



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:
окрелізумаб**

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 показники бюджету лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 05.07.2023

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 05.07.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ОКРЕВУС®, концентрат для розчину для інфузій по 300 мг/10 мл, по 10 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник – Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Заявник – Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ОКРЕВУС®;

¹<http://www.drlz.com.ua/>

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

окрелізумаб/ocrelizumab;

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

діюча речовина: ocrelizumab;

1 флакон (10 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 300 мг (30 мг/мл) окрелізумабу.

5) форма випуску:

Концентрат для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Препарат слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу за умови доступу до належної медичної допомоги при виникненні тяжких реакцій, таких як серйозні інфузійні реакції.

Початкова доза – 300 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії. Другу дозу 300 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії вводять через 2 тижні.

Наступні дози – 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 6 місяців.

Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше однієї години після закінчення інфузії. Якщо у пацієнта не виникла серйозна інфузійна реакція під час будь-якої попередньої інфузії препарату ОКРЕВУС®, при введенні наступних доз тривалість інфузії може бути меншою (2 години).

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

Реєстраційне посвідчення UA/16278/01/01, термін дії з 16.08.2022 по 16.08.2027.

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

Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти В-клітин, які експресують CD20. Окрелізумаб є глікозильованим імуноглобуліном G1 (IgG1) з молекулярною масою приблизно 145 кДА.

Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при розсіяному склерозі, невідомий, однак передбачається, що механізм дії полягає у зв'язуванні з CD20, рецептором, присутнім на поверхні пре-В- і зрілих В- лімфоцитів.

Після зв'язування з цим рецептором на клітинній поверхні В- лімфоцитів окрелізумаб призводить до антитілозалежного клітинного цитолізу і комплемент-опосередкованого лізису.

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

лікування дорослих пацієнтів з первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу (код МКХ-11 8А40.1).

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

Лікування дорослих пацієнтів з:

рецидивуючими формами розсіяного склерозу, включаючи клінічно ізольований синдром, рецидивуюче-ремітуючий перебіг захворювання та активне вторинно прогресуюче захворювання;

первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу.

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.

Як зазначено у досьє відповідно до наказу МОЗ України від 19.01.2022 № 120 “Про доведення до державного підприємства “Медичні закупівлі України” переліку напрямів профілактики, діагностики та лікування 2022 року” та наказу МОЗ України від 04.03.2022 № 408 “Про деякі питання здійснення публічних закупівель для забезпечення потреб галузі охорони здоров'я в умовах воєнного стану” до ДП «Медичні закупівлі України» були доведені напрями закупівлі лікарських засобів та медичних товарів, згідно з якими розсіяний склероз, як напрям, включено до номенклатури лікарських засобів. Крім того, як зазначено у досьє відповідно до “Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати” версія 1.1, розробленого Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України, розсіяний склероз включений у перелік пріоритетних захворювань у віці 15-49 років (код G35–G35.9, згідно з МКХ-10).

Розсіяний склероз не віднесено до Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

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)

Розсіяний склероз (РС) – хронічне запальне захворювання центральної нервової системи, при якому власні імунні клітини організму хворого атакують мієлін, «ізолюючи оболонку», яка оточує нервові волокна.

Як зазначено у досьє, виділяють декілька основних підтипів серед форм перебігу РС. Інформація про перебіг захворювання в минулому використовується для того, щоб передбачити його перебіг в майбутньому. Знання про форму перебігу хвороби важливе не тільки для надання прогнозу, але й для прийняття рішень щодо лікування. У 1996 році Національне товариство з вивчення розсіяного склерозу в США² описало чотири форми перебігу РС :

- рецидивуюче-ремітуючий (РРРС);
- вторинно-прогресуючий (ВПРС);
- первинно-прогресуючий (ППРС);
- прогресуючий із загостреннями.

² Lublin FD, Reingold SC; National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis (April 1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 46 (4): 907–11. PMID 8780061. doi:10.1212/WNL.46.4.907

Первинно-прогресуючий РС діагностується приблизно у 10 % усіх пацієнтів із РС і відзначається відсутністю чітких загострень та ремісій після появи перших симптомів. Він характеризується прогресуючою інвалідизацією з самого початку захворювання і відсутністю або рідкістю та незначною вираженістю ремісій та періодів поліпшення стану хворого. Типовим віком початку ППРС є пізніший вік порівняно з РППС. Він є близьким до віку початку ВПРС після рецидивуюче-ремітуючого початку, тобто у віці близько 40 років.

Для характеристики прогресування інвалідизації використовується шкала EDSS, яка також може бути використана для характеристики, наприклад, рецидиву. Шкала EDSS коливається від 0 до 10 з кроком 0,5 одиниці, що означає більш високий рівень інвалідизації. Оцінка проводиться на основі огляду невропатолога. Оцінки EDSS від 1,0 до 4,5-5,0 стосуються людей з РС, які можуть ходити самостійно і засновані на показниках порушення у восьми функціональних системах: пірамідна (слабкість або утруднення рухів кінцівками); мозочкова (атаксія, втрата координації або тремор); стовбур мозку (проблеми з мовленням, ковтанням і ністагм); сенсорна (оніміння або втрата відчуттів); функція кишечника та сечового міхура; зорова функція; мозкові (або психічні) функції; інше.

Кожна функціональна система оцінюється за шкалою від 0 (відсутність інвалідизації) до 5 або 6 (більш важка інвалідизація), оцінки EDSS від 5,0 до 9,5 визначаються порушенням ходьби. Шість балів за EDSS вважається важливою точкою, оскільки відображає потребу в допоміжному засобі для ходьби (тростина, милиці, візок тощо).

Шкала EDSS:

0 Задовільний статус по неврологічному огляду (людина здорова)

1.0 Відсутність інвалідизації, мінімальні ознаки в одній ФС

1.5 Відсутність інвалідизації, мінімальні ознаки більше ніж в одній ФС

2.0 Мінімальна інвалідизація в одній ФС

2.5 Легка інвалідизація в одній ФС або мінімальна в двох ФС

3.0 Середня інвалідизація в одній ФС або легка інвалідизація у трьох-чотирьох ФС. Відсутність порушення ходьби

3.5 Помірна інвалідизація в одній ФС і більш ніж мінімальна інвалідизація у кількох інших. Відсутність порушення ходьби

4.0 Значна втрата працездатності, але самодостатня і вище приблизно 12 годин на день. Здатний пройти 500 м без сторонньої допомоги та відпочинку

4.5 Значна втрата працездатності, але протягом більшої частини дня особа здатна працювати цілий день, інакше може мати певні обмеження повноцінної діяльності або потребувати мінімальної допомоги. Здатний ходити без сторонньої допомоги або відпочинку протягом 300 м

5.0 Стан заважає повноцінній повсякденній діяльності та здатності працювати цілий день без спеціальних умов. Здатний ходити без сторонньої допомоги або відпочинку протягом 200 м

5.5. Таке порушення мобільності, що перешкоджає повноцінній повсякденній діяльності. Здатний пройти 100 м без сторонньої допомоги або відпочинку

6.0 Щоб пройти близько 100 м з відпочинком або без нього, потрібен засіб для ходьби – тростина, милиця тощо

6.5 Щоб пройти близько 20 м без відпочинку, потрібні два засоби для ходьби - пара тростин, милиці тощо

7.0 Неможливо пройти більше 5 м навіть з допомогою. По суті, обмежується візком. На візку близько 12 годин на день

7.5 Неможливо зробити більше кількох кроків. Обмежений для інвалідного візка і може потребувати допомоги при переміщенні. Може керувати самостійно, але не може перевозитися в стандартному інвалідному візку протягом цілого дня і може знадобитися моторизоване інвалідне крісло

8.0 По суті, обмежується ліжком або кріслом або пересувається в інвалідному візку. Більшу частину дня може бути без ліжка. Зберігає багато функцій самообслуговування.

8.5 По суті, більшу частину дня обмежується ліжком. Зберігає деякі функції самообслуговування

9.0 Прикутий до ліжка. Ще може спілкуватися і їсти

9.5 Прикутий до ліжка і повністю залежний. Не в змозі ефективно спілкуватися або їсти/ковтати

10.0 Смерть від РС

У досьє були сформовані 3 стратегії моделювання, що стосуються прогнозування популяції. В основі сценарію 1 у досьє покладено процес, при якому темп приросту популяції рахувався на підставі даних Центру медичної статистики МОЗ України за 2014-2017 рр.³ (дані по захворюваності на РС, враховуючи, зокрема, кількість випадків захворювань, що були зареєстровані вперше в житті), а реальна кількість популяції за 2021 рік - імпортувалась з даних Національної служби здоров'я України (НСЗУ) щодо кількості унікальних випадків, зареєстрованих в електронній системі охорони здоров'я з діагнозом "Розсіяний склероз" (МКХ-10 G35) в розрізі областей за період 2020-2021 рр.. Результатом такого підходу було прогнозування заявником величини популяції на період 2022-2027 рр. В основі сценарію 2 у досьє покладений регресійний аналіз із статистичними даними за 2014-2017 рр., і подальший прогноз на період 2018-2027 рр. В основі сценарію 3 у досьє покладено процес екстраполяції статистичних даних з Києва за 2018-2021 рр. на Україну за рахунок підрахунку частки Києва за період 2014-2017 рр. в межах всієї України, з проведенням регресійного аналізу та з подальшим прогнозом на 2022-2027 рр. За результатами аналізу слабких та сильних сторін підходу кожного із вищезазначених сценаріїв заявником сценарій 1 визнаний як найбільш оптимальним для прогнозування розміру та динаміки популяції пацієнтів з ППРС, що потребуватиме лікування окрелізумабом у 2023-2027 рр.

Цільовою популяцією у досьє для прийому препарату окрелізумаб є дорослі, не вагітні, такі, що не страждають на активну інфекцію, спричинену вірусом гепатиту В, хворі на ППРС з рівнем шкали EDSS 3-6 балів. У досьє при підрахунку цільової популяції для окрелізумабу враховано когорти пацієнтів,

³ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

яким препарат протипоказаний (пацієнти з активною інфекцією, спричиненою вірусом гепатиту В; діти; вагітні жінки).

