDP3M перевага кладрибіну порівняно з плацебо є значно меншою (хоч і зберігається). Використання у моделі фармакоекономічного аналізу заявника показників, визначених на основі орієнтовної візуальної точкової оцінки результатів мета-регресії, призведе до підвищення значення ICER.

Отже, невизначеність щодо даних порівняльної клінічної ефективності як кладрибіну проти фінголімоду, так і кладрибіну та фінголімоду проти плацебо створює невизначеність щодо результатів фармакоекономічного аналізу.

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

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

Для розрахунку кількості дорослих пацієнтів з високоактивним РРРС заявником було враховано кількість пацієнтів з РС^{45,46,47}, частку пацієнтів старше 18 років (99%)⁴⁸, частку пацієнтів з РРРС (60,5%)⁴⁹ та частку пацієнтів з високоактивним РРРС (8,5%)^{50,51,52}.

Відповідно, кількість пацієнтів складатиме 1 047 осіб у 2023 році, 1 044 особи у 2024 році, 1 041 особа у 2025 році, 1 038 осіб у 2026 році, 1 036 осіб у 2027 році.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують фінголімод та “новий сценарій”, за якого пацієнти поступово переходять на терапію кладрибіном (від 20% у 2023 році до 100% у 2027 році).

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з високоактивним РРРС наведено у таблиці 4.

⁴⁵ GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Mar;18(3):269-285. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30679040; PMCID: PMC6372756.

⁴⁶ Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами / за ред. професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О., професора Волошиної Н. П., професора Міщенко В. М., професора Дубенка А. Є. — Харків : Видавець Строков Д. В., 2021. — 376 с.

⁴⁷ <https://www.atlasofms.org/map/ukraine/epidemiology/number-of-people-with-ms>

⁴⁸ <https://www.healthdata.org/>

⁴⁹ Стоянов А. М. Порівняльна характеристика епідеміології та клініки розсіяного склерозу на Півдні та Півночі України на прикладі популяцій Миколаївської та Рівненської областей / А.М. Стоянов, А.В. Іванюк, А.Д. Грінчук, О.А. Борисенко, Т.І. Бочерова // УКР. МЕД. ЧАСОПИС. – 2020. – Т. 2 (135).

⁵⁰ Mankinen P, Lundström T, Soini E, Sumelahti ML, Ruutiainen J, Niskala U, Järvinen E. Cost Assessment Modelling of Treatments for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2020 Feb;37(2):800-818. doi: 10.1007/s12325-019-01186-z. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31873868; PMCID: PMC6999169.

⁵¹ Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, Schmedt N, Galetzka W, Berkemeier F, Tackenberg B, Stangel M. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One.* 2020 May 1;15(5):e0231846. doi: 10.1371/journal.pone.0231846. PMID: 32357176; PMCID: PMC7194363.

⁵² Dubey D, Cano CA, Stuve O. Intractable and highly active relapsing multiple sclerosis - role of alemtuzumab. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Sep 18;11:2405-14. doi: 10.2147/NDT.S90473. PMID: 26425095; PMCID: PMC4581781.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із високоактивним РРРС

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	1 047	1 044	1 041	1 038	1 036
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують фінголімод	1 047	1 044	1 041	1 038	1 036
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати кладрибін	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують фінголімод	838	626	416	208	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати кладрибін	209	418	625	830	1 036
Витрати на всю популяцію пацієнтів					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без кладрибіну, грн	14 707 445,72	20 450 329,12	20 723 628,43	20 714 263,94	20 709 219,95
• з них витрати на фінголімод, грн	5 962 422,65	11 473 092,29	10 931 023,11	10 385 166,15	9 868 916,73
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з кладрибіном, грн	246 310 062,36	486 532 614,65	482 074 432,27	475 240 797,53	471 782 177,50
• з них витрати на кладрибін, грн	232 596 113,48	456 929 217,14	454 703 417,01	450 330 888,62	449 297 060,42

• з них витрати на фінголімод, грн	4 772 216,03	6 879 459,55	4 368 209,04	2 081 035,22	0,00
Додатковий вплив на бюджет, грн	231 602 616,63	466 082 285,53	461 350 803,83	454 526 533,59	451 072 957,55

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію кладрибіном, який коливається від 231 602 616,63 грн до 466 082 285,53 грн. 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 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію кладрибіном вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,32-2,6 рази залежно від року прогнозування.

