

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
гільтеритиніб

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 26.11.2025

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 26.11.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

КСОСПАТА - таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 40 мг; по 21 таблетці, вкритій плівковою оболонкою, у блістері; по 4 блістери в картонній коробці;

РП UA/20118/01/01, термін дії необмежений з 17.07.2023 по 17.07.2028.

Виробник - Делфарм Меппел Б.В., Нідерланди, Астеллас Фарма Інк. Язу Технолоджі Центр (виробництво bulk), Японія.

Заявник - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди.

2) торговельна назва лікарського засобу:

КСОСПАТА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

гільтеритиніб/gilteritinib

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

діюча речовина: гільтеритиніб;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг гільтеритинібу (у вигляді фумарату);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат; плівкова оболонка: гіпромелоза, тальк, макрогол, титану діоксид, заліза оксид жовтий (Е172).

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 40 мг; по 21 таблетці, вкритій плівковою оболонкою, у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування препаратом Ксоспата повинен починати і контролювати лікар, який має досвід застосування протиракової терапії.

Перед прийомом гільтеритинібу пацієнти з рецидивом або рефрактерним ГМЛ повинні мати підтвердження мутації FMS-подібної тирозинкінази 3 (FLT3) (внутрішня тандемна дуплікація [TTD] або домен тирозинкінази [TKD]) за допомогою валідованого тесту.

Лікування препаратом Ксоспата може бути відновлене у пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT).

Дозування

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

Рекомендована початкова доза становить 120 мг гільтеритинібу (три таблетки по 40 мг) один раз на добу.

Хімічний склад крові, включаючи креатинфосфокінази, слід оцінювати до початку лікування, на 15-й день і щомісяця протягом всього курсу лікування.

Електрокардіограму (ЕКГ) слід виконувати до початку лікування гільтеритинібом, на 8 і 15 день 1 циклу і до початку наступних трьох місяців лікування.

Лікування слід продовжувати до того часу, поки у пацієнта не зникне клінічна користь від лікарського засобу Ксоспата або поки не виникне неприйнятна токсичність. Відповідь може бути відкладена, тому слід розглянути можливість продовження лікування в запропонованій дозі на термін до 6 місяців, щоб надати час для належної клінічної відповіді.

При відсутності відповіді [пацієнт не досяг повної ремісії (CRc)] після 4 тижнів лікування, доза може бути збільшена до 200 мг (п'ять таблеток по 40 мг) один раз на день, якщо це нормально переноситься або клінічно виправдано.

Лікарський засіб Ксоспата слід приймати приблизно в один і той же час кожного дня. Якщо доза пропущена або не прийнята в звичайний час, дозу слід прийняти як можна швидше в той же день, а пацієнти повинні повернутися до звичайного графіка на наступний день. Якщо після прийому засобу виникає блювання, пацієнти не повинні приймати іншу дозу, але повинні повернутися до звичайного графіка на наступний день.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Ксоспата призначений для перорального застосування.

Таблетки можна приймати з їжею або без неї. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, їх не можна розламувати або подрібнювати.

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

КСОСПАТА - таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 40 мг; по 21 таблетці, вкритій плівковою оболонкою, у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

РП UA/20118/01/01, термін дії необмежений з 17.07.2023 по 17.07.2028.

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

Механізм дії

Гільтеритинібу фумарат є інгібітором FLT3 і AXL.

Гільтеритиніб пригнічує передачу сигналів і проліферацію рецептора FLT3 в клітинах, екзогенно експресуючи FLT3, включаючи FLT3-ITD, FLT3-D835Y та FLT3-ITD-D835Y, надалі викликає апоптоз в лейкозних клітинах, що експресують FLT3-ITD.

Фармакотерапевтична група: Протипухлинні засоби, інгібітори протеїнкіназ. Код АТХ L01E X13.

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

Лікарський засіб Ксоспата показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдним лейкозом (далі - ГМЛ) з мутацією FLT3.

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

Лікарський засіб Ксоспата показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3.

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:

Наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки²", пріоритетними напрямками є

² Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки" <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: онкологічні захворювання.

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зауважує, що відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р "Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року"³ онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

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)

Гострі лейкози формують гетерогенну групу злоякісних гематологічних захворювань, при яких лейкемічні бластні клітини накопичуються в кістковому мозку і, в більшості випадків, в крові.

Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ГМЛ поділяється на:

- ГМЛ зі специфічними генетичними аномаліями;
- ГМЛ з мієлодиспластичними змінами;
- ГМЛ або мієлодиспластичний синдром, пов'язаний із цитотоксичною або радіаційною терапією;
- ГМЛ не класифікований;
- мієлоїдна саркома (пухлина, яка складається з ГМЛ клітин);
- інші рідкісні підтипи⁴.

Клінічна картина ГМЛ включає:

- загальні симптоми (лихоманка, слабкість, болі у кістках і суглобах тощо);
- симптоми, пов'язані з анемією;
- симптоми, пов'язані з порушенням імунітету (болючі афти або виразки, активізація герпесної інфекції, підвищена схильність до бактеріальних інфекцій та грибкових інвазій);
- симптоми геморагічного діатезу (симптоми тромбоцитопенії – переважно кровотечі з ясен і носа, пурпура на шкірі та слухових оболонках; кровотеча зі статевих шляхів та шлунково-кишкового тракту);
- симптоми лейкостазу. Виникають у ~5% хворих і є наслідком порушення мікроциркуляції крові, пов'язаного з гіперлейкоцитозом (>100 000/мкл);
- симптоми інфільтрації органів лейкозними клітинами (інфільтрація шкіри у вигляді плоских висипань або вузликів та ясен, спленомегалія або гепатомегалія, лімфаденопатія, симптоми ураження дихальної системи, включно з тяжкою формою дихальної недостатності тощо);

³ Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р "Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року", <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhvalennia-natsionalnoi-strategii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvoren-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>

⁴ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3209>

- біль у животі та перитонеальні симптоми⁵.

Щорічна захворюваність становить близько 3-4 нових випадки на 100 000 осіб. У віці до 40-50 років щороку реєструють 2 випадки на 100 000 осіб. Щорічна кількість зареєстрованих захворювань зростає до 150-200 випадків на 100 000 осіб у віці до 75 років. Виявити причину захворювання вдається рідко. До відомих факторів ризику належать: лікування алкілованими цитотоксичними препаратами, етопозидом чи антрациклінами, вплив іонізуючої радіації та органічних розчинників (особливо бензолу)⁴.