Серед хворих на РС для визначення кількості хворих з активною інфекцією, спричиненою вірусом гепатиту В (гострий гепатит В), були використані дані річного епідеміологічного звіту ЄС по гепатиту В за 2020 рік⁴; статистичні дані Державної служби статистики України за 2021 рік⁵ були використані для визначення кількості дітей; статистичні дані Центру медичної статистики МОЗ України⁶ за 2014-2017 рр. та Державної служби статистики України за 2018 рік⁷ - для визначення відсотку жінок та відсотку пацієнтів старше 51 року (не фертильних), а для визначення кількості вагітних серед них було застосовано коефіцієнт народжуваності за даними Державної служби статистики України за 2018 рік⁸. Визначення цільової популяції серед хворих на ППРС з врахуванням шкали EDSS у досьє було реалізовано спираючись на міжнародний досвід^{9,10} та врахований середній відсоток пацієнтів з рівнем шкали EDSS 3-6 балів 34%.

Таким чином, прогнозовані дані щодо розміру цільової популяції для прийому окрелізумабу - хворих на ППРС становитиме 841 пацієнти у 2023, 867 - у 2024, 894 - у 2025, 922 - у 2026, 950 - у 2027 роках.

Уповноважений орган приймає підхід заявника щодо розрахунку потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі за даними Центру медичної статистики МОЗ України за 2014-2017 рр., даними НСЗУ за 2021 рр., та з урахуванням дорослих, не вагітних, таких, що не страждають на активну інфекцію, спричинену вірусом гепатиту В, хворих на ППРС з рівнем шкали EDSS 3-6 балів на основі інформації Державної служби статистики України та міжнародних даних. Підхід до розрахунків щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі представлено послідовно з аналізом впливу на показники бюджету. В той же час, значення кількості пацієнтів, що потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, використані в аналізі впливу на показники бюджету також враховують смертність пацієнтів.

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, невагітні жінки та пацієнти без активної інфекції, спричиненої вірусом гепатиту В, з підтвердженим діагнозом ППРС, в межах балів шкали EDSS 3-6.

⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-HEP-B-2020-final.pdf>

⁵ https://ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/m_w/arh_rozpod_nasel.htm

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

⁷ https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2019/zb/08/zb_tabl_nar_2018.pdf

⁸ https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2019/zb/08/zb_tabl_nar_2018.pdf

⁹ Age Related. Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. Ali Manouchehrinia. 017 Dec; 23(14): 1938–1946. Published online 2017 Feb 3. doi: 10.1177/1352458517690618

¹⁰ Costs and Quality of Life in Multiple Sclerosis. A Cross-Sectional Observational Study in the UK. November 2000. A CROSS-SECTIONAL STUDY IN THE USA Gisela Kobelt, PhD. https://www.researchgate.net/publication/5095370_Costs_and_Quality_of_Life_in_Multiple_Sclerosis_A_Cross-Sectional_Observational_Study_in_the_UK

Втручання (I, intervention) – окрелізумаб та краща підтримуюча терапія (best supportive care).

Компаратор (C, comparator) – краща підтримуюча терапія (best supportive care).

Кінцеві точки (O, outcomes) – прогресування інвалідизації за шкалою EDSS; зміни результатів тесту на вимірювання швидкості ходьби (Timed 25-Foot Walk, T25WF); якість життя, пов'язана зі здоров'ям (SF-36-PCS); зміна загального об'єму гіперінтенсивних уражень T2-зваженої МРТ; зміна загального об'єму мозку; загальна кількість небажаних явищ/побічних реакцій (ПР); кількість серйозних ПР; загальна смертність; відміна лікування внаслідок виникнення ПР; відмова в участі у дослідженні через несприятливі події.

При обґрунтуванні вибору кращої підтримуючої терапії (КПТ) як компаратора для лікування визначеної у досьє цільової популяції заявник зауважує, що у зв'язку з відсутністю практик лікування, при яких в заявленому показанні застосовуються інші препарати хворобо-модифікуючої терапії (окрім окрелізумабу), лікарський засіб порівняння (компаратор) у вигляді одного лікарського засобу цієї категорії відсутній. Як зазначається в настанові "Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів" СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593, якщо запропонований лікарський засіб призначений для категорії пацієнтів, для якої немає медикаментозного лікування, що в даний час використовується, тоді порівняльною технологією буде вважатись краща підтримуюча терапія (англ. best supportive care) даного захворювання, що використовується в Україні відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я (наприклад, лікування без застосування лікарських засобів, хірургічне втручання). Як зазначено у досьє згідно чинних галузевих стандартів^{11,12} та коментарів профільних експертів у питанні лікування РС, кращою підтримуючою терапією ППРС за відсутності окрелізумабу або спільно з ним, є симптоматична терапія (у вигляді ряду лікарських засобів та медичних послуг). У досьє КПТ включає стаціонарні послуги, послуги екстреної медичної допомоги, амбулаторна допомога (денний стаціонар, консультації лікарів, лабораторна та інструментальна діагностика), фармакологічне лікування (антидепресанти, знеболюючі засоби, антиспастичні засоби, засоби що використовуються при патології сечовипускання та кишківника, гормональні засоби, заспокійливі та седативні засоби, засоби, що використовуються при втомі тощо), медична реабілітація, лікування побічних реакцій.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз того, чи можна вважати КПТ релевантним компаратором для лікування визначеної у досьє цільової популяції. Наразі окрелізумаб є єдиним хворобо-модифікуючим лікарським засобом для лікування пацієнтів із ППРС як в Україні за даними Державного реєстру лікарських засобів України¹³, так і в світі за даними Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) та

¹¹ Настанова 00801. Розсіяний склероз (РС).2016 <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3582>

¹² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0487282-07#Text>

¹³ <http://www.drlz.com.ua/>

Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів Сполучених Штатів Америки (U.S. Food and Drug Administration).

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁴ відсутні затверджені галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України щодо лікування пацієнтів з РС. За даними Настанови 00801. Розсіяний склероз (РС), 2016 року *Diodesim Medical Publications Ltd.*¹⁵ відсутні рекомендації щодо хворобо-модифікуючої терапії ППРС, представлені рекомендації лише щодо симптоматичної терапії РС. За даними Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на розсіяний склероз, затвердженого наказом МОЗ України від 17.08.2007 № 487 (є чинним до 01.09.2023 року) відсутні рекомендації щодо хворобо-модифікуючої терапії ППРС.

До переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затверджених постановою КМ України від 7 березня 2022 р. № 216, за напрямом "Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз" включені інтерферон бета-1b, інтерферон бета-1a, глатирамеру ацетат, метилпреднізолон, мітоксантрон, фінголімод, диметилфумарат, однак жоден з перерахованих лікарських засобів не має показання для лікування пацієнтів із ППРС відповідно до інструкції для медичного застосування.

Враховуючи вищезазначене, КІТ є прийнятним компаратором для аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та фармакоекономічного аналізу.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу окрелізумаб, що представлена в досьє.

Порівняльна клінічна ефективність окрелізумабу порівняно з КІТ представлена у досьє за даними багатоцентрового, рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами фази III (ORATORIO). Дане дослідження описано у публікації Montalban et al. 2017¹⁶ (результати подвійно-засліпленої фази лікування до 120 тижнів) та Wolinsky et al. 2020¹⁷ (результати відкритої розширеної фази лікування (проміжні дані про безпеку та ефективність протягом 3,5 років дослідження (рік дослідження визначається як 48 тижнів), тобто принаймні 6,5 років спостереження після початку дослідження ORATORIO).

Включених у дослідження пацієнтів рандомізували (2:1) для отримання інфузій окрелізумабу або плацебо кожні шість місяців (24 тижні або 168 днів). Пацієнти (n=488) отримували окрелізумаб у дозі 600 мг (у вигляді двох інфузій по 300 мг з інтервалом у 2 тижні) або плацебо (n=244). Під час подвійно-

¹⁴ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹⁵ Настанова 00801. Розсіяний склероз (РС), 2016 <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3582>

¹⁶ Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376 (3):209-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.

¹⁷ JS Wolinsky, DL Arnold, B Brochet et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020 19 (12):998-1009. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2). Epub 2020 DEC 01.

засліпленої фази лікування дослідження ORATORIO у групі окрелізумабу пацієнти отримали 7 доз лікарського засобу, у групі плацебо - 6 доз та середня тривалість дослідження становила 2,9 року в групі окрелізумабу та 2,8 року в групі плацебо. Рандомізацію стратифікували за географічним регіоном (США чи не США) та віком (≤ 45 років або > 45 років).

До ORATORIO було зараховано дорослих віком 18–55 років із ППРС (на основі переглянутих критеріїв Макдональда 2005 року), з балом EDSS 3,0–6,5 під час скринінгу, балом пірамідальних функцій за шкалою функціональних систем ≥ 2 , підвищеним індексом IgG, і симптомами РС протягом < 15 років (у пацієнтів з оцінкою EDSS > 5) або < 10 років (у пацієнтів з оцінкою EDSS ≤ 5) під час скринінгу. На момент включення у дослідження середній час з моменту встановлення діагнозу ППРС становив ≈ 3 роки в кожній групі лікування. Більшість пацієнтів (88%) не використовували хворобо-модифікуючу терапію протягом 2 років до початку дослідження.

Подвійно засліплена фаза лікування тривала щонайменше протягом 120 тижнів і до появи ≈ 253 випадків підтвердженого прогресування інвалідизації після 12 тижнів від початку терапії.

Первинною кінцевою точкою дослідження був відсоток пацієнтів з підтвердженим прогресуванням інвалідизації після 12 тижнів від початку терапії. Прогресування інвалідизації визначалося як збільшення показника EDSS пацієнта принаймні на 1,0 від вихідного рівня, коли вихідний показник становив $\leq 5,5$; або збільшення на 0,5 порівняно з вихідним рівнем, коли вихідний показник становив $> 5,5$. Прогресування інвалідизації вважалося підтвердженим, якщо підвищення від початкового рівня EDSS було задокументовано під час регулярного відвідування клініки щонайменше через 12 або 24 тижні після первинного документування погіршення неврологічного стану пацієнта. Усі оцінки EDSS проводили “засліплені” екзаменатори, які іншим чином не брали участі в огляді пацієнтів дослідження.