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

1. У зв'язку з відсутністю офіційних статистичних даних щодо кількості хворих на РС в Україні, регресійний аналіз було проведено на основі даних щодо кількості пацієнтів з РС тільки у 2016, 2017 та 2020 роках з різних джерел даних; частку пацієнтів з РППС було розраховано на основі даних з 11 районів Миколаївської області і 3 районів Рівненської області; інші показники – на основі даних з міжнародних джерел, що свідчить про невизначеність щодо потенційної кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування кладрибіну

2. В умовах відсутності статистичних даних щодо показника захворюваності на РС в Україні заявником було розраховано потенційну потребу в лікарському засобі для цільової популяції пацієнтів на основі тільки показника поширеності РС в Україні. Відповідно, такий підхід впливає на точність розрахунків у “діючому сценарії”, оскільки не враховує специфічні витрати для пацієнтів, які розпочинають лікування у роках 2-5 моделі.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що оскільки аналіз впливу на показники бюджету було проведено на основі змодельованих витрат, а результати фармакоеконічного аналізу мають обмеження щодо клінічних показників ефективності кладрибіну та фінголімоду, результати аналізу впливу на показники бюджету слід інтерпретувати з обережністю.

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

Для розрахунку потреби заявником було використано дані щодо частки пацієнтів, які мають РРРС (60,5%) та частки пацієнтів з високоактивною формою РРРС (8,5%), що було підтверджено клінічними фахівцями за запитом уповноваженого органу. При проведенні регресійного аналізу під час розрахунку потреби були використані дані щодо поширеності РС за 2016, 2017, 2020 роки з різних джерел. Враховуючи відсутність актуальних релевантних статистичних даних щодо захворюваності та поширеності РС, використані заявником дані для розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є прийнятними, однак, на думку уповноваженого органу, результати розрахунку потреби мають певний ступінь невизначеності.

У якості компаратора у досьє було обрано фінголімод. Вибір компаратора у досьє уповноважений орган вважає обґрунтованим для заявленої цільової популяції та локальних умов.

Клінічна ефективність кладрибіну порівняно з фінголімодом у досьє представлена за результатами систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018* для ІТТ-популяції та за даними мета-регресійного аналізу, представленого у публікації *Berardi et al., 2019*, що є доповненням до систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018* для пацієнтів з високоактивним РРРС, які є цільовою популяцією.

Результати щодо клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду представлені заявником порівняно з плацебо за даними фармакоеконімічних публікацій *Poveda et al., 2020* та *Pinheiro et al., 2020*, автори яких використовують дані технічного звіту мережевого мета-аналізу (не опублікований).

За результатами аналізу уповноваженого органу даних на основі мета-регресії (*Berardi et al., 2019*) встановлено співставну ефективність кладрибіну відносно фінголімоду для субгрупи НДА (кладрибін мав переваги, проте без статистично значущої різниці, за оцінкою CDP3М (HR: 0,77, 95% CrI 0,40-1,44), CDP6М (HR: 0,72, 95% CrI 0,46-1,12) та ARR (RR: 0,89, 95% CrI 0,69-1,14)). Однак у зв'язку з відсутністю прямого порівняння між лікарськими засобами та обмеженням мета-регресійного підходу недостатньо доказів, що кладрибін суттєво відрізняється за ефективністю, ніж фінголімод, що створює певну невизначеність даних щодо порівняльної клінічної ефективності.