Внутрішня дуплікація гену FLT3 (FLT3-ITD) спостерігається у ~20% хворих із нормальним каріотипом. Співвідношення алелів FLT3-ITD/нормальний FLT3 $\geq 0,5$, визначене як «високе», вказує на належність до групи з гіршим прогнозом через високий ризик рецидивів⁵.

ГМЛ (С92.0 за МКХ-10) включений в Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, затверджений наказом МОЗ України від 27.10.2014 р. № 778, за кодом Orpha.net 519, що відповідає нозології «Гострий мієлоїдний лейкоз».

За даними Національного канцер-реєстру України, кількість встановлених випадків ГМЛ становила в 2021 році: 394 чоловіків, 335 жінок. Кількість зареєстрованих випадків на лейкемії в 2022 році становила 1911. Питома вага лейкемії в статеві-віковій структурі смертності населення України становила в 2021 році: чоловіки 18-29 років – 12,6%, жінки 18-29 років – 20%. Рецидив ГМЛ розвивається приблизно у 50% усіх пацієнтів, які досягли ремісії після первинного лікування, і може тривати від кількох місяців до кількох років після лікування⁶. Мутації гена FMS-подібної тирозинкінази 3 (FLT3) трапляються приблизно в 30% усіх випадків ГМЛ, причому внутрішня тандемна дуплікація (ITD) є найпоширенішим типом мутації FLT3 (FLT3-ITD; приблизно 25% усіх випадків ГМЛ). FLT3-ITD є поширеною мутацією драйвера, яка супроводжується високим лейкемічним тягарем і має поганий прогноз у пацієнтів з ГМЛ. Мутації FLT3-TKD мають нижчу частоту при ГМЛ (приблизно 7-10% усіх випадків)⁷.

Таким чином, **цільовою популяцією** в досьє є дорослі пацієнти обох статей з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ та мутацією FLT3.

Як зазначено заявником, мутації FLT3 поділяють на два основних типи – FLT3-ITD (внутрішня тандемна дуплікація) та FLT3-TKD (мутації в домені тирозинкінази). Уповноважений орган зауважує, що визначення типу мутації FLT3 здійснюється за допомогою молекулярно-генетичних методів, які доступні в Україні, зокрема проводиться виявлення FLT3 D835 (TKD) та FLT3 ITD⁸.

Уповноважений орган провів аналіз реальної клінічної практики щодо того, чи забезпечується аналіз на визначення статусу мутації FLT3 за кошти державного бюджету та зазначає наступне. За даними фахівців КНП “Київська міська клінічна лікарня №9” проведення цитогенетичного тестування на визначення статусу мутації FLT3 не є рутинною практикою та не забезпечується за кошти державного бюджету, спеціалістами КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради” та КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова Вінницької обласної ради” зазначено, що проведення цитогенетичного тестування забезпечується за кошти державного бюджету частково, при наявності договору між закладом та лабораторією, при цьому фахівцями КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” відмічено, що проведення цитогенетичного тестування на визначення статусу FLT3 в закладі є рутинною практикою та забезпечується за кошти державного бюджету. Таким чином, уповноважений орган підтверджує, що молекулярно-генетичні методи для визначення обох субтипів мутації (FLT3-ITD та FLT3-TKD (D835)) є доступними в Україні, проте дане тестування не повністю

⁵ <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.V1.E.1>

⁶ <https://media.leukaemiacare.org.uk/wp-content/uploads/Relapse-in-Acute-Myeloid-Leukaemia-AML-Web-Version.pdf>

⁷ <https://www.nature.com/articles/s41375-018-0357-9>

⁸ <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkogematologiya/73792-gostrij-mlodnij-lejkoz-zmutatcyu-FLT3-osoblivost-zahvoryuvannya-rol-ngbtov?utm>

фінансується за кошти державного бюджету, що може створювати перешкоди для своєчасної діагностики у пацієнтів з ГМЛ, для яких визначення мутації FLT3 є вирішальним для призначення таргетної терапії.

Алгоритм розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником надано наступним чином:

- прогнозування захворюваності на ГМЛ серед дорослого населення на 2024 – 2030 роки з використанням даних звітів про захворювання на злоякісні новоутворення (форма №7) Центру громадського здоров'я МОЗ України за 2016 – 2023 роки;

- розрахунок кількості пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим перебігом ГМЛ, що становить 57% відповідно до даних звіту Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) щодо проведення ОМТ лікарського засобу гільтеритиніб «Technology appraisal guidance [TA642] Gliteritinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia Committee Papers»⁹;

- розрахунок кількості пацієнтів з ГМЛ та FLT3 мутацією, що за даними міжнародних джерел становить 30%^{10,11,12}.

Таким чином, розрахунок кількості пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ з мутацією FLT3 на 2025 – 2029, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількість дорослих пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ з мутацією FLT3 на 2025–2029 роки

Показник	Роки				
	2025	2026	2027	2028	2029
Захворюваність на ГМЛ серед дорослого населення, осіб	313	307	301	295	289
Частка пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ, %	57%				
Кількість пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ, осіб	178	175	172	168	165
Частка пацієнтів з ГМЛ та FLT3 мутацією, %	30%				
Кількість пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ з FLT3+ мутаціями, осіб	53	52	51	50	49

Отже, розрахована кількість пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ та FLT3 мутацією, яким може бути застосований гільтеритиніб у 2025 – 2029 роках може становити від 53 до 49 хворих.