Вторинні кінцеві точки: відсоток пацієнтів з підтвердженим прогресуванням інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії; зміна результату тесту T25FW від вихідного рівня до 120 тижня; зміна обсягу гіперінтенсивних уражень/вогнищ T2 від вихідного рівня до 120 тижня; зміна загального об'єму мозку з 24 тижня до 120 тижня; зміна у підсумковій оцінці фізичного компонента за 36 пунктами короткого опитування щодо стану здоров'я (SF-36 PCS) від вихідного рівня до 120 тижня.

У досьє представлено результати за наступними кінцевими точками:

Підтверджене прогресування інвалідизації після 12 тижнів від початку терапії

Дослідження досягло своєї первинної кінцевої точки зі статистично значущим зниженням ризику підтвердженого прогресування інвалідизації після 12 тижнів від початку терапії на 24% у групі окрелізумабу порівняно з групою плацебо (HR 0,76; 95% CI від 0,59 до 0,98; $p = 0,0321$).

Підтверджене прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії

Лікування окрелізумабом призвело до статистично значущого зниження ризику підтверженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії на 25% порівняно з плацебо (HR 0,75; 95% CI від 0,58 до 0,98; $p = 0,0365$).

Тест на вимірювання швидкості ходьби (Timed 25-foot Walk, T25FW)

Оцінка T25FW передбачає проходження пацієнтом 25-футової дистанції якомога швидше, але безпечно. Час, необхідний для проходження 25-футової дистанції, реєструється, і завдання негайно виконується знову, запропонувавши пацієнту пройти ту саму відстань. Оцінка для T25FW — це середнє значення двох завершених випробувань. Під час заповнення T25FW пацієнти можуть використовувати допоміжні засоби (наприклад, тростини, милиці, ходунки). Зміна принаймні 20% у T25FW зазвичай називають мінімальною клінічно важливою різницею (MCID) для пацієнтів з РС.

Окрелізумаб асоціювався з відносним скороченням прогресування на 29% (95% CI від -1,6 до 51,5; $p=0,0404$) у часі завершення тесту T25-FW від вихідного рівня до 120-го тижня порівняно з плацебо.

T2-гіперінтенсивні ураження/вогнища

Лікування окрелізумабом було пов'язане зі зменшенням на 3,4% загального об'єму гіперінтенсивних уражень T2 від вихідного рівня до 120-го тижня порівняно зі збільшенням на 7,4% у групі плацебо ($p=0,0001$).

Зміна об'єму головного мозку

Лікування окрелізумабом було пов'язане зі зниженням відносної швидкості зміни об'єму головного мозку на 17,5%, вимірюваної від 24 до 120 тижня, порівняно з лікуванням плацебо (0,9 vs 1,09 %; $p = 0,0206$).

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям HRQoL (SF-36 PCS)

Дана форма опитування щодо стану здоров'я (SF-36 PCS)— це загальний показник стану здоров'я, що складається з 36 пунктів. Він вимірює вісім загальних областей стану здоров'я. Вищі показники вказують на кращу якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL). Кожен з восьми субдоменів вимірюється за шкалою від 0 до 100.

Пацієнти в групі окрелізумабу зазнали менш динамічного погіршення SF-36 PCS від вихідного рівня до 120-го тижня порівняно з плацебо (0,73 проти 1,11 бала, $p = 0,6034$), однак різниця у результаті статистично не значуща.

Аналіз даних відкритої розширеної фази лікування (OLE) дослідження ORATORIO, який представлений у досьє

Після завершення подвійного сліпого, плацебо-контрольованого клінічного дослідження ORATORIO, пацієнти мали право перейти до відкритої розширеної фази лікування дослідження (open-label extension, OLE) для оцінки довгострокової безпеки, переносимості та ефективності окрелізумабу при ППРС.

Більшість (97%) пацієнтів, які завершили подвійно сліпу фазу лікування дослідження ORATORIO (до тижня 144), увійшли до фази OLE цього дослідження, під час якої всі пацієнти отримували окрелізумаб - ті, хто приймали окрелізумаб продовжили його приймати (OCR-OCR), а ті, хто отримували плацебо - переходили на окрелізумаб (PBO-OCR). Дата завершення фази OLE грудень 2022 року. Загалом близько 72% пацієнтів потрапили до фази OLE.

Частота підтвердженого прогресування інвалідизації після 48 тижнів від початку терапії була нижчою в групі OCR-OCR порівняно з групою PBO-OCR на 168-му тижні (через 12 тижнів після того, як перші пацієнти перейшли у фазу OLE - 30,5% проти 44,4%; $p < 0,001$) і на 408-му тижні (55,9% проти 67,5%; $p = 0,005$).

Показники тесту з 9 отворами і кілочками (9-Hole Peg Test, 9HPT) (тест використовується для вимірювання спритності пальців у пацієнтів з різними неврологічними діагнозами) на 48-му тижні були кращими в групі OCR-OCR порівняно з PBO-OCR на 168-му тижні (15,8% проти 27,9%; $p < 0,001$) і на 408-му тижні (34,1% проти 45,9%; $p = 0,009$).

Частота $EDSS \geq 7$ на 48-му тижні була чисельно нижчою в групі OCR-OCR порівняно з групою PBO-OCR на 168-му тижні (4,8% проти 9,1%; $p = 0,054$) і на 408-му тижні (14,9% проти 21,0%; $p = 0,096$).

Середня кумулятивна кількість повторного підтвердженого прогресування інвалідизації після 48 тижнів від початку терапії була нижчою в групі OCR-OCR порівняно з групою PBO-OCR на 168 тижні (0,40 проти 0,60; $p = 0,002$) і на 408 тижні (0,94 проти 1,21; $p = 0,013$).

У досьє заявник провів оцінку якості даних та зазначає, що у дослідженні ORATORIO рандомізацію проводили належним чином із використанням валідованої інтерактивної системи. Клінічне дослідження за методологією було подвійним сліпим, тому, так зване, вибіркове звітування про результати є малоймовірним. У дослідженні також було вжито заходів для запобігання можливому функціональному розкриттю. Щоб ще більше зменшити ризик розкриття даних, дослідники, які проводили неврологічне обстеження, не брали участі в жодному аспекті медичного лікування пацієнта та не мали доступу до даних пацієнта. Усі заплановані МРТ-сканування під час дослідження були оцінені незалежним центральним сканером МРТ, який не містив інформації про призначення лікування. Таким чином, за висновком заявника дослідження ORATORIO не має високого ризику упередженості.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження ORATORIO, що представлено у публікації Montalban et al. 2017, за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи¹⁸. У дослідженні вивчали чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим, до пацієнтів і дослідників застосовувався «сліпий метод», базові демографічні характеристики та характеристики захворювання були збалансовані між досліджуваними групами. Необхідно звернути увагу, що при включенні у дослідження середній бал за шкалою EDSS у пацієнтів групи окрелізумабу становив 4,5 (2,5–7,0), групи плацебо - 4,5 (2,5–6,5). Всі пацієнти отримували внутрішньовенно метилпреднізолон (100 мг) перед інфузією. Перед інфузією була рекомендована обов'язкова профілактика анальгетиками або жарознижувальними засобами та антигістамінними препаратами, а також було дозволено коригування швидкості інфузії та симптоматичне лікування під

¹⁸<https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocznky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocznky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=uaa>

час інфузії для контролю реакцій, пов'язаних з інфузією. За умовами протоколу дослідження лікуючий лікар-дослідник повинен був підтримувати симптоматичну терапію пацієнтів із РС (наприклад, здатність ходити, спастичність, нетримання сечі, біль, втома) постійно протягом усього дослідження, проте корекція симптоматичної терапії могла бути внесена, якщо на клінічну думку дослідника це доцільно. Проте у публікації Montalban et al. 2017 не знайдено інформацію яку саме симптоматичну терапію отримували пацієнти дослідження ORATORIO. Вибірка 732 пацієнти (488 у групі окрелізумаб та 244 пацієнтів у групі плацебо) є репрезентативною за кількістю спостережень. Загалом 402 пацієнти (82%), які отримували окрелізумаб, і 174 (71%), які отримували плацебо, закінчили 120 тижнів дослідження. Приблизно 25% пацієнтів (n=183) передчасно припинили участь у дослідженні: 82 пацієнти в групі плацебо (33,6%) і 101 пацієнт у групі окрелізумабу (20,7%). Основними причинами були відсутність ефективності (33% передчасних припинень пацієнтів у групі плацебо порівняно з 20,8% у групі окрелізумабу) та відкликання згоди (25,6% проти 21,8%). У дослідженні результати представлені за всіма визначеними кінцевими точками. Отже, за результатами оцінки встановлено, що дослідження має високу методологічну якість, його результати можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

Уповноважений орган зауважує, що результати, які наведені у абстрактах та подані у досьє, були враховані як додаткова інформація, враховуючи неможливість оцінити якість зазначених даних.

Уповноваженим органом була проаналізована повнотекстова публікація Wolinsky et al. 2020, в якій представлено дані відкритої розширеної фази лікування (OLE) дослідження ORATORIO. Кінцева дата для аналізу клінічних даних - 7 січня 2019 р. У публікації наведені результати для пацієнтів, за якими спостерігали щонайменше 6,5 років дослідження, 3,5 років дослідження з яких були у відкритій розширеній фазі лікування (OLE). Загалом після 144 тижнів подвійно сліпої фази лікування 160 пацієнтів перейшли з плацебо на окрелізумаб і 367 пацієнтів продовжили прийом окрелізумабу. Для всіх аналізів використовувалися ті самі визначення кінцевих точок, що й для кінцевих точок, які використовувалися в подвійній сліпій фазі дослідження ORATORIO, з додаванням кінцевої точки у вигляді потреба в інвалідному візку (EDSS ≥ 7). Під час фази OLE всі показники прогресування були підтверджені протягом принаймні 24 тижнів.