Для представлення результатів з безпеки було взято за основу 2 рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження кладрибіну (*Giovannoni G. et al., 2010*) та фінголімоду FREEDOMS (*Kappos L. et al., 2010*) у пацієнтів з РРРС. Для аналізу були відібрані серйозні побічні реакції, які виникали з частотою >0,5 % при застосуванні кладрибіну порівняно з плацебо та фінголімоду порівняно з плацебо. Показники RR заявником розраховані коректно. За результатами порівняльної оцінки профілю безпеки кладрибіну та фінголімоду у пацієнтів з РРРС, проведеної заявником, було встановлено, що при застосуванні кладрибіну нижчий ризик виникнення побічних реакцій (RR 0,855; 95 % CI 0,812–0,901) та нижчий ризик виникнення побічних реакцій, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування (RR 0,401; 95 % CI 0,223–0,719) порівняно з фінголімодом, зі статистично значущою різницею.

Також при застосуванні кладрибіну спостерігається нижчий ризик виникнення серйозних побічних реакцій (RR 0,827; 95 % 0,543–1,262) та менша кількість пацієнтів відмовилась від участі в дослідженні через побічні реакції (RR 0,38 95 % CI 0,137–1,057), але без статистично значущої різниці. Однак при узагальненні результатів щодо безпеки застосування кладрибіну та фінголімоду, а саме щодо новоутворень, заявником було враховані не всі злоякісні новоутворення, що виникли при застосуванні кладрибіну.

При проведенні фармакоеконічного аналізу були використані дані з фармакоеконічних публікацій *Poveda et al., 2020* та *Pinheiro et al., 2020* щодо клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо за оцінкою ARR (RR для кладрибіну порівняно з плацебо - 0,356 (95 % CrI: 0,242–0,506) та RR для фінголімоду порівняно з плацебо - 0,375 (95 % CrI: 0,269–0,507) та CDP3M (HR для кладрибіну в порівнянні з плацебо - 0,281 (95 % CrI: 0,148–0,532); HR для фінголімоду в порівнянні з плацебо - 0,62 (95 % CrI: 0,416–1,018)). В свою чергу, при представленні цих результатів автори публікації *Pinheiro et al., 2020* зазначають, що хоча в оригінальній публікації *Siddiqui et al., 2018* представлені лише результати для ІТТ-популяції для підтвердженого прогресування інвалідності протягом 6 місяців (CDP6M), технічний звіт мережевого мета-аналізу (не опублікований) і використана модель надають дані саме для підгрупи НДА і для підтвердженого прогресування інвалідності протягом 3 місяців (CDP3M). Уповноважений орган підтверджує, що результати показників ефективності кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо для лікування пацієнтів з високоактивним РРРС, що були використані заявником для фармакоеконічного аналізу, відсутні у публікації *Siddiqui et al., 2018*, що є у відкритому доступі та була надана заявником.

У рамках проведення даної ОМТ уповноважений орган приймає такий підхід заявника щодо використання відносних показників ефективності досліджуваних медичних технологій порівняно з плацебо при проведенні фармакоеконічного аналізу, що відповідає міжнародним підходом визначення ефективності витрат при лікуванні РРРС. Однак результати щодо клінічної ефективності кладрибіну та фінголімоду порівняно з плацебо для пацієнтів з високоактивним РРРС, що були використані заявником як вхідні дані для фармакоеконічного аналізу з фармакоеконічних публікацій *Poveda et al., 2020* та *Pinheiro et al., 2020* відрізняються від результатів метарегресійного аналізу представленого у публікації *Berardi et al., 2019* (особливо за оцінкою кінцевої точки CDP3M) про що зазначено уповноваженим органом у п.п.2 п.3 висновку.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу кладрибін для лікування дорослих пацієнтів з високоактивним РРРС має додану користь, проте є більш витратним, порівняно з фінголімодом. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Проте варто зауважити, що невизначеність щодо даних порівняльної клінічної ефективності, про що зазначено вище, створює