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/resources/gilteritinib-for-treating-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82609134829765>

¹⁰ Loschi M., Sammut R, Chiche E., Cluzeau T. FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Fit and Unfit Patients with FLT3-Mutated AML: A Systematic Review. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/5873>

¹¹ Leick M.B., Levis M.J. The Future of Targeting FLT3 Activation in AML. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11899-017-0381-2>

¹² Pinto-Merino Á., Labrador J., Zubiaur P., Alcaraz R., Herrero M.J., Montesinos P., Abad-Santos F., Saiz-Rodríguez M. Role of Pharmacogenetics in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: Systematic Review and Future Perspectives. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8954545/>

Проведення розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі на основі показника захворюваності заявником обґрунтовано тим, що відповідно до міжнародних даних у 27,6% пацієнтів виникає рефрактерність протягом індукційної терапії ГМЛ, у 72,4 % пацієнтів виникає рецидив захворювання у разі наявності FLT3 мутації. Причому середній час до виникнення рецидиву становить 7,7 місяців. Отже, рецидив або рефрактерність до лікування вимагає лікування пацієнтів протягом поточного року.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне. При зверненні уповноваженого органу до фахівців закладів охорони здоров'я, фахівці КНП "Київська міська клінічна лікарня №9" зазначили, що найчастіше рецидив ГМЛ виникає через 12 місяців від початку лікування, а клінічні фахівці КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради" відмітили, що у пацієнтів з ГМЛ та мутацією FLT3 рецидив виникає протягом 1-6 місяців. Тому, загалом розрахунок потреби на основі показника захворюваності є прийнятним.

Щодо частки пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ та пацієнтів з FLT3 мутацією, то відповіді, надані фахівцями профільних закладів охорони здоров'я в Україні, представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Частка пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ та пацієнтів з FLT3 мутацією за даними профільних закладів охорони здоров'я в Україні

Заклад охорони здоров'я	Частка пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ГМЛ	Частка пацієнтів з ГМЛ та мутацією FLT3
КНП "Київська міська клінічна лікарня №9"	50-60%	33%*
КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради"	50%	60%**
КНП "Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради"	В світі 40-50% В Україні може сягати 80%	30%‡
КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова Вінницької обласної ради"	80% у літніх людей та у 35% у молодих пацієнтів - при умові наявності факторів ризику у молодих людей	16%‡

*фахівцями закладу зазначено, що проведення цитогенетичного тестування на визначення статусу мутації FLT3 не є рутинною практикою та не забезпечується за кошти державного бюджету;

**фахівцями закладу зазначено, що проведення цитогенетичного тестування на визначення статусу FLT3 в закладі є рутинною практикою та забезпечується за кошти державного бюджету;

‡фахівцями закладів зазначено, що проведення цитогенетичного тестування забезпечується за кошти державного бюджету частково, при наявності договору між закладом та лабораторією.

Отже, враховуючи вищезазначене, уповноважений орган приймає такий алгоритм розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі. Проте, оскільки надані фахівцями закладів охорони здоров'я локальні дані щодо частки пацієнтів з рефрактерним або

рецидивуючим ГМЛ та пацієнтів з FLT3 мутацією відрізняються та коливаються в залежності від віку пацієнтів та факторів ризику, а також враховуючи відсутність статистичних даних в Україні щодо кількості пацієнтів саме з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ та FLT3 мутацією, потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є орієнтовною, а фактична кількість пацієнтів незначно може відрізнятись від розрахованої заявником.

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 вивчались:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ з мутацією FLT3;

Втручання (I, intervention) - гільтеритиніб 120 мг/добу (цикл 28 днів);

Компаратор (C, comparator) - хіміотерапія порятунку (англ. salvage chemotherapy);

Кінцеві точки (O, outcomes): загальна виживаність (overall survival, OS), повна відповідь (complete response), повна ремісія (complete remission, CR), виживаність без подій (event-free survival, EFS), виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), частота відповіді (response rate), побічні явища (adverse event), прогресування захворювання (disease progression).

В якості хіміотерапії порятунку (компаратора) заявником було обрано терапію, що включала в себе схеми: FLAG (флударабін, цитарабін, філграстим), FLAG-IDA (флударабін, цитарабін, філграстим, ідарубіцин), LoDAC (низькі дози цитарабіну) та азацитидин. При обґрунтуванні вибору вищезазначених схем заявником зазначено наступне:

- наявність схеми FLAG-IDA та LoDAC в стандарті медичної допомоги “Гострий мієлоїдний лейкоз”, затвердженого наказом МОЗ від 30.10.2023 року № 1873¹³;

- наявність рекомендацій в міжнародних джерелах доказових даних^{14, 15, 16};

- наявність в Національному переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі - Національний перелік)¹⁷ цитарабіну, ідарубіцину, філграстиму, флударабіну, азацитидину в Додатковому переліку «Цитотоксичні та ад'ювантні лікарські засоби» класу VIII. Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби. Цитарабін, ідарубіцин включені за показанням ГМЛ;

- лікарські засоби ідарубіцин, флударабін, азацитидин, цитарабін, філграстим включені до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216¹⁸ за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих»;

- лікарські засоби ідарубіцин, флударабін, цитарабін, філграстим включені до 16 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)¹⁹;

- відповідно до внутрішніх даних компанії в реальній клінічній практиці вищезазначені схеми хіміотерапії використовуються для лікування рецидивуючого або рефрактерного ГМЛ з мутацією FLT3;

- наявність лікарських засобів, що входять до вищезазначених схем хіміотерапії порятунку в централізованих закупівлях ДП «Медичні закупівлі України».

¹³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/2023_smd-gml.pdf

¹⁴ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26822>

¹⁵ https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_349605

¹⁶ <https://www.mdpi.com/2077-0383/4/4/665>

¹⁷ Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹⁸ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

¹⁹ <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратора відповідно до настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова) та встановлено наступне.

Відповідно до стандарту медичної допомоги “Гострий мієлоїдний лейкоз”, затвердженого наказом МОЗ від 30.10.2023 року № 1873²⁰ (далі - Стандарт) у пацієнтів, які не відповідають на початкову індукцію, або з рецидивом захворювання, які є кандидатами для проведення інтенсивної терапії рекомендованими схемами є проміжна доза цитарабіну (з або без антрациклінів), FLAG-IDA, MEC (мітоксантрон, етопозид, цитарабін) та схема CLAG-M (кладрибін, цитарабін, мітоксантрон). Також, варто відмітити, що схема FLAG відсутня у Стандарті, азацитидин рекомендований у комбінації з венетоклаксом в якості варіанту лікування пацієнтів, які непридатні для проведення інтенсивної хіміотерапії.