Для вивчення того, чи зберігався ефект лікування окрелізумабом протягом тривалого часу, було проведено контрфактичний аналіз кожного показника інвалідизації. Цей аналіз оцінює ефект лікування окрелізумабом на прогресування інвалідизації, припускаючи, що пацієнти, які отримували плацебо в подвійно-засліпленій фазі лікування, залишилися б на плацебо (counter to the fact). Важливим чинником для такого аналізу є дотримання співставності груп, що обґрунтовано і забезпечено критеріями включення в дослідження ORATORIO. Загалом усі рангові методики децю знижують точність оцінок за рахунок зниження варіабельності параметра, що представлений у вигляді рангів, однак для даного дослідження, ймовірно, це не є впливовим чинником,

оскільки оцінювані часові проміжки є рівномірними і забезпечують співставність фактичного і змодельованого часу до прогресування.

Результати відкритої розширеної фази лікування OLE демонструють, що частка пацієнтів із підтвердженням 24-тижневим прогресуванням інвалідизації за шкалою EDSS на 168 тижні була нижчою у пацієнтів, які постійно отримували окрелізумаб, ніж у тих, хто перейшов на окрелізумаб (33,3% проти 44,7%; різниця 11,4%, 95% CI від 3,4 до 19,4; $p=0,005$). Ця різниця між групами лікування зберігалася протягом 6,5 років спостереження (51,7% проти 64,8%; різниця 13,1%, 95% CI від 4,9 до 21,3; $p=0,0018$). Коефіцієнт небезпеки (hazard ratio, HR) з урахуванням лише даних фази OLE становить 0,98, 95% CI від 0,71 до 1,35; $p=0,90$; з урахуванням даних усіх фаз дослідження (і подвійно сліпої фази також) HR - 0,72, 95% CI від 0,58 до 0,89; $p=0,0021$. Змодельований результат контрфактичного аналізу HR - 0,67, 95% CI від 0,52 до 0,86.

Результати відкритої розширеної фази лікування OLE демонструють, що показник 24-тижневим підтверджене прогресування інвалідизації за T25FW на 312 тижні був нижчим у пацієнтів, які постійно отримували окрелізумаб, ніж у тих, хто перейшов на окрелізумаб (63,2% проти 70,7%; різниця 7,5%, 95% CI від -0,3 до 15,2; $p=0,058$). HR з урахуванням лише даних фази OLE становить 0,71, 95% CI від 0,52 до 0,97; $p=0,0283$; з урахуванням даних усіх фаз дослідження (і подвійно сліпої фази також) HR - 0,77, 95% CI від 0,64 до 0,94; $p=0,0101$. Змодельований результат контрфактичного аналізу HR - 0,74, 95% CI від 0,59 до 0,93.

Результати відкритої розширеної фази лікування OLE демонструють, що час до потреби у інвалідному візку ($EDSS \geq 7$) на 312 тижні був нижчим у пацієнтів, які постійно отримували окрелізумаб, ніж у тих, хто перейшов на окрелізумаб (11,5% проти 18,9%; різниця 7,4%, 95% CI від 0,8 до 13,9; $p=0,0274$). HR з урахуванням лише даних фази OLE становить 0,66, 95% CI від 0,32 до 1,36; $p=0,26$; з урахуванням даних усіх фаз дослідження (і подвійно сліпої фази також) HR - 0,58, 95% CI від 0,38 до 0,89; $p=0,0112$. Змодельований результат контрфактичного аналізу HR - 0,70, 95% CI від 0,57 до 0,86.

Отже, базуючись на результатах можна зробити висновок про залежність клінічних результатів від тривалості прийому окрелізумабу. Всі показники в групі пацієнтів, які постійно отримували окрелізумаб (прийом протягом всіх періодів дослідження), демонструють статистично значиму різницю у зниженні ризику прогресування інвалідизації у порівнянні з групою пацієнтів, що перейшли з плацебо на окрелізумаб. Різниця (частота виявлення змін) протягом 312 і 168 тижнів для відповідних груп статистично значима практично для всіх показників з перевагою в групі постійного прийому окрелізумабу порівняно з групою переходу на окрелізумаб після плацебо. Виняток становить лише частка хворих з підтвердженням прогресуванням інвалідності за T25FW на 312 тижні ($p=0,058$) та частка пацієнтів із $EDSS \geq 7,0$ на 168 ($p=0,11$).

Оцінка відносно базової точки початку відкритої розширеної фази лікування OLE не демонструє статистично значиму перевагу групи постійного прийому окрелізумабу порівняно з групою переходу з плацебо на окрелізумаб за

відносним ризиком зниження швидкості прогресування інвалідизації за наведеними вище кінцевими точками. Зберігається тенденція до кращих результатів в групі постійного прийому окрелізумабу ($HR < 1$ для всіх показників), але перевага за цей період статистично не значима. Отже, загальна оцінка між групами формується за рахунок статистично значимої різниці з перевагою на користь окрелізумабу порівняно з плацебо у швидкості прогресування інвалідизації протягом подвійно-засліпленої фази дослідження і тенденції до кращих результатів у групі постійного прийому окрелізумабу порівняно з групою переходу з плацебо на окрелізумаб протягом відкритої розширеної фази лікування OLE. Змодельовані HR при проведенні контрфактичного аналізу залишаються статистично значимими з перевагою на користь окрелізумабу порівняно з плацебо.

У досьє представлена інформація з публікації Butzkueven et al., 2022¹⁹, результати з якої були взяті в фармакоеконічний аналіз, та в якій було оцінено вплив окрелізумабу на час досягнення EDSS $\geq 7,0$ протягом подвійно-засліпленої фази та фази OLE дослідження ORATORIO та кількісно визначено ймовірні довгострокові переваги шляхом екстраполяції результатів. Екстраполяція результатів у публікації була оцінена на правдоподібність з використанням даних реальної когорти пацієнтів з ППРС (початковий рівень EDSS 3,0–6,5) з реєстру MSBase. MSBase реєстр (Australian New Zealand Clinical Trials Registry ID: ACTRN12605000455662) - це міжнародна база даних, в якій збираються дані клінічних результатів у пацієнтів із РС.

Був проведений ретроспективний аналіз для оцінки часу до настання підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії (EDSS $\geq 7,0$). Відповідно до оригінального аналізу, пацієнти з початковим прогресуванням інвалідизації, які рано припинили лікування та не проходили подальше вимірювання EDSS, вважалися такими, що мають підтверджений факт прогресування інвалідизації протягом 24 тижнів. Щоб додатково охарактеризувати потенційний довгостроковий вплив лікування окрелізумабом на час підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії (EDSS $\geq 7,0$), було використано регресійний аналіз Вейбулла для екстраполяції спостережених даних з ORATORIO (отриманих до фази OLE) на майбутнє, оцінюючи час при якому очікувалося, що 50% пацієнтів досягнуть EDSS $\geq 7,0$. Був проведений аналіз чутливості, використовуючи різні параметричні функції, щоб оцінити затримку медіани часу до потреби в інвалідному візку у пацієнтів, які отримували окрелізумаб, порівняно з плацебо; аналізи чутливості також проводилися після видалення приписуваних подій. Крім того, був проаналізований час підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії (EDSS $\geq 7,0$), використовуючи дані фази OLE дослідження ORATORIO у пацієнтів, спочатку рандомізованих у групу окрелізумабу (6 років загального спостереження (312 тижнів), щоб забезпечити

¹⁹ Butzkueven H, Spelman T, Horakova D, Hughes S, Solaro C, Izquierdo G, Kubala Havrdová E, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Hupperts R, Onofrij M, Lugaresi A, Taylor B; MSBase Study Group; Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Craveiro L, Freitas R, Model F, Overell J, Muros-Le Rouzic E, Sauter A, Wang Q, Wormser D, Wolinsky JS. Risk of requiring a wheelchair in primary progressive multiple sclerosis: Data from the ORATORIO trial and the MSBase registry. Eur J Neurol. 2022 Apr;29(4):1082-1090. doi: 10.1111/ene.14824. Epub 2021 May 6. PMID: 33724638; PMCID: PMC9292576.

підтримку екстраполяції групи окрелізумабу дослідження ORATORIO (до фази OLE).

Результати: в дослідженні ORATORIO (до фази OLE) окрелізумаб знизив ризик підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії EDSS $\geq 7,0$ (HR 0,54, 95% CI: 0,31–0,92; $p = 0,022$). Екстрапольований середній час до підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії EDSS $\geq 7,0$ становив 12,1 і 19,2 року для плацебо та окрелізумабу відповідно (7,1-річна затримка [95% CI: від -4,3 до 18,4]). У MSBase середній час до підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії EDSS $\geq 7,0$ становив 12,4 року.

Порівнюючи екстрапольований середній час до підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії (EDSS $\geq 7,0$) в ORATORIO (усі фази дослідження) для груп плацебо та окрелізумабу, прогнозується, що окрелізумаб затримає час до підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії (EDSS $\geq 7,0$) на 7,1 років (95% CI: від -4,3 до 18,4) порівняно з плацебо. Аналіз чутливості, проведений без імпутації даних, показав аналогічну затримку в 7,5 років (дані не показані).

Отже, за даними дослідження ORATORIO (до фази OLE) окрелізумаб значно знизив ризик потреби в інвалідному візку на 46% порівняно з плацебо. Екстрапольовані дані (до фази OLE) свідчать про те, що лікування окрелізумабом затримує середній час до потреби в інвалідному візку на 7,1 року порівняно з плацебо, що вказує на значну довгострокову користь для пацієнтів із ППРС. Реальні дані з реєстру MSBase показують траєкторію інвалідності/інвалідизації, подібну до траєкторії, отриманої від пацієнтів, які отримували плацебо у дослідженні ORATORIO, тоді як початкові дані групи окрелізумабу у фазу OLE дослідження ORATORIO показують подібну траєкторію до екстраполяції пацієнтів, які отримували окрелізумаб у дослідженні ORATORIO (до фази OLE), що підтверджує правдоподібність цих екстраполяцій. Як наголошено у досьє час до потреби інвалідного візка є чітко визначеним результатом, який дозволяє проводити порівняння між дослідженнями та когортами. Крім того, це клінічно значимий результат для пацієнтів, оскільки високий рівень інвалідизації пов'язаний із низкою фізичних, емоційних і фінансових труднощів, а також із загальним зниженням якості життя пацієнтів із ППРС. Затримка часу до EDSS $\geq 7,0$ може полегшити деякі з цих навантажень.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу окрелізумаб, що представлена в досьє, експортувалась заявником безпосередньо із сторінки основного дослідження ORATORIO²⁰.

