

ЗАЯВА
на проведення державної оцінки медичних технологій

1. Інформація про заявника:

- 1) ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна»;
- 2) вул. Московська 32/2б м. Київ, 01010 Україна
- 3) Номер телефону: + 38 044 498 0888
- 4) адреса електронної пошти: office@its.jnj.com

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) торговельна назва лікарського засобу: Дарзалекс®
- 2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: даратумумаб (daratumumab)
- 3) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини): діюча речовина: daratumumab; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (Е 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.
- 4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів): Концентрат для розчину для інфузій
- 5) відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні: Реєстраційне посвідчення № UA/18025/01/01 видане відповідно до наказу МОЗ України №1081 від 02.06.2021. Термін дії реєстраційного посвідчення з 09.04.2020 по 09.04.2025.
- 6) фармакологічна дія лікарського засобу: Даратумумаб — це моноклональне антитіло IgG1-каппа людини, що зв'язується з білком CD38, який експресується на високому рівні на поверхні пухлинних клітин множинної мієломи, а також на різних рівнях на клітинах і тканинах інших типів. Білок CD38 виконує декілька функцій, таких як адгезія, опосередкована рецепторами, сигнальна та ферментативна активність.

Встановлено, що даратумумаб сильно інгібує *in vivo* ріст пухлинних клітин, що експресують CD38. На підставі досліджень *in vitro*, даратумумаб може виконувати декілька ефекторних функцій, наслідком чого є імуніопосередкована загибель пухлинних клітин. Ці дослідження дозволяють припустити, що даратумумаб може викликати лізис пухлинних клітин шляхом комплемент-залежної цитотоксичності, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, а також антитілозалежного клітинного фагоцитозу у злоскісних пухлинах, що експресують CD38. У результаті лізису клітин, опосередкованого даратумумабом, зменшується чисельність підгруп мієлоїдних супресорних клітин (CD38+MDSC), регуляторних Т-клітин (CD38+Tregs) та В-клітин (CD38+Bregs). Як відомо, Т-клітини (CD3+, CD4+ і CD8+) експресують CD38 залежно від стадії розвитку та рівня активації. При лікуванні даратумумабом спостерігалось значне збільшення абсолютної кількості CD4+ і CD8+ Т-клітин, а також відсотка лімфоцитів в периферичній крові та кістковому мозку. Крім того, секвенування ДНК рецептора Т-клітин підтвердило, що клональність Т-клітин збільшується при застосуванні даратумумабу, що вказує на його імунотулюючу дію, яка може сприяти клінічній відповіді.

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

7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.

8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява: як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імунотулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії;

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

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

10) спосіб застосування:

Рецидивуюча/рефрактерна множинна мієлома.

Схема застосування препарату як монотерапії та у комбінації з леналідомідом (режим застосування у вигляді 4-тижневих циклів): рекомендована доза Дарзалексу® становить 16 мг/кг маси тіла. Лікарський засіб вводять шляхом внутрішньовенних інфузій відповідно до схеми застосування, яка представлена в таблиці. Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації.

Схема застосування препарату Дарзалекс® як монотерапії та у комбінації з леналідомідом (режим застосування у вигляді 4-тижневих циклів).

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

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

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

11) 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: немає. Множинну мієлому включено до переліку орфанних захворювань відповідно до Наказу МОЗ України №778 від 27.10.2014 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань». Орфанні нозології не було включено до переліку пріоритетних станів в Україні із зазначенням необхідності їх фінансування за принципом соціальної солідарності.

3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу. Зазначити перелік (номенклатуру) або документ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Якщо пункти 4-13 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, зазначити, які частини інформації в цих пунктах є конфіденційними та надати обґрунтування щодо конфіденційного характеру такої інформації.

Множинна мієлома (ММ) або мієломна хвороба (МХ) відноситься до патології В-клітинного ряду лімфоцитів, яка спочатку була описана клінічно, але в подальшому були проведені її значні дослідження на молекулярному рівні.

ММ є хворобою людей похилого віку — загалом, тільки 35 % осіб молодше 65 років на час встановлення діагнозу, водночас інші дві третини — старшого віку. Вік є незалежним прогностичним фактором перебігу ММ. Упродовж останнього десятиріччя показник виживаності хворих з первинною ММ, особливо пацієнтів молодше 60 років, значно збільшився.

Останнім часом результати лікування хворих значно поліпшилися, передусім завдяки появі у розпорядженні лікарів принципово нових біологічних препаратів, без яких терапевтичні можливості для даної групи пацієнтів були значно обмеженими. Упродовж останніх років для застосування у пацієнтів із ррММ були схвалені інноваційні біологічні протипухлинні ЛЗ. Одним із найсучасніших ІМП, зареєстрованих в Україні, є даратумумаб — моноклональне антитіло людини IgG, що характеризується таргетною протипухлинною активністю, асоційованою з імуномодуляторним механізмом дії.

Оскільки ММ є невиліковним захворюванням, при якому виникають його рецидиви, за умови застосування препаратів, які наразі включено до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за напрямками використання бюджетних коштів за бюджетною програмою КПКВК 2301400 "Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру" за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», у до 50% пацієнтів відзначають рецидив захворювання. Це свідчить про наявність значної клінічної потреби у включенні даратумумабу до **Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за напрямками використання бюджетних коштів за бюджетною програмою КПКВК 2301400 "Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру" за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».**

Згідно інструкції для медичного застосування даратумумабу, препарат треба призначати після попередніх ліній терапії із застосуванням ІП та ІМП, і відповідно до міжнародних клінічних настанов із лікування ММ, цільовою популяцією є пацієнти з ррММ, яким попередньо були застосовані лінії терапії з використанням ІМП та ІП.


Після оцінки даних Національного канцер-реєстру України за 2019 р., роведений аналіз кількості пацієнтів з ррММ до попередніх ліній терапії, включаючи ІП та ІМП, яким може бути показане застосування даратумумабу або комбінації Пом + ндДекс, визначив цільову когорту пацієнтів у розмірі 46–51 пацієнтів упродовж 2021–2025 рр. Середній вік пацієнта в моделі був прийнятий за 68 років.

Проведені клінічний та фармакоеконічний аналізи застосування монотерапії даратумумабом та комбінації Помалідомід/Дексаметазон при лікуванні ррММ.

Побудована модель Маркова, яка кількісно відображає вплив кожного з варіантів лікування на збереження років життя пацієнта та їх якість впродовж цих років. Фармакоеконічний аналіз проведений за методом «витрати–ефективність» та «витрати–корисність». Встановлено, що застосування даратумумабу є більш ефективною, технологією порівняно із Помалідомід/дексаметазоном.

Проведений багатофакторний аналіз чутливості за найбільш впливовими параметрами моделі — ціною ЛЗ, горизонтом дослідження, ставкою дисконтування та діапазоном клінічної ефективності технологій охорони здоров'я — виявив стійкість результатів економічного дослідження та витратно-ефективний статус технології застосування даратумумабу порівняно з Помалідомід/дексаметазон при лікуванні ММ.

Зроблено висновок про те, що застосування монотерапії даратумумабом порівняно з Помалідомід/дексаметазон є витратно-ефективною технологією.

Наголовок вступу з питань (найменування посади уповноваженої особи заявника)	 (підпис)
регіонального розв'язу	02 12 20 21 р.