Загалом в Стандарті зазначено, що вибір лікування ГМЛ визначається морфологічними, імунофенотипічними, цитогенетичними та молекулярно-генетичними особливостями пухлинного клону бластних клітин, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини та організму пацієнта.

За даними фахівців закладів охорони здоров'я встановлено, що в умовах реальної клінічної практики в Україні використовуються наступні лікарські засоби та схеми хіміотерапії, що фінансуються за кошти державного бюджету та широко призначаються при лікуванні пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ та мутацією FLT3 (таблиця 3).

Таблиця 3. Дані реальної клінічної практики від закладів охорони здоров'я щодо найбільш поширених лікарських засобів та схем хіміотерапій для лікування пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ та мутацією FLT3

Заклад охорони здоров'я	Лікарські засоби та схеми хіміотерапій, що найбільш часто застосовуються
КНП “Київська міська клінічна лікарня №9”	FLAG, високі дози цитарабіну з мітоксантроном
КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”	FLAG та азацитидин
КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради”	FLAG-IDA, MEC (мітоксантрон, етопозид, цитарабін) низькі дози цитарабіну та азацитидин
КНП “Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського”	FLAG, низькі дози цитарабіну, азацитидин
КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова Вінницької обласної ради”	цитарабін, флударабін, філграстим, мітоксантрон, ідарубіцин, етопозид, азацитидин*

*фахівцями зазначені окремі МНН лікарських засобів, без уточнення схем хіміотерапій

Отже, окрім визначених заявником схем в реальній клінічній практиці можуть застосовуватись також інші схеми хіміотерапії порятунку, що забезпечуються за кошти

²⁰ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/2023_smd-gml.pdf

державного бюджету. Фахівці КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради” зазначили, що у відсотковому співвідношенні схеми використовуються наступним чином: FLAG-IDA - 45%, MEC - 25%, низькі дози цитарабіну та азацитидин - 30%, фахівцями КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради” зазначено інший розподіл: азацитидин - 70%, FLAG - 30%, при цьому спеціалісти КНП “Київська міська клінічна лікарня №9” відмітили, що кожний гематологічний центр вирішує питання стосовно вибору схем хіміотерапій самостійно, залежно від наявних лікарських засобів та їх доступності.

Тобто варто звернути увагу, що хоча схема FLAG відсутня у Стандарті, азацитидин рекомендований лише у комбінації з венетоклаксом, клінічними фахівцями зазначено, що дані схеми хіміотерапії порятунку, що були визначені заявником, застосовуються в реальній клінічній практиці для лікування пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ та мутацією FLT3.

Отже, враховуючи наявність лікарських засобів, що входять до заявлених схем хіміотерапії порятунку у регуляторних переліках, інформацію від спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я, рекомендації Стандарту, а також індивідуалізований підхід до вибору лікування, який базується на призначенні терапії залежно від варіанту захворювання та наявності факторів ризику, вибір компаратора, а саме хіміотерапія порятунку, є прийнятним та обґрунтованим для визначеної цільової популяції.

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

Як зазначено в досьє, пошук відбору релевантних публікацій для оцінки порівняльної клінічної ефективності лікарського засобу гільтеритиніб для лікування дорослих пацієнтів з рефрактерним або рецидивним ГМЛ з мутацією FLT3 проводився двома незалежними експертами за 2 електронними базами даних – PubMed та Cochrane. За результатами повнотекстової вичитки було відібрано дослідження ADMIRAL (NCT02421939), що описане в публікації:

- Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Erba HP, Di Stasi A, Stuart R, Olin R, Kasner M, Ciceri F, Chou WC, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Hosono N, Yoon SS, Lee JH, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Hasabou N, Liu X, Bahceci E, Levis MJ. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688. Erratum in: N Engl J Med. 2022 May 12;386(19):1868. doi: 10.1056/NEJMr220003. PMID: 31665578 (далі - *Perl et al., 2019*)²¹.

Дослідження ADMIRAL (публікація *Perl et al., 2019*) було III фази, відкритим, багатоцентровим, рандомізованим у співвідношенні 2:1, метою якого є порівняння ефективності та безпеки гільтеритинібу з хіміотерапією порятунку у пацієнтів з ГМЛ з мутацією FLT3, які є рефрактерними до попередньої терапії щодо ГМЛ або мають рецидив після неї.

Критеріями включення було те, що пацієнт повинен мати:

- діагноз первинного ГМЛ або вторинного по відношенню до мієлодиспластичного синдрому ГМЛ, що визначений на основі патоморфологічного дослідження в лікувальному закладі;

- рецидив або рефрактерність після першої лінії терапії (з або без ТГСК). Рефрактерність до терапії першої лінії визначається наступним чином:

- пацієнт не досягнув повної ремісії/повної ремісії з неповним гематологічним відновленням/повної ремісії з неповним відновленням тромбоцитів (CR/CRi/CRp) при початковій терапії.

- пацієнт, який має право на стандартну терапію, повинен отримати принаймні один цикл індукційного блоку антрациклінів у стандартній дозі для обраної індукційної схеми.

²¹ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1902688?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed

- пацієнт, який не має права на стандартну терапію, повинен отримати принаймні один повний блок індукційної терапії, що вважається оптимальним вибором терапії для індукції ремісії для даного суб'єкта.

Пацієнти отримували гільтеритиніб у дозі 120 мг (3 таблетки по 40 мг) перорально 1 раз на добу безперервними 28-денними циклами.

Хіміотерапія порятунку включала наступні схеми:

- LoDAC (низькі дози цитарабін);
- азацитидин;
- MEC (мітоксантрон, етопозид і цитарабін);
- FLAG-IDA (флударабін, ідарубіцин, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор і високі дози цитарабін).

Загалом було рандомізовано 371 пацієнтів, 247 з них були розподілені в групу гільтеритинібу, а 124 – в групу хіміотерапії порятунку.

Первинними кінцевими точками були повна ремісія з повним або частковим гематологічним відновленням (CR/CRh) та OS.

Ключовими **вторинними кінцевими точками** були EFS та CR.