невизначеність щодо результатів фармакоеконімічного аналізу. Відповідно, в умовах недостатньої кількості доказів, що кладрибін суттєво відрізняється за ефективністю, ніж фінголімод, та можливої співставної ефективності кладрибіну та фінголімоду, інкрементальний показник ефективності ICER слід інтерпретувати з обережністю.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи описані у підпункті 3 та 4 пункту 3 Висновку фактори, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що застосування кладрибіну пов'язане з вищими витратами, порівняно з фінголімодом, що є коректним – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію кладрибіном коливається від 231 602 616,63 грн до 466 082 285,53 грн. 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 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію кладрибіном вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,32-2,6 рази залежно від року прогнозування. Проте з урахуванням невизначеності щодо результатів фармакоеконімічного аналізу, що пов'язана з невизначеністю даних порівняльної клінічної ефективності, зокрема щодо змодельованих витрат, які лягли в основу аналізу впливу на показники бюджету заявника, результати аналізу впливу на показники бюджету слід інтерпретувати з обережністю.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу кладрибін за показанням лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень, щодо можливості включення до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з

охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз”.

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

Результати порівняльної клінічної ефективності кладрибіну з фінголімодом у досьє представлено за даними систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018* для ІТТ-популяції та систематичного огляду *Berardi et al., 2019* для пацієнтів з високоактивним рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом.

Результати систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018* для ІТТ-популяції свідчать про те, що кладрибін в порівнянні з фінголімодом мав еквівалентну ефективність за ARR та відсутністю рецидивів через 24 місяці та кращу ефективність (але не статистично значиму) щодо підтвердженого прогресування інвалідності протягом 3 та 6 місяців. Результати, отримані на основі мета-регресії (публікація *Berardi et al., 2019*) показали співставну ефективність кладрибіну відносно фінголімоду для субпопуляції НДА (кладрибін мав переваги, проте без статистично значущої різниці щодо підтвердженого прогресування інвалідності, що зберігається протягом 3 місяців через 24 місяці від початку лікування (HR: 0,77, 95% CrI 0,40-1,44), підтвердженого прогресування інвалідності, що зберігалось протягом 6 місяців через 24 місяці від початку лікування (HR: 0.72, 95% CrI 0,46-1,12) та річної частоти рецидивів (RR: 0,89, 95% CrI 0,69-1,14)). Ці результати є послідовними з результатами у пацієнтів з активним РРРС в попередньому мережевому мета-аналізі в ІТТ-популяції (*Siddiqui et al., 2018*). У зв'язку з відсутністю прямого порівняння між лікарськими засобами та обмеженням мета-регресійного підходу, застосовуваного у публікації *Berardi et al., 2019*, недостатньо доказів, що кладрибін суттєво відрізняється за ефективністю, ніж фінголімод, що створює певну невизначеність даних щодо порівняльної клінічної ефективності.

За результатами аналізу безпеки за даними 2 плацебо-контрольованих досліджень CLARITY та FREEDOMS встановлено, що при застосуванні кладрибіну нижчий ризик виникнення побічних реакцій (RR 0,855; 95 % CI 0,812–0,901) та нижчий ризик виникнення побічних реакцій, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування (RR 0,401; 95 % CI 0,223–0,719) порівняно з фінголімодом, зі статистично значущою різницею; також при застосуванні кладрибіну спостерігається нижчий ризик виникнення серйозних побічних реакцій (RR 0,827; 95 % 0,543–1,262) та менша кількість пацієнтів відмовилась від участі в дослідженні через побічні реакції (RR 0,38 95 % CI 0,137–1,057), але без статистично значущої різниці.

За результатами Періодичного звіту з оцінки користі-ризиків кладрибіну (PBRER) за період 08.07.2021 по 31.08.2022 рр. загальний баланс користі та ризику для кладрибіну залишається позитивним за затвердженим показанням. Європейська медична агенція у 2022 році опублікувала звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я з інформацією для медичних працівників,

які призначають лікарські засоби, що містять кладрибін у зв'язку з ураженням печінки, включаючи серйозні випадки. У зв'язку з цим необхідним є збір детального анамнезу пацієнта, проведення функціональних тестів печінки перед початком лікування на першому та другому році та проведення печінкових проб під час лікування. У разі виникнення будь-яких уражень печінки, лікування лікарськими засобами, що містять кладрибін слід відтермінувати або припинити.