Загальна частка пацієнтів, які зазнали побічних реакцій (не враховуючи серйозні побічні реакції), становила 82% у групі окрелізумабу та 75% у групі плацебо. Серйозні побічні явища були зареєстровані у 20,4% у групі окрелізумабу та 22,2% пацієнтів у групі плацебо. Події, що призвели до виходу

²⁰

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194570?term=ocrelizumab&cond=Primary+Progressive+Multiple+Sclerosis&draw=2&rank=2>

з досліджуваного лікування, мали місце для 4,5% у групі окрелізумабу та 8,8% у групі плацебо.

Реакції, пов'язані з інфузією, були найбільш поширеними побічними ефектами в групі окрелізумабу та виникали у 39,30% пацієнтів, у групі плацебо - 25,52%. Інфекції були категорією побічних явищ, про які найчастіше повідомлялося, з однаковою частотою в групах окрелізумабу та плацебо (74,9% і 74,1% відповідно). Порівняно з групою плацебо в групі окрелізумабу повідомили про меншу частоту назофарингіту (22,6% проти 27,2% відповідно) та більшу частоту інфекцій верхніх дихальних шляхів (10,9% проти 5,9% відповідно). Про депресію та контузії частіше повідомлялося в групі плацебо порівняно з групою окрелізумабу (12,6% проти 7,6% і 7,95% проти 2,9%).

Загальна частка пацієнтів, у яких спостерігалася принаймні одне серйозне побічне явище, була подібною в групах окрелізумабу та плацебо (20,4% проти 22,2%). Частка пацієнтів, у яких виникла серйозна подія, класифікована як інфекція, була подібною як у групах окрелізумабу, так і в групах плацебо (8,1% проти 6,7%). Інфекції сечовивідних шляхів і пневмонія були найбільш частими серйозними інфекціями як у групах окрелізумабу, так і в групах плацебо (1% проти 0,8% та 1,03% проти 0,8% відповідно). Частка пацієнтів із серйозною подією, яку класифікували як новоутворення, була більшою в групі плацебо порівняно з групою окрелізумабу (3,4% проти 1,7%).

Загалом 22 пацієнтів (4,5%) припинили лікування окрелізумабом через побічні ефекти, а 21 пацієнтів (8,8%) вийшли з групи плацебо.

Під час подвійної сліпої фази дослідження ORATORIO було 4 випадки смерті: три в групі окрелізумабу і один у групі плацебо (причини не вказані).

Також у досьє представлений профіль безпеки окрелізумабу порівняно з плацебо за даними публікації Wolinsky et al. 2020²¹ (містить результати результати подвійно-засліпленої фази та відкритої розширеної фази лікування дослідження ORATORIO). Частота побічних ефектів серед усіх пацієнтів дослідження ORATORIO представлена з розрахунку на 100 пацієнто-років.

Частота побічних ефектів протягом усіх фаз дослідження в популяції, яка отримувала окрелізумаб, становила 238,09 на 100 пацієнто-років (95% СІ 232,71–243,57), що є нижчим за показник, який спостерігався у пацієнтів із ППРС до фази OLE, які отримували окрелізумаб - 252,09 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 244,39–259,98) або плацебо - 258,88 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 247,33–270,82).

Найчастішими побічними явищами були реакції, пов'язані з інфузією (протягом усіх фаз дослідження в популяції, яка отримувала окрелізумаб, - 22,24 подій на на 100 пацієнто-років (95% СІ 20,62–23,96); у пацієнтів із ППРС до фази OLE, які отримували окрелізумаб - 31,0 подій на на 100 пацієнто-років (95% СІ 28,3–33,9); у пацієнтів із ППРС до фази OLE, які отримували плацебо - 20,3 подій на на 100 пацієнто-років (95% СІ 17,2–23,8).

²¹ JS Wolinsky, DL Arnold, B Brochet et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020 19 (12):998-1009. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2). Epub 2020 DEC 01.

Рівень інфекцій протягом усіх фаз дослідження в популяції, яка отримувала окрелізумаб, становив 73,16 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 70,19–76,22), що відповідає показнику, який спостерігався до фази OLE для обох груп (72,5 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 66,5–79,0) для групи плацебо та 70,8 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 66,8–75,0) для групи окрелізумабу). Серйозні інфекції відбувалися з частотою 4,13 на 100 пацієнто-років (95% СІ 3,45–4,91) протягом усіх фаз дослідження, і ця загальна частота була подібною до тієї, що спостерігалася до фази OLE для обох груп (3,02 події на 100 пацієнто-років (95% СІ 1,89–4,57) у групі плацебо та 2,74 (95% СІ 1,99–3,68) у групі окрелізумабу). Як у групі окрелізумабу протягом усіх фаз дослідження ORATORIO, так і в обох групах подвійного сліпого періоду, найпоширенішими серйозними інфекціями були інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія та целюліт. Станом на 7 січня 2019 року частота всіх злоякісних новоутворень на 100 пацієнто-років у групі окрелізумабу протягом усіх фаз дослідження ORATORIO становила 0,91 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 0,61–1,32), а до фази OLE показник становив 0,27 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 0,03–0,99) для групи плацебо та 0,93 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 0,52–1,54) для групи окрелізумабу.

Частота побічних ефектів на 100 пацієнто-років, що призвели до припинення лікування, у групі окрелізумабу протягом усіх фаз дослідження ORATORIO становив 0,99 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 0,67–1,41) та був низьким до фази OLE в обох групах (1,10 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 0,47–2,16) у групі плацебо та 1,25 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 0,76–1,92) у групі окрелізумабу).

Загалом частота серйозних несприятливих подій протягом усіх фаз дослідження в популяції, яка отримувала окрелізумаб, становила 12,63 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 11,41–13,94), що відповідає показникам, які спостерігалися до фази OLE у групі окрелізумабу - 10,15 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 8,65–11,83) та у групі плацебо - 12,07 подій на 100 пацієнто-років (95% СІ 9,68–14,87).

Уповноважений орган зауважує, що профіль безпеки окрелізумабу порівняно з плацебо за даними публікації Wolinsky et al. 2020 представлений для усіх пацієнтів дослідження ORATORIO з розрахунку на 100 пацієнто-років. Наведені дані співставні з відсотковими даними та, ймовірно, така оцінка є більш повноцінним методичним підходом, ніж просто визначення відсотку пацієнтів з побічними явищами.

Окрелізумаб не включений до 22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року²².

Окрелізумаб не включений до **чинного 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102²³).

²² <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

²³ <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062023--1102-pro-zatverdzhennja-p%e2%80%99jatnacjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁴ відсутні затверджені галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України щодо лікування пацієнтів з РС.

Однак відповідно до наказу МОЗ України від 18.08.2020 № 1908 зі змінами “Про утворення та затвердження персональних складів мультидисциплінарних робочих груп з розробки галузевих стандартів медичної допомоги” затверджений склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою “Розсіяний склероз”²⁵.

У досьє представлений перелік міжнародних клінічних рекомендацій, настанов, згідно з якими окрелізумаб є рекомендованим для лікування пацієнтів із ППРС:

1. Практичні рекомендації з хворобо-модифікуючої терапії для дорослих з розсіяним склерозом Американської академії неврології, 2018 року (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, 2018)^{26,27}

Повторний перегляд 18 вересня 2021 року. Схвалено Консорціумом центрів розсіяного склерозу (Consortium of Multiple Sclerosis Centers), Асоціацією розсіяного склерозу Америки (Multiple Sclerosis Association of America) та Національним товариством розсіяного склерозу (National Multiple Sclerosis Society).

Окрелізумаб є єдиним препаратом при хворобо-модифікуючій терапії, який змінює прогресування захворювання у людей із ППРС, що перебувають у амбулаторному режимі.

Цільова популяція - дорослі, з РПРС (другий варіант, перша лінія, рівень А) або ППРС (перший варіант, перша лінія, рівень В), без вірусної інфекції гепатиту В, не вагітні.

В осіб із ППРС окрелізумаб, ймовірно, ефективніший, ніж плацебо, щодо зниження ризику прогресування інвалідності через 3 і 6 місяців (помірна достовірність доказів, 1 дослідження класу II; достовірність підвищена завдяки величині ефекту).

Клініцисти повинні пропонувати окрелізумаб людям із ППРС, які, ймовірно, отримають користь від цієї терапії, якщо тільки ризику лікування не переважають переваги (рівень В). Дана рекомендація має рівень В, недосягнення консенсусу через відмінності в уподобаннях пацієнтів було наслідком різного тлумачення рекомендації експертами.

2. Керівництво Європейського комітету з лікування та дослідження розсіяного склерозу (European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS) та Європейської академії неврології (European Academy of Neurology, EAN) щодо фармакологічного лікування осіб з розсіяним склерозом, 2018 (ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological

²⁴ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²⁵ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/dodatok-sklad_707-1.pdf

²⁶ <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/898>

²⁷ https://cdn-links.lww.com/permalink/wnl/a/wnl_2018_04_19_raegrant_neurology2017835181r1_sdc3.pdf

treatment of people with multiple sclerosis European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis, 2018)²⁸

Рекомендації розглянути можливість лікування окрелізумабом пацієнтів із ППРС (слабка рекомендація).

3. Група консенсусу з лікування розсіяного склерозу (MSTCG): заява про позицію щодо хворобо-модифікуючого лікування розсіяного склерозу (технічний документ), 2021 року (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper), 2021)²⁹

Ця заява про позицію (технічний документ) членів Компетентної мережі розсіяного склерозу (Competence Network Multiple Sclerosis), членів Асоціації німецьких неврологів, членів Німецького товариства неврології та членів Австрійського та Швейцарського неврологічних товариств.

Дані рекомендації щодо лікування в першу чергу застосовуються в німецькомовних країнах (щодо нормативних аспектів і схваленень), тоді як визначені рекомендації та підходи до лікування дуже актуальні для пацієнтів з РС у всьому світі.