Уповноважений орган зауважує, що для досягнення повної ремісії (CR) показники крові повинні були становити: абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, для досягнення повної ремісії з частковим гематологічним відновленням (CRh) - абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

Медіана тривалості спостереження OS становила 17,8 місяців. Медіана OS була значно довшою серед пацієнтів у групі гільтеритинібу, ніж серед пацієнтів у групі хіміотерапії порятунку (9,3 місяця проти 5,6 місяця; HR=0,64; 95%CI 0,49 – 0,83, $p<0,001$). Відсоток пацієнтів, які були живими через 1 рік, становив 37,1% у групі гільтеритинібу та 16,7% у групі хіміотерапії порятунку.

Серед пацієнтів з цензуруванням на трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин (далі - ТГСК) медіана OS при застосуванні гільтеритинібу становила 8,3 місяці та 5,3 місяців при застосуванні хіміотерапії порятунку: HR=0,575; 95%CI 0,43 – 0,76, $p<0,001$.

Медіана EFS становила 2,8 місяців в групі гільтеритинібу та 0,7 місяців в групі хіміотерапії порятунку: HR=0,79; 95%CI 0,58 – 1,09. При подовженому терміні спостереження медіана EFS становила 2,3 місяця в групі гільтеритинібу та 0,7 місяця в групі хіміотерапії порятунку: HR=0,50; 95%CI 0,39 – 0,64.

Відсоток пацієнтів, які досягли повної ремісії з повним або частковим гематологічним відновленням (CR/CRh) становив 34,0% у групі гільтеритинібу та 15,3% у групі хіміотерапії порятунку (RD=18,6; 95% CI 9,8 – 27,4); відсотки пацієнтів з повною ремісією (CR) становили 21,1% та 10,5% відповідно (RD=10,6; 95% CI 2,8 – 18,4).

Заявником зазначено, що оскільки в дослідженні ADMIRAL (публікація *Perl et al., 2019*) основними показниками були визначені OS та EFS, інші показники ефективності, що зазначені в схемі PICO не були включені у подальший фармакоекономічний аналіз.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу гільтеритинібу представлено за даними дослідження ADMIRAL (публікація *Perl et al., 2019*) та регулярно оновлюваного звіту з безпеки (periodic safety update reports, PSUR), інформація з якого є конфіденційною.

Заявником зазначено, що оцінка PSUR за період з 21.09.2022 по 21.09.2023 не виявила нових важливих випадків щодо загального профілю користі та ризику гільтеритинібу. Підсумовуючи, профіль користі та ризику для гільтеритинібу залишається сприятливим.

За даними дослідження ADMIRAL (публікація *Perl et al., 2019*) частота всіх побічних реакцій була вищою в групі хіміотерапії, ніж у групі гільтеритинібу. Побічні реакції третього ступеня виникали протягом перших 30 днів лікування. Найпоширеніші побічні реакції третього

ступеня у групі гільтеритинібу були наступними: фебрильна нейтропенія (45,9%), анемія (40,7%), тромбоцитопенія (22,8%). Частота побічних реакцій з поправкою на експозицію третього ступеня або вище була 19,34 події на пацієнто-рік у групі гільтеритинібу та 42,44 події на пацієнто-рік під час лікування у групі, що отримувала хіміотерапію.

Частота серйозних побічних реакцій з поправкою на експозицію, включаючи ті, що були пов'язані з лікуванням, становила 7,11 реакцій на пацієнто-рік у групі гільтеритинібу та 9,24 реакцій на пацієнто-рік у групі пацієнтів, що отримували хіміотерапію. Найпоширеніші серйозні побічні реакції, які вважалися пов'язаними з терапією гільтеритинібом, були: фебрильна нейтропенія (9,3 %), підвищення рівня аспартатамінотрансферази, АЛТ (4,5 %), та підвищення рівня аланінамінотрансферази, АСТ (4,1 %). Основні побічні реакції, пов'язані з прийомом ліків до припинення прийому гільтеритинібу виникли у 27 пацієнтів (11,0 %), найпоширенішими серед них були: підвищення рівня АсАТ (1,6 %), підвищення АлаТ (1,2 %) та пневмонія (1,2 %).

Подовження інтервалу QT розраховували за формулою Fridericia (інтервали QTcF) і пов'язували з терапією гільтеритинібом. Така побічна реакція траплялася у 12 пацієнтів (4,9 %), але лише у 1 пацієнта (0,4%) було максимальне збільшення середнього інтервалу QTcF від вихідного рівня – понад 500 мсек. Відбулося зниження дози у 6 пацієнтів, які мали середню зміну від вихідного інтервалу QTcF більше 60 мсек.

Кількість смертельних випадків, що виникли, складає 251. З 246 пацієнтів у групі гільтеритинібу померло 170 (69,1%) та зі 109 пацієнтів з групи хіміотерапії помер 81 пацієнт (74,3%). Смертність через 30 днів і через 60 днів становила 2,0% і 7,7% відповідно для групи пацієнтів, що приймали гільтеритиніб та 10,2% і 19,0% відповідно для групи хіміотерапії. Найбільш поширеними летальними побічними реакціями, які були пов'язані із застосуванням гільтеритинібу, були: пневмонія (1,2 %), перфорація товстого кішківника (0,8 %) і септичний шок (0,8 %); у тих, хто перебував у групі на хіміотерапії, були сепсис (1,8 %) та дихальна недостатність (1,8 %).

Хоча аналіз безпеки передбачає розширену оцінку побічних реакцій за період спостереження протягом усього дослідження, заявником зазначено, що в публікації *Perl et al., 2019* практично всі пацієнти (94,1 %), яким була призначена високоінтенсивна терапія, отримали її протягом 1 циклу, медіана тривалості низькоінтенсивної терапії також склала 4 тижні, тому побічні реакції були проаналізовані протягом 30 діб (таблиця 4).