При проведенні фармакоеконічного аналізу були використані дані щодо порівняльної клінічної ефективності кладрибіну з плацебо та фінголімоду з плацебо за даними фармакоеконічних публікацій *Poveda et al., 2020* та *Pinheiro et al., 2020*, які посилаються на неопублікований технічний звіт мережевого мета-аналізу *Siddiqui et al., 2018*. За оцінкою підтверджене прогресування інвалідизації, що зберігалось протягом 3 місяців станом на 24 місяці від початку лікування для кладрибіну порівняно з плацебо показник HR становив 0,281 (95 % CrI: 0,148–0,532) та для фінголімоду порівняно з плацебо - HR 0,62 (95 % CrI: 0,416–1,018). За оцінкою річна частота рецидивів для кладрибіну порівняно з плацебо показник RR становив 0,356 (95 % CrI: 0,242–0,506) та для фінголімоду порівняно з плацебо - RR 0,375 (95 % CrI: 0,269–0,507).

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування кладрибіну забезпечує додаткові 0,23 LYS та 2,23 QALY. Додаткові витрати при застосуванні кладрибіну становлять 2 003 924,38 грн протягом 20-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні кладрибіну для лікування дорослих пацієнтів з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом становить 8 854 337,01 грн на один додатково набутий LYS та 897 682,05 грн на один додатково набутий QALY. Проте варто зауважити, що невизначеність щодо даних порівняльної клінічної ефективності, про що зазначено вище, створює невизначеність щодо результатів фармакоеконічного аналізу. Відповідно, в умовах недостатньої кількості доказів, що кладрибін суттєво відрізняється за ефективністю, ніж фінголімод, та можливої співставної ефективності кладрибіну та фінголімоду, інкрементальний показник ефективності ICER слід інтерпретувати з обережністю.

Встановлено, що застосування кладрибіну пов'язане з вищими витратами, порівняно з фінголімодом. Додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію кладрибіном, що коливається від 231 602 616,63 грн до 466 082 285,53 грн. 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 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію кладрибіном вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,32-2,6 рази залежно від

року прогнозування. Проте з урахуванням невизначеності щодо результатів фармакоеконічного аналізу, що пов'язана з невизначеністю даних порівняльної клінічної ефективності, зокрема щодо змодельованих витрат, які лягли в основу аналізу впливу на показники бюджету заявника, результати аналізу впливу на показники бюджету слід інтерпретувати з обережністю.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення лікарського засобу кладрибін до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз” для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування кладрибіну для лікування пацієнтів з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (2018-2021 роки);

- у пацієнтів з високоактивним рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом кладрибін порівняно з фінголімодом мав співставну ефективність порівняно з фінголімодом (кладрибін мав переваги, проте без статистично значущої різниці) щодо підтвердженого прогресування інвалідності, що зберігалось протягом 3 місяців через 24 місяці від початку лікування (HR: 0,77, 95% CrI 0,40-1,44), підтвердженого прогресування інвалідності, що зберігалось протягом 6 місяців через на 24 місяці від початку лікування (HR: 0,72, 95% CrI 0,46-1,12) та частотою річних рецидивів (RR: 0,89, 95% CrI 0,69-1,14) за даними мета-регресії (*Berardi et al., 2019*); проте уповноважений орган зазначає, що у зв'язку з відсутністю прямих порівнянь кладрибіну з фінголімодом, обмеженнями мета-регресійного підходу на даний час недостатньо доказів, щодо наявності або відсутності клінічних переваг кладрибіну порівняно з фінголімодом, що створює певну невизначеність даних щодо клінічної ефективності; також заявником не було надано результатів довгострокової ефективності (більше 2 років) застосування кладрибіну; встановлено, що спостерігається різниця в результатах відносної ефективності кладрибіну і фінголімоду порівняно з плацебо (переважно щодо клінічної точки CDP3M), наведених в публікаціях фармакоеконічних досліджень *Pinheiro et al., 2020* та *Poveda et al., 2020* та результатах, отриманих з використанням мета-регресійного підходу для субпопуляції HDA;