Для ППРС окрелізумаб є єдиним схваленим засобом хворобо-модифікуючої терапії. У основному дослідженні було досягнуто значної затримки прогресування інвалідизації з початку ППРС, особливо в перший рік після початку терапії, у пацієнтів віком до 50 років і з короткою тривалістю захворювання. Це призвело до теоретичної затримки використання інвалідного візка до 7 років. Дані контрольованих досліджень за участю пацієнтів старшого віку (>55 років) з тривалим перебігом захворювання (>15 років) та вищим ступенем інвалідизації (показник EDSS > 6,5) відсутні.

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

Для оцінки ефективності витрат було використано метод “витрати-ефективність” (cost-effectiveness analysis), в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод “витрати-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY). Вибір методів фармакоеконічного аналізу було обґрунтовано заявником наявністю доведеної різниці у клінічній ефективності між заявленою медичною технологією (окрелізумаб) та медичною технологією порівняння (краща підтримуюча терапія) щодо показника ризику підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії.

Уникнення або призупинення прогресування інвалідизації є основною клінічною метою лікування пацієнтів визначеної цільової популяції. Структура моделі розроблена з урахуванням прогресування інвалідизації відповідно до розширеної шкали статусу інвалідності Куртцке (шкала EDSS), утворюючи 11

²⁸ https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517751049?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

²⁹ <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17562864211039648>

станів: десять станів по шкалі EDSS 0–9 та стан “смерть”. Розрахунки базуються на марківських ланцюгах з тривалістю циклу в 1 рік та горизонтом моделювання у 68 років. У фармакоекономічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%.

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

Таблиця 3. Результати фармакоекономічного аналізу окрелізумабу за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> окрелізумаб та краща підтримуюча терапія. <i>Компаратор:</i> краща підтримуюча терапія Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти, не вагітні жінки, особи, що не страждають на активну інфекцію, спричинену вірусом гепатиту В, хворі на ПППС з рівнем EDSS в межах 3-6 балів.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника. Заявник також здійснив розрахунки з урахуванням витрат пацієнта в якості додаткового сценарію.</p> <p>Часовий горизонт моделювання - 68 років (пожиттєвий). Початковий середній вік пацієнта становить 32 роки.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: У фармакоекономічній моделі було використано значення ризику підтвердженого прогресування інвалідизації після 24 тижнів від початку терапії окрелізумабом порівняно з плацебо з дослідження ORATORIO подвійно-засліпленої фази та відкритої розширеної фази дослідження (DBP+OLE)³⁰ (HR 0,54, 95% CI: 0,31–0,92; p = 0,022). Матриці вірогідностей переходу пацієнтів під час застосування плацебо були отримані з міжнародного реєстру MSBase³¹.</p> <p>Дані щодо безпеки: Частоти виникнення побічних реакцій отримані з клінічного дослідження ORATORIO³².</p> <p>Дані щодо корисності:</p>

³⁰ Butzkueven H, Spelman T, Horakova D, Hughes S, Solaro C, Izquierdo G, Kubala Havrdová E, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Hupperts R, Onofrij M, Lugaresi A, Taylor B; MSBase Study Group; Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Craveiro L, Freitas R, Model F, Overell J, Muros-Le Rouzic E, Sauter A, Wang Q, Wormser D, Wolinsky JS. Risk of requiring a wheelchair in primary progressive multiple sclerosis: Data from the ORATORIO trial and the MSBase registry. Eur J Neurol. 2022 Apr;29(4):1082-1090. doi: 10.1111/ene.14824. Epub 2021 May 6. PMID: 33724638; PMCID: PMC9292576.

³¹ https://tools.ispor.org/research_pdfs/60/pdf/files/PND18.pdf

³² <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194570>

		<p>Значення показників корисності були отримані з дослідження ORATORIO для станів EDSS 2-7. Для станів EDSS 0-1 та 8-9 значення були отримані з Orme et al., 2007³³, адже значення для аналогічних станів з дослідження ORATORIO не були валідними.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 68-річного (пожиттєвого) часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • █████ LYG для окрелізумабу та █████ LYG для кращої підтримуючої терапії; • █████ QALY для окрелізумабу та █████ QALY для кращої підтримуючої терапії. <p>Застосування окрелізумабу забезпечує додаткові █████ LYG та █████ QALY порівняно з кращою підтримуючою терапією, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати на лікарські засоби (окрелізумаб та інші); • витрати на премедикацію; • витрати на моніторинг; • витрати на лікування побічних реакцій; • витрати на діагностику. <p>Також заявником були окремо враховані непрямі витрати.</p> <p>Ціна на окрелізумаб представлена на основі конфіденційної цінової пропозиції та становить █████ грн за упаковку. Оптово-відпускна ціна на окрелізумаб (ТН ОКРЕВУС) становить 127 710, 00 грн відповідно до наказу МОЗ від від 08.04.2020 № 819. Витрати на одне застосування окрелізумабу для одного пацієнта становлять █████ грн за два флакони. Витрати на один річний цикл відповідно становлять █████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на пожиттєвий горизонт моделювання із дисконтуванням 3%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • із урахуванням непрямих витрат - █████ грн; • без врахування непрямих витрат - █████ грн. <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на пожиттєвий горизонт моделювання дисконтуванням 3%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • із урахуванням непрямих витрат - █████ грн; • без врахування непрямих витрат - █████ грн. <p>Різниця витрат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • із урахуванням непрямих витрат - █████ грн; • без врахування непрямих витрат - █████ грн.
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER):</p> <p>із урахуванням непрямих витрат</p> <ul style="list-style-type: none"> • █████ грн/LYG; • █████ грн/QALY; <p>без врахування непрямих витрат</p> <ul style="list-style-type: none"> • █████ грн/LYG;

³³ 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;10(1):54–60.

		<ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграм-торнадо. Однофакторний аналіз здійснено зі зміною значень вхідних параметрів на +/-20%. Параметрами, що найбільше впливають на інкрементальний показник ефективності витрат є варіація ціни на окрелізумаб, початковий вік пацієнтів, варіація показників корисності станів, ставки дисконтування. Також заявником було представлено результати ймовірнісного аналізу чутливості у вигляді діаграми розсіювання. Результати аналізу чутливості заявника підтверджують базовий висновок, що окрелізумаб є витратно-ефективною технологією.</p> <p><i>Витратно-ефективною вважається та технологія, значення ICER якої є нижчим за значення рекомендованого порогу платоспроможності. Результати аналізу чутливості заявника вказують на те, що окрелізумаб є водночас більш ефективною та більш витратною технологією порівняно з кращою підтримуючою терапією, проте значення ICER перевищують даний поріг платоспроможності в локальних умовах оцінки в Україні.</i></p>
5	<p>Припущення та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стани здоров'я були заокруглені до цілочислових значень EDSS для моделювання та узгодженості з повідомленими даними. Нецілочисельні стани EDSS згруповані в наступному найнижчому стані, тобто стани EDSS 6,0 та 6,5 враховуються як 6,0 і т.д. 2. Значення ймовірностей переходів між станами для пацієнтів, які отримують кращу підтримуючу терапію, відповідають аналогічним значенням з міжнародного реєстру MSBase, що описують природній перебіг захворювання. 3. Пацієнти, що припиняють застосування окрелізумабу в станах EDSS 7-9, продовжують отримувати лише кращу підтримуючу терапію. 4. Внутрішнє обмеження марковських моделей полягає в тому, що вони не мають пам'яті; тобто всі пацієнти з певним станом здоров'я мають однакову ймовірність переходу, незалежно від попереднього досвіду/історії. Це може не точно відображати реальний досвід пацієнтів; однак це припущення застосовується до всіх методів лікування та навряд чи призведе до упередженості щодо переваги одного лікування. 5. Початковий розподіл пацієнтів за станами EDSS 3-6 було отримано з дослідження ORATORIO.

Отже, за розрахунками заявника лікування окрелізумабом забезпечує додаткові ██████ LYG та ██████ QALY порівняно з кращою підтримуючою терапією. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (██████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн) у ██████ рази для пацієнтів з первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні окрелізумабу для лікування пацієнтів з первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу становить ██████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY), без урахування непрямих витрат.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) у ██████ рази. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁴.

Також заявником було представлено результати додаткового сценарію, що мав на меті відобразити ефективність витрат застосування окрелізумабу з урахуванням витрат пацієнта. Відповідно до результатів додаткового сценарію, сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (█████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (█████ грн) у ██████ рази для пацієнтів з первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу, а значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) становить ██████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) із врахуванням непрямих витрат.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування окрелізумабу порівняно з кращою підтримуючою терапією на підставі недисконтованих прямих медичних витрат для пацієнтів з первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу.

Для розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування окрелізумабу, було використано наступні дані:

- дані Центру медичної статистики МОЗ України для визначення кількості пацієнтів з РС у період з 2014 по 2017 рр.³⁵, а також частки жінок серед пацієнтів з РС (65%);
- дані електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) для визначення кількості пацієнтів з РС у 2021 році;
- дані звіту ECDC для визначення кількості хворих з активною інфекцією, спричиненою вірусом гепатиту В (0,3 на 100 000 осіб)³⁶;
- дані Державної служби статистики України щодо частки дітей в структурі вікового розподілу населення (18%), частки жінок віком більше 51 року в структурі населення (13%), а також коефіцієнту народжуваності (36,9 на 1000 жінок) для визначення кількості вагітних.

Ключовим обмеженням розрахунку орієнтовної потреби є недостатній період спостереження даних з ЕСОЗ для проведення регресійного аналізу. Оскільки проблема діагностики та статистики в Україні є доволі серйозною,

³⁴ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

³⁵ <http://medstat.gov.ua/>

³⁶ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-HEP-B-2020-final.pdf>

визначення цільової популяції з врахуванням шкали EDSS було реалізовано заявником, спираючись на міжнародний досвід. Відповідно частка пацієнтів з ППРС серед пацієнтів з РС (10%), а також частка пацієнтів у станах EDSS 3-6,5, що відповідає станам EDSS 3-6 у фармакоеконімічній моделі (34%), були отримані у вигляді зведених значень з іноземних та міжнародних джерел^{37,38,39,40,41,42,43}.