Таблиця 4. Побічні реакції ≥ 3 ступеня, що виникають у $\geq 1\%$ під час лікування, протягом перших 30 днів

Побічна реакція	Гільтеритиніб (n=246)		Хіміотерапія високої інтенсивності (n=68)		Хіміотерапія низької інтенсивності (n=41)	
	п	%	п	%	п	%
Анемія	60	24,4	21	30,9	9	22,0
Підвищення АСТ	19	7,7	2	2,9	0	0
Підвищення АЛТ	15	6,1	4	5,9	1	2,4
Фебрильна нейтропенія	51	20,7	30	44,1	5	12,2
Тромбоцитопенія	43	17,5	12	17,6	5	12,2
Зменшення кількості тромбоцитів	40	16,3	14	20,6	12	29,3

Гіпертермія (Пірексія)	2	0,8	4	5,9	0	0
Втома	2	0,8	1	1,5	1	2,4
Зменшення кількості нейтрофілів	34	13,8	8	11,8	4	9,8
Гіпокаліємія	4	1,6	7	10,3	4	9,8
Діарея	1	0,4	3	4,4	0	0
Зменшення кількості лейкоцитів	22	8,9	13	19,1	5	12,2
Нейтропенія	19	7,7	10	14,7	4	9,8
Зниження апетиту	1	0,4	4	5,9	1	2,4
Гіперглікемія	6	2,4	7	10,3	2	4,9
Стоматит	0	0	2	2,9	0	0

Оскільки в публікації, додатку до публікації та на сайті [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02421939) (NCT02421939) окремо не були наведені дані, необхідні для узагальненого аналізу безпеки для хіміотерапії високої та низької інтенсивності, для підрахунку відносного ризику (relative risk, RR) та різниці ризиків (risk difference, RD) були взяті дані про побічні реакції для хіміотерапії загалом. Для підрахунку RR і RD заявником були використані онлайн-калькулятори²². Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії гільтеритинібом та хіміотерапією порятунку представлено в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії гільтеритинібом та хіміотерапією порятунку

Показник	Гільтеритиніб (n = 246) (%)	Хіміотерапія (n=109) (%)	RR (95 % CI)	RD (95 % CI)
Загальна кількість побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням	206 (83,7)	71 (65,1)	1.286 (1,109-1,491)	0,186 (0,085-0,287)
Загальна кількість серйозних побічних реакцій (вірогідно, пов'язаних з лікуванням)	88 (35,8)	16 (14,7)	2,437 (1,504-3,949)	0,211 (0,121-0,300)
Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями	10 (4,1)	5 (4,6)	0,886 (0,31-2,531)	-0,005 (-0,052- 0,041)
Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	27 (11)	5 (4,6)	2,393 (0,947-6,047)	0,064 (0,008-0,119)

Оцінка методологічної якості дослідження ADMIRAL (публікація Perl et al., 2019) була проведена заявником за шкалою Джадад. За 5-бальною шкалою Джадад було встановлено

²² <https://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

середню якість дослідження ADMIRAL (3 бали із 5) та, відповідно, середній рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних, наданих заявником у досьє щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу порівняно із хіміотерапією порятунку та зазначає наступне.

У дослідженні ADMIRAL вибір хіміотерапії порятунку проводився дослідником, а схемами вибору були LoDAC, азацитидин, FLAG-IDA та MEC. В той же час, заявленими схемами хіміотерапії порятунку в якості компаратору заявником зазначені схеми LoDAC, азацитидин, FLAG-IDA та FLAG. Тобто, в дослідженні відсутня схема FLAG та наявна схема MEC. Однак оскільки заявленим компаратором є загалом хіміотерапія порятунку, без визначення конкретної схеми, а в реальній клінічній практиці вибір схеми хіміотерапії є індивідуалізованим та залежить від варіанту захворювання, наявності факторів ризику та від доступності до лікарських засобів, тому представлення результатів клінічної ефективності на основі дослідження ADMIRAL (публікація Perl et al., 2019) є прийнятним.

Уповноваженим органом проаналізовано дослідження ADMIRAL (публікація Perl et al., 2019), що представлено в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

Як зазначено заявником, метою даного дослідження є порівняння ефективності та безпеки гільтеритинібу з хіміотерапією порятунку у пацієнтів з ГМЛ з мутацією FLT3, які є рефрактерними до попередньої терапії щодо ГМЛ або мають рецидив після неї. Пацієнти мали позитивний результат на мутацію FLT3 у кістковому мозку або цільній крові, що визначалась центральною лабораторією та мали будь-яку з типів мутації FLT3 (ITD чи TKD). Пацієнти, які відповідали критеріям включення були рандомізовані у співвідношенні 2:1 відповідно до групи гільтеритинібу або групи хіміотерапії порятунку. Рандомізація була стратифікована за відповіддю на терапію першої лінії та заздалегідь обраною хіміотерапією порятунку (високої (FLAG-IDA чи MEC) чи низької інтенсивності (LoDAC чи азацитидин)).

Однією із первинних кінцевих точок в дослідженні ADMIRAL була OS. Результати порівняльної клінічної ефективності щодо OS для ITT-популяції свідчили про те, що при застосуванні гільтеритинібу спостерігалось зменшення смертності на 36% у порівнянні із хіміотерапією порятунку: HR=0,64; 95%CI 0,49 – 0,83, $p<0,001$ із статистично значущою різницею.

Крім того, до дослідження ADMIRAL були включені пацієнти, які попередньо отримували інгібітори FLT3 (сорафеніб та мідостаурин): 34 (13,8%) у групі гільтеритинібу та 15 (12,1%) у групі хіміотерапії порятунку, що становило 13,2% від загальної ITT-популяції. Враховуючи, що застосування цих лікарських засобів на першій лінії терапії не відповідає умовам України (згідно з Державним реєстром лікарських засобів мідостаурин не зареєстрований в Україні, а сорафеніб не рекомендований Стандартом), уповноваженим органом додатково проаналізовано результати субгрупового аналізу за OS у пацієнтів без попереднього застосування інгібіторів FLT3.

Результати субгрупового аналізу за OS:

- у пацієнтів, які попередньо отримували інгібітори FLT3 ($n=49$): HR=0,63; 95%CI 0,32 – 1,27;

- у пацієнтів, які попередньо не отримували інгібітори FLT3 ($n=322$): HR=0,63; 95%CI 0,48 – 0,83.

Таким чином, результати субгрупового аналізу підтверджують клінічну перевагу гільтеритинібу порівняно з хіміотерапією порятунку у пацієнтів, які попередньо не отримували інгібітори FLT3, що відповідає стандартній практиці лікування в Україні. Невелика кількість пацієнтів з попереднім застосуванням інгібіторів FLT3 (13,2% від ITT-популяції) та практично однакові результати в ITT-популяції (HR=0,64) та підгрупі пацієнтів без попереднього

застосування інгібіторів FLT3 ($HR=0,63$) свідчать про надійність продемонстрованого ефекту гільтеритинібу для релевантної до умов України цільової популяції.