- за результатами порівняльної оцінки безпеки (дослідження CLARITY та FREEDOMS), при застосуванні кладрибіну був нижчий ризик виникнення побічних реакцій (RR 0,855; 95 % CI 0,812–0,901) та нижчий ризик виникнення побічних реакцій, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування (RR 0,401; 95 % CI 0,223–0,719) порівняно з фінголімодом, зі статистично значущою різницею; також при застосуванні кладрибіну спостерігається нижчий ризик виникнення серйозних побічних реакцій (RR 0,827; 95 % 0,543–1,262) та менша кількість пацієнтів відмовилась від участі в дослідженні через побічні реакції (RR 0,38; 95 % CI 0,137–1,057), але без статистично значущої різниці; проте за даними систематичного огляду з

мережевим мета-аналізом *Siddiqui et al., 2018* встановлено відсутність різниці в загальному ризику виникнення побічних реакцій у ІТТ-популяції для кладрибіну порівняно з фінголімодом у пацієнтів з активним рецидивуючеремітуючим розсіяним склерозом (OR 1,31; 95% CI 0,52-3,06);

- якість доказових даних (прийнятна);
- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні кладрибіну порівняно з фінголімодом показали, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER перевищують 5 ВВП на душу населення (8 854 337,01 грн/LYS та 897 682,05 грн/QALY);

- аналіз впливу на показники бюджету показав, що є додатковий вплив на бюджет, який при поступовому 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію кладрибіном коливається від 231 602 616,63 грн до 466 082 285,53 грн. 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 20% щорічному переході пацієнтів протягом 5 років на терапію кладрибіном вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,32-2,6 рази залежно від року прогнозування;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки», розсіяний склероз відсутній серед пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я);

- у зв'язку з відсутністю актуальних релевантних статистичних даних щодо захворюваності та поширеності розсіяного склерозу необхідно врахувати невизначеність щодо розрахованої заявником потреби;

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу кладрибін за заявленим показанням відсутні;

- зареєстрована в Україні оптово-відпускна ціна упаковки, що містить одну таблетку кладрибіну 10 мг та на основі якої було розраховано заявлену цінову пропозицію, є на 14,87%-96,58% вищою за ціни у референтних країнах.

Лікарський засіб кладрибін включено до розділу 5.2 “Лікарські засоби для лікування розсіяного склерозу” 23 випуску Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines), що свідчить про його доведену ефективність та безпеку.

Враховуючи вищезазначене, а також невизначеність даних щодо суттєвих клінічних та економічних переваг кладрибіну в порівнянні з фінголімодом, відсутність актуальних релевантних даних щодо захворюваності та поширеності розсіяного склерозу, що впливає на невизначеність щодо розрахованої потреби та аналізу впливу на бюджет, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для

лікарського засобу кладрибін як варіанту лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень, з постійним моніторингом даних щодо ефективності та безпеки застосування кладрибіну в реальній клінічній практиці та їх аналізом (фіксування кількості рецидивів та побічних явищ, оцінювання МРТ-активності для визначення подальшої тактики терапії). Також, на думку уповноваженого органу, доцільним є затвердження галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України (клінічних протоколів та/або стандартів медичної допомоги). За можливості необхідним є розширення доступу пацієнтів до МРТ та імунологічних лабораторних досліджень з метою вчасної діагностики розсіяного склерозу і визначення активності захворювання, що створить умови для своєчасного призначення лікування рецидивуюче-ремітуючого розсіяного склерозу та дозволить значно знизити рівень інвалідизації та смертності серед пацієнтів із розсіяним склерозом.

Для досягнення порогу ефективності витрат на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні (3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн та 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) відповідно до наданої заявником моделі фармакоеконічного аналізу ціна лікарського засобу кладрибін має знизитись не менш ніж на 52,24% та 24,77% від заявленої цінової пропозиції до рівня 51 731,09 грн та 81 488,91 грн за упаковку відповідно. Проте водночас, враховуючи невизначеність в результатах аналізу ефективності витрат, на яку впливає невизначеність даних щодо порівняльної клінічної ефективності кладрибіну з фінголімодом та порівняльний аналіз цін у референтних країнах, доцільним є розгляд вищого відсотка знижки.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.