Заявником було представлено розрахунки та результати розрахунків із зазначенням діапазону витрат на заявлену медичну технологію від 0% до 100% для кожного окремого року аналізу. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 4 із урахуванням показників смертності та поступовим переходом на заявлену медичну технологію, тобто зі збільшенням частки нових пацієнтів на 20% щороку.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування окрелізумабу порівняно з кращою підтримуючою терапією

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	■	■	■	■	■
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	■	■	■	■	■
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується	■	■	■	■	■

³⁷ Kobelt, Gisela & Lindgren, Peter & Parkin, David & Francis, David & Johnson, Michael & Bates, David & Jönsson, Bengt. (2000). Costs and Quality of Life in Multiple Sclerosis. A Cross-Sectional Observational Study in the UK.

³⁸ Holland DP, Schlüter DK, Young CA, Mills RJ, Rog DJ, Ford HL, Orchard K; TONiC study group. Use of coping strategies in multiple sclerosis: Association with demographic and disease-related characteristics. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:214-222. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.016. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30412819.

³⁹ Waldemar Broła, Piotr Sobolewski, Marek Żak, Stanisław Flaga, Małgorzata Fudala, Dominik Siutka, Katarzyna Kapica, Monika Choraży, Alina Kułakowska, Adam Perenc, Halina Bartosik-Psujek, Marek Psujek, Andrzej Głąbiński, Małgorzata Pawelczyk, Szymon Gacek, Andrzej Potemkowski, Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 33, 2019, Pages 33-38, ISSN 2211-0348, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.009>.

⁴⁰ Piccinni C, Ronconi G, Calabria S, et al. Healthcare resources utilisation in primary progressive multiple sclerosis. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2018 Jul;39(7):1169-1174. DOI: 10.1007/s10072-018-3404-4. PMID: 29637449.

⁴¹ Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(1):2-13. doi: 10.3109/09540261003589216. PMID: 20233110.

⁴² Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 Jul;13(7):700-22. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x. PMID: 16834700.

⁴³ Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, Zhu F, Carruthers R, Ramanujam R, Ban M, Glaser A, Sawcer S, Tremlett H, Hillert J. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler*. 2017 Dec;23(14):1938-1946. doi: 10.1177/1352458517690618. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28155580; PMCID: PMC5700773.

використовувати заявлений лікарський засіб					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	■	■	■	■	■
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	■	■	■	■	■
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	■	■	■	■	■
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом, грн	■	■	■	■	■
з них витрати на окрелізумаб, грн	■	■	■	■	■
Додатковий вплив на бюджет, грн	■	■	■	■	■

Сукупні витрати протягом всього часового горизонту аналізу (5 років) у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становлять ■ грн, а у схемі лікування із заявленим лікарським засобом (“новий сценарій”) – ■ грн. Відповідно сукупні додаткові витрати за 5 років становитимуть ■ грн.

Заявником було порівняно витрати за один рік з рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році та зазначено, що при застосуванні окрелізумабу вплив на бюджет буде великим (перевищуватиме 100 млн грн).

За результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм щорічного 20%-го переходу при застосуванні окрелізумабу встановлено, що додатковий вплив на бюджет коливається в межах від [REDACTED] до [REDACTED] грн, а вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде середнім (від 38 до 100 млн грн) та великим (перевищуватиме 100 млн грн) в наступні роки аналізу, В той же час, з третього по п'ятий рік витрати на окрелізумаб перевищуватимуть рекомендовані значення порогу фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

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

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу окрелізумаб представлено порівняно з кращою підтримуючою терапією. Краща підтримуюча терапія (що включає стаціонарні послуги, послуги екстреної медичної допомоги, амбулаторна допомога (денний стаціонар, консультації лікарів, лабораторна та інструментальна діагностика), фармакологічне лікування (антидепресанти, знеболюючі засоби, антиспастичні засоби, засоби що використовуються при патології сечовипускання та кишківника, гормональні засоби, заспокійливі та седативні засоби, засоби, що використовуються при втомі тощо), медична реабілітація, лікування побічних реакцій) як компаратор для представлення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу є прийнятною та обґрунтованою.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу окрелізумаб представлена у досьє коректно за результатами багатоцентрового, рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами фази III (ORATORIO). Дане дослідження описано у публікаціях Montalban et al. 2017 (результати подвійно-засліпленої фази лікування до 120 тижнів) та Wolinsky et al. 2020 (результати відкритої розширеної фази лікування (проміжні дані про безпеку та ефективність протягом 3,5 років дослідження, тобто принаймні 6,5 років спостереження після початку дослідження ORATORIO).

Також у досьє представлена інформація з публікації Butzkueven et al., 2022, в якій було проведено оцінку впливу окрелізумабу на час досягнення EDSS $\geq 7,0$ протягом подвійно-засліпленої фази та фази OLE дослідження ORATORIO та кількісно визначено ймовірні довгострокові переваги шляхом екстраполяції результатів з використанням даних реальної когорти пацієнтів з ППРС з реєстру MSBase.

Протягом подвійно-засліпленої фази дослідження лікування окрелізумабом порівняно з плацебо призвело до статистично значущого зниження ризику 12-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації (HR 0,76; 95% CI від 0,59 до 0,98; $p = 0,0321$) та 24-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації (HR 0,75; 95% CI від 0,58 до 0,98; $p = 0,0365$). З урахуванням лише даних відкритої фази HR становить 0,98, 95% CI від 0,71 до 1,35; $p=0,90$; з урахуванням

даних усіх фаз дослідження HR - 0,72, 95% CI від 0,58 до 0,89; $p=0,0021$. Змодельований результат контрфактичного аналізу HR - 0,67, 95% CI від 0,52 до 0,86.

Окрелізумаб асоціювався з відносним скороченням прогресування у часі завершення тесту T25-FW від вихідного рівня до 120-го тижня порівняно з плацебо ($p=0,0404$). З урахуванням лише даних відкритої фази HR становить 0,71, 95% CI від 0,52 до 0,97; $p=0,0283$; з урахуванням даних усіх фаз дослідження HR - 0,77, 95% CI від 0,64 до 0,94; $p=0,0101$. Змодельований результат контрфактичного аналізу HR - 0,74, 95% CI від 0,59 до 0,93.

Лікування окрелізумабом порівняно з плацебо було пов'язане зі зменшенням загального об'єму гіперінтенсивних уражень T2 від вихідного рівня до 120-го тижня ($p=0,0001$) та зі зниженням відносної швидкості зміни об'єму головного мозку, вимірної від 24 до 120 тижня ($p = 0,0206$).

Пацієнти в групі окрелізумабу порівняно з пацієнтами групи плацебо зазнали менш динамічного погіршення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям HRQoL (SF-36 PCS) від вихідного рівня до 120-го тижня ($p = 0,6034$), однак різниця у результаті статистично не значуща.

За результатами відкритої фази лікування дослідження час до потреби у інвалідному візку ($EDSS \geq 7,0$) на 312 тижні був нижчим у пацієнтів, які постійно отримували окрелізумаб, ніж у тих, хто перейшов на окрелізумаб ($p=0,0274$). З урахуванням лише даних відкритої фази HR становить 0,66, 95% CI від 0,32 до 1,36; $p=0,26$; з урахуванням даних усіх фаз дослідження HR - 0,58, 95% CI від 0,38 до 0,89; $p=0,0112$. Змодельований результат контрфактичного аналізу HR - 0,70, 95% CI від 0,57 до 0,86.

У дослідженні ORATORIO (до відкритої фази) окрелізумаб знижував ризик 24-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації до $EDSS \geq 7,0$ (HR 0,54, 95% CI від 0,31 до 0,92; $p = 0,022$). Екстрапольований середній час до 24-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації до $EDSS \geq 7,0$ становив 12,1 і 19,2 року для плацебо та окрелізумабу відповідно (7,1-річна затримка [95% CI від -4,3 до 18,4]). Значення довірчого інтервалу змодельованого результату свідчить про недостатню точність наведеної моделі та демонструє можливість отримання результатів від прискорення на 4,3 роки до затримки на 18,4 роки. Реальні дані з реєстру MSBase, а саме середній час 24-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації до $EDSS \geq 7,0$ становив 12,4 року, що показують траєкторію інвалідизації, подібну до траєкторії, отриманої від пацієнтів, які отримували плацебо у дослідженні ORATORIO.

Порівняльна безпека окрелізумабу та плацебо у досьє представлена коректно як у вигляді відсотку пацієнтів з побічними явищами (за даними clinicaltrials.gov), так і у перерахунку на 100 пацієнто-років (Wolinsky et al. 2020). Наведені дані у перерахунку на 100 пацієнто-років співставні з відсотковими даними. За даними clinicaltrials.gov у дослідженні ORATORIO загальна частка пацієнтів, які зазнали побічних реакцій (не враховуючи серйозні побічні реакції), становила 82% у групі окрелізумабу та 75% у групі плацебо. Реакції, пов'язані з інфузією, були найбільш поширеними побічними ефектами в групі окрелізумабу та виникали у 39,30% пацієнтів, у групі плацебо - 25,52%. Інфекції були

категорією побічних явищ, про які найчастіше повідомлялося, з однаковою частотою в групах окрелізумабу та плацебо (74,9% і 74,1% відповідно). Загальна частка пацієнтів, у яких спостерігалось принаймні одне серйозне побічне явище, була подібною в групах окрелізумабу та плацебо (20,4% проти 22,2%). Частка пацієнтів, у яких виникла серйозна подія, класифікована як інфекція, була подібною як у групах окрелізумабу, так і в групах плацебо (8,1% проти 6,7%). Частка пацієнтів із серйозною подією, яку класифікували як новоутворення, була більшою в групі плацебо порівняно з групою окрелізумабу (3,4% проти 1,7%). Загалом 22 пацієнти (4,5%) припинили лікування окрелізумабом через побічні ефекти, а 21 пацієнт (8,8%) вийшов з групи плацебо. Під час подвійної сліпої фази дослідження ORATORIO було 4 випадки смерті: три в групі окрелізумабу і один у групі плацебо (причини не вказані).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування окрелізумабу має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з кращою підтримуючою терапією. 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.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм щорічного 20%-го переходу при застосуванні окрелізумабу встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [REDACTED] до [REDACTED] грн, а сукупні додаткові витрати за 5 років становитимуть [REDACTED] грн, що є коректним. Відповідно до результатів аналізу впливу на показники бюджету, за сценарієм щорічного 20%-го переходу при застосуванні окрелізумабу вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде середнім (від 38 до 100 млн грн), великим (перевищуватиме 100 млн грн) в наступні роки аналізу відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, а витрати на окрелізумаб перевищуватимуть рекомендоване значення порогу фінансової доступності в Україні з третього по п'ятий рік аналізу, що є коректним.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу окрелізумаб для лікування дорослих пацієнтів з первинно прогресуючою

формою розсіяного склерозу з метою включення лікарського засобу до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затверджених постановою КМ України від 7 березня 2022 р. № 216, 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.