Також, оскільки в дослідженні пацієнти могли мати будь-який з типів мутації FLT3 (ITD чи TKD), уповноваженим органом з метою комплексної оцінки проаналізовано результати порівняльної клінічної ефективності гільтеритинібу із хіміотерапією порятунку щодо OS в залежності від типу мутації FLT3, які полягають в наступному:

- у пацієнтів із мутацією FLT3 ITD ($n=328$): $HR=0,62$; 95%CI 0,47 - 0,82;
- у пацієнтів із мутацією FLT3 TKD ($n=31$): $HR=0,69$; 95%CI 0,29 - 1,64;
- у пацієнтів із мутацією FLT3 ITD та TKD ($n=7$): $HR=NE$ (NE - NE).

Отже, результати субгрупового аналізу демонструють статистично значущу клінічну перевагу гільтеритинібу порівняно з хіміотерапією порятунку у пацієнтів із мутацією FLT3-ITD, які становили переважну більшість (близько 90%) пацієнтів у дослідженні. Це узгоджується з результатами ІТТ-популяції. У невеликої підгрупі пацієнтів із мутацією FLT3-TKD ($n=31$), яка є менш поширеною серед пацієнтів з ГМЛ, спостерігалась подібна тенденція до покращення OS ($HR=0,69$), проте через малу кількість пацієнтів та широкий довірчий інтервал (95%CI 0,29 - 1,64), результат не є статистично значущий, тому ефективність гільтеритинібу саме у пацієнтів із мутацією FLT3-TKD має високий ступінь невизначеності.

Кількість пацієнтів, у яких виник рецидив після застосування терапії першої лінії становила 149 (60,3%) у групі гільтеритинібу та 76 (61,3%) в групі хіміотерапії порятунку, а відсоток пацієнтів з первинною рефрактерністю - 98 (39,7%) в групі гільтеритинібу та 48 (38,7%) в групі хіміотерапії порятунку. Також варто відзначити, що серед пацієнтів з рецидивом ГМЛ, 48 (19,4%) пацієнтів у групі гільтеритинібу та 26 (21%) в групі хіміотерапії порятунку попередньо отримали ТГСК. Оскільки цільовою популяцією є пацієнти, які були рефрактерними до попередньої терапії щодо ГМЛ або мали рецидив після неї, уповноваженим органом також проаналізовано результати порівняльної клінічної ефективності гільтеритинібу із хіміотерапією порятунку щодо OS в залежності від відповіді на терапію першої лінії (таблиця 6).

Таблиця 6. Результати субгрупового аналізу щодо OS в залежності від відповіді на терапію першої лінії

	Гільтеритиніб події/пацієнти	Хіміотерапія порятунку події/пацієнти	HR (95%CI)
Рецидив ≤ 6 місяців після ало-ТГСК	24/31	16/17	0,38 (0,20-0,75)
Рецидив > 6 місяців після ало-ТГСК	10/17	4/8	0,86 (0,26-2,80)
Первинно рефрактерне захворювання без ТГСК	70/98	28/48	0,99 (0,63-1,55)
Рецидив ≤ 6 після повної відповіді, без ТГСК	47/67	28/34	0,49 (0,30-0,80)
Рецидив > 6 після повної відповіді, без ТГСК	20/34	14/17	0,49 (0,25-0,98)

Отже, результати субгрупового аналізу в залежності від відповіді на терапію першої лінії щодо OS демонструють клінічну перевагу гільтеритинібу порівняно із хіміотерапією порятунку у пацієнтів із рецидивом захворювання незалежно від часу настання рецидиву та попередньо проведеної ТГСК. У пацієнтів з первинно рефрактерним захворюванням (які не досягли композитної повної ремісії (composite complete remission, CCR) була відсутня різниця щодо OS між групами спостереження.

У дослідженні ADMIRAL більша кількість пацієнтів (25,5%) отримали ТГСК після застосування гільтеритинібу аніж після застосування хіміотерапії порятунку (15,3%). Варто звернути увагу, що протоколом дослідження передбачено проведення аналізу чутливості, де дані пацієнтів, які проходили аlogenну ТГСК, були цензуровані на момент ТГСК, що дозволило оцінити порівняльну клінічну ефективність гільтеритинібу без впливу ТГСК. Результати порівняльної клінічної ефективності щодо OS у пацієнтів, дані яких були цензуровані на ТГСК, свідчать про зменшення ризику смертності на 42,5% при застосуванні гільтеритинібу у порівнянні з хіміотерапією порятунку із статистично значущою різницею: $HR=0,575$; 95%CI 0,43 – 0,76, $p<0,001$. Отже, застосування гільтеритинібу має клінічну перевагу порівняно з хіміотерапією порятунку як за результатами оцінки OS в ІТТ-популяції з цензуруванням даних на ТГСК після застосування гільтеритинібу чи хіміотерапії порятунку, так і без цензурування в ІТТ-популяції, де зменшення ризику смертності становить 36%.

Хоча заявником зазначено, що основними показниками ефективності були визначені OS та EFS, проте первинною кінцевою точкою в дослідженні ADMIRAL, окрім OS була також повна ремісія з повним або частковим гематологічним відновленням (CR/CRh). З клінічної точки зору даний показник є важливим тому, що пацієнти, які досягають ремісії потенційно можуть в подальшому отримати ТГСК. Відсоток пацієнтів в ІТТ-популяції, які досягли CR/CRh був більшим при застосуванні гільтеритинібу порівняно із хіміотерапією порятунку (34% проти 15,3% відповідно), відповідно більша кількість пацієнтів отримали ТГСК після застосування гільтеритинібу (25,5%) аніж після застосування хіміотерапії порятунку (15,3%). Варто зауважити, що незважаючи на те, що результати субгрупового аналізу щодо OS у пацієнтів з первинно рефрактерним захворюванням свідчать про відсутність різниці між групами порівняння, однак відсоток таких пацієнтів, які досягли CR/CRh, становив 32% в групі гільтеритинібу та 21% в групі хіміотерапії порятунку. Отже, пацієнти, які були рефрактерними до попередньої лінії терапії частіше досягали CR/CRh при застосуванні гільтеритинібу аніж при застосуванні хіміотерапії.