За результатами багатоцентрового, рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами фази III (ORATORIO) протягом подвійно-засліпленої фази дослідження лікування окрелізумабом порівняно з плацебо призвело до статистично значущого зниження ризику 12-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації (HR 0,76; 95% CI від 0,59 до 0,98; $p = 0,0321$) та 24-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації (HR 0,75; 95% CI від 0,58 до 0,98; $p = 0,0365$). З урахуванням лише даних відкритої фази дослідження (тобто коли пацієнтів, які отримували плацебо переводили на терапію окрелізумабом, а пацієнти, які отримували окрелізумаб продовжували терапію окрелізумаб) HR - 0,98, 95% CI від 0,71 до 1,35; $p=0,90$; з урахуванням даних усіх фаз дослідження HR - 0,72, 95% CI від 0,58 до 0,89; $p=0,0021$.

Окрелізумаб асоціювався з відносним скороченням прогресування у часі завершення тесту T25-FW від вихідного рівня до 120-го тижня порівняно з плацебо ($p=0,0404$). З урахуванням лише даних відкритої фази дослідження HR-0,71, 95% CI від 0,52 до 0,97; $p=0,0283$; з урахуванням даних усіх фаз дослідження HR - 0,77, 95% CI від 0,64 до 0,94; $p=0,0101$. Змодельований результат контрфактичного аналізу HR - 0,74, 95% CI від 0,59 до 0,93.

Лікування окрелізумабом порівняно з плацебо було пов'язане зі зменшенням загального об'єму гіперінтенсивних уражень T2 від вихідного рівня до 120-го тижня ($p=0,0001$) та зі зниженням відносної швидкості зміни об'єму головного мозку, виміряної від 24 до 120 тижня ($p = 0,0206$).

Пацієнти в групі окрелізумабу порівняно з пацієнтами групи плацебо зазнали менш динамічного погіршення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям HRQoL (SF-36 PCS) від вихідного рівня до 120-го тижня ($p = 0,6034$), однак різниця у результаті статистично не значуща.

У дослідженні ORATORIO (до відкритої фази) окрелізумаб знижував ризик 24-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації до EDSS $\geq 7,0$ (HR 0,54, 95% CI: 0,31–0,92; $p=0,022$); з урахуванням лише даних відкритої фази становив HR 0,66, 95% CI від 0,32 до 1,36; $p=0,26$; з урахуванням даних усіх фаз дослідження HR - 0,58, 95% CI від 0,38 до 0,89; $p=0,0112$. Прогнозується, що окрелізумаб порівняно з плацебо затримає 24-тижневе підтвержене прогресування інвалідизації до EDSS $\geq 7,0$ на 7,1 року (95% CI від -4,3 до 18,4).

За даними дослідження ORATORIO загальна частка пацієнтів, у яких спостерігалася принаймні одне серйозне побічне явище, була подібною в групах

окрелізумабу та плацебо (20,4% проти 22,2%). Загальна частка пацієнтів, які зазнали побічних реакцій (не враховуючи серйозні побічні реакції), становила 82% у групі окрелізумабу та 75% у групі плацебо. Реакції, пов'язані з інфузією, були найбільш поширеними побічними ефектами в групі окрелізумабу (39,30%) порівняно з групою плацебо (25,52%). Інфекції були категорією побічних явищ, про які найчастіше повідомлялося, з однаковою частотою в групах окрелізумабу та плацебо (74,9% і 74,1% відповідно). Частка пацієнтів із серйозною подією, яку класифікували як новоутворення, була більшою в групі плацебо порівняно з групою окрелізумабу (3,4% проти 1,7%)

Відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій, настанов окрелізумаб є рекомендованим для лікування пацієнтів із ППРС (2018 року, 2021 року). Додатково зазначено, що окрелізумаб є єдиним препаратом при хворобомодифікуючій терапії, який змінює прогресування захворювання у людей із ППРС.

За розрахунками заявника лікування окрелізумабом забезпечує додаткові LYG та QALY порівняно з кращою підтримуючою терапією. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (грн) у рази для пацієнтів з первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу. При застосуванні окрелізумабу для лікування пацієнтів з первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу становить грн на рік доданого життя (LYG) та грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY), без урахування непрямих витрат. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) у рази.

Сукупні витрати протягом всього часового горизонту аналізу (5 років) у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становлять грн, а у схемі лікування із заявленим лікарським засобом (“новий сценарій”) – грн. Відповідно за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм щорічного 20%-го переходу при застосуванні окрелізумабу встановлено додатковий вплив на бюджет, додаткові витрати, що виникають при застосуванні окрелізумабу, коливатимуться від до грн щороку, а сукупні додаткові витрати за 5 років становитимуть грн.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм щорічного 20%-го переходу при застосуванні окрелізумабу вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перший рік буде середнім (від 38 до 100 млн грн) та великим (перевищуватиме 100 млн грн) в наступні роки аналізу. В той же час, з третього по п'ятий рік витрати на окрелізумаб перевищуватимуть значення фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарських засобів до (з)

переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я встановлено:

- наявність міжнародних клінічних настанов з рекомендацією окрелізумабу для лікування пацієнтів із ППРС (2018 року, 2021 року);

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності дослідження ORATORIO підтверджено клінічні переваги окрелізумабу порівняно з плацебо із статистично значущою різницею у результаті, а саме за такими клінічними точками: зниження ризику 12-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації ($p = 0,0321$) та 24-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації ($p = 0,0365$) протягом подвійно-засліпленої фази та з урахуванням даних подвійно-засліпленої та відкритої фаз дослідження ($p=0,0021$). Окрелізумаб порівняно з плацебо знижував ризик 24-тижневого підтвердженого прогресування інвалідизації до EDSS $\geq 7,0$ як протягом подвійно-засліпленої фази дослідження ORATORIO ($p=0,022$), так і з урахуванням даних усіх фаз дослідження ($p=0,0112$). Прогнозується, що окрелізумаб порівняно з плацебо затримає 24-тижневе підтвержене прогресування інвалідизації до EDSS $\geq 7,0$ на 7,1 року (95% CI від -4,3 до 18,4). Лікування окрелізумабом порівняно з плацебо було пов'язане зі зменшенням загального об'єму гіперінтенсивних уражень T2 від вихідного рівня до 120-го тижня ($p=0,0001$) та зі зниженням відносної швидкості зміни об'єму головного мозку, виміряної від 24 до 120 тижня ($p=0,0206$). Пацієнти в групі окрелізумабу порівняно з пацієнтами групи плацебо зазнали менш динамічного погіршення якості життя, пов'язана зі здоров'ям HRQoL (SF-36 PCS) від вихідного рівня до 120-го тижня ($p=0,6034$), однак різниця у результаті статистично не значуща.

- за результатами аналізу порівняльної безпеки окрелізумабу та кращої підтримуючої терапії частка пацієнтів, у яких спостерігалася принаймні одне серйозне побічне явище, була подібною між групами окрелізумабу та плацебо (20,4% проти 22,2%); частка пацієнтів, які зазнали побічних реакцій (не враховуючи серйозні побічні реакції), становила 82% у групі окрелізумабу та 75% у групі плацебо. Реакції, пов'язані з інфузією, були найбільш поширеними побічними ефектами в групі окрелізумабу порівняно з кращою підтримуючою терапією (39,30% vs 25,52% відповідно). Інфекції були категорією побічних явищ, про які найчастіше повідомлялося, з однаковою частотою в групах окрелізумабу та плацебо (74,9% і 74,1% відповідно);

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні окрелізумабу порівняно зі кращою підтримуючою терапією свідчать, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показників ефективності витрат ICER (████████ грн/QALY) перевищують показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн);

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм щорічного 20%-го переходу при застосуванні окрелізумабу встановлено додатковий вплив на бюджет - додаткові витрати коливатимуться від ██████████ до ██████████ грн щороку, а порівняно з рекомендованою шкалою оцінки впливу

на бюджет в Україні вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім у перший рік (від 38 до 100 млн грн), великим у наступних роках (перевищує 100 млн грн) та будуть перевищувати значення порогу фінансової доступності у [] та [] разів у третьому та п'ятому роках аналізу відповідно;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (розсіяний склероз не віднесено до Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки»), проте наявна незадоволена медична потреба у лікуванні пацієнтів із первинно прогресуючим розсіяним склерозом хворобо-модифікучими лікарськими засобами в Україні;

- епідемологічні показники щодо захворювання (відповідно до даних з міжнародного реєстру MSBase⁴⁴ станом на 2019 рік поширеність РС в Україні становить 48 осіб на 100 000 осіб, або 20 924 пацієнти, а захворюваність – 3,7 осіб на 100 000 осіб, або 1 626 пацієнти);

- орієнтовна потреба в лікарському засобі окрелізумаб відповідно до інформації з досьє на 2023 рік становитиме 841 пацієнти, 867 - у 2024, 894 - у 2025, 922 - у 2026, 950 - у 2027 роках;

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу окрелізумаб відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу окрелізумаб для лікування дорослих пацієнтів з первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу (в межах балів шкали EDSS 3-6,5), беручи до уваги результати аналізу економічної доцільності. З метою досягнення економічної доцільності застосування окрелізумабу на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України рекомендованим є зниження ціни на даний лікарський засіб не менш ніж на []% та []% від заявленої цінової пропозиції (відповідно до аналізу “витрати-корисність”) до рівня [] грн та [] грн відповідно до порогу 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).

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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

⁴⁴ <https://www.atlasofms.org/chart/ukraine/epidemiology/number-of-people-with-ms>