При побудові фармакоекономічної моделі в якості основного сценарію заявник використав результати щодо OS з цензурованими даними на ТГСК, обґрунтовуючи це тим, що проведення ТГСК не є поширеною практикою в Україні.

В той же час, уповноважений орган звернувся до фахівців спеціалізованої державної установи “Український центр трансплант-координації” (далі – СДУ “УЦТК”) із запитом щодо кількості ТГСК, що проведені пацієнтам із ГМЛ та наявністю мутації FLT3 та зазначає наступне. Спеціалістами СДУ “УЦТК” зазначено, що в Україні 6 закладів охорони здоров’я виконують ало-ТГСК, в тому числі пацієнтам при ГМЛ. Загальна кількість виконаних ало-ТГСК дорослим пацієнтам з ГМЛ в період з 2022 року по 01.10.2025 центрами трансплантації склала 146 трансплантацій. При цьому у 2022 році - 21 ТГСК, у 2023 - 36 ТГСК, у 2024 - 53 ТГСК. Загальна кількість пролікованих дорослих пацієнтів з рецидивуючими або рефрактерними формами ГМЛ з мутацією FLT3-ITD+ методом ало-ТГСК в період з 2022 року по 01.10.2025 центрами трансплантації склала – 26. При цьому в 2022 році таких пацієнтів був 1, у 2023 році - 5, у 2024 році - 14, в 2025 році - 6. Тобто, враховуючи дані СДУ “УЦТК” можна побачити, що ТГСК є частиною реальної практики лікування пацієнтів з ГМЛ, зокрема із наявністю мутації FLT3 та має тенденцію до збільшення кількості проведених трансплантацій.

На додатковий запит уповноваженого органу у рамках фармакоекономічного аналізу заявником надано додатковий сценарій, де враховано частку пацієнтів, яким проведено ТГСК за даними post-hoc аналізу (публікація Perl et al., 2023²³). За даними post-hoc аналізу медіана OS, яка визначалась від дати трансплантації, становила 16,1 місяця у групі гільтеритинібу та 15,3 місяця у групі хіміотерапії порятунку: $HR=1,076$; 95% CI 0,536 - 2,160, що свідчить про відсутність різниці у виживаності після ТГСК між двома групами лікування. Водночас метою визначеного клінічного питання даної оцінки медичних технологій була порівняльна клінічна

²³<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636722018322?via%3Dihub>

ефективність гільтеритинібу проти хіміотерапії порятунку. Головна перевага гільтеритинібу в цьому контексті полягає в здатності значно більшій кількості пацієнтів забезпечити можливість отримати ТГСК (дослідження ADMIRAL, публікація Perl et al., 2019).

За результатом аналізу безпеки встановлено, що загалом профіль безпеки гільтеритинібу є не гіршим за профіль безпеки хіміотерапії порятунку. Аналіз заявником окремих побічних реакцій, що виникають під час лікування, протягом перших 30 днів є допустимим в даному випадку, оскільки медіана тривалості застосування хіміотерапії порятунку становила 4 тижні, а результати подальшого спостереження не виявили суттєвих змін у профілях безпеки гільтеритинібу та хіміотерапії порятунку. Оскільки медіана тривалості застосування гільтеритинібу становила 18 тижнів, уповноваженим органом проаналізовано також результати аналізу безпеки за весь період спостереження. Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування у групі гільтеритинібу – 11%, в групі хіміотерапії порятунку – 4,6%. При цьому, найбільш поширеними побічними реакціями, що виникли під час лікування та призвели до його припинення, що пов'язані із застосуванням гільтеритинібу були підвищення АЛТ (1,2%), АСТ (1,6%) та пневмонія (1,2%), при застосуванні хіміотерапії порятунку – дихальна недостатність (1,8%). Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями була подібною у групах лікування (4,1% в групі гільтеритинібу та 4,6% в групі хіміотерапії порятунку).

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження ADMIRAL (публікація Perl et al., 2019) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження вивчає ефективність та безпеку застосування гільтеритинібу у порівнянні із хіміотерапією порятунку у пацієнтів з ГМЛ та мутацією FLT3, які є рефрактерними до терапії ГМЛ першої лінії або мають рецидив після неї, рандомізація у співвідношенні 2:1 була проведена за допомогою інтерактивної системи голосової/веб-відповіді, дослідження було багатоцентровим, відкритим. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження. В той же час, враховуючи дизайн дослідження (відкрите) уповноваженим органом встановлено прийнятну методологічну якість дослідження за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи.

Отже, в результаті аналізу даних дослідження ADMIRAL (публікація Perl et al., 2019) щодо порівняльної клінічної ефективності гільтеритинібу та хіміотерапії порятунку встановлено, що при медіані спостереження 17,8 місяців наявна перевага гільтеритинібу зі зниженням ризику смерті зі статистично значущою різницею у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3 як в ІТТ-популяції, так і за результатами аналізу ІТТ-популяції з цензуруванням на ТГСК (зниження ризику смерті на 36% та 42% відповідно). Результати щодо CR/CRh свідчать про те, що гільтеритиніб порівняно з хіміотерапією порятунку демонструє клінічну ефективність як лікарський засіб, що підвищує ймовірність досягнення ремісії у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3. Це, в свою чергу, потенційно сприяє ефективному проведенню ТГСК в подальшому, яка залишається ключовим етапом лікування таких пацієнтів. Результати порівняльної клінічної ефективності за EFS свідчили про перевагу гільтеритинібу порівняно із хіміотерапією порятунку без статично значущої різниці, із зниженням відносного ризику виникнення EFS на 21%, при цьому аналіз чутливості EFS, який включав події, про які повідомляли дослідники протягом тривалого періоду спостереження показав зниження відносного ризику виникнення EFS на 50% при застосуванні гільтеритинібу та статистично значущу різницю. Щодо профілю безпеки, то незважаючи на те, що побічні реакції, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування відрізнялись в групах лікування, проте загалом результати аналізу показують подібні профілі безпеки гільтеритинібу та хіміотерапії порятунку.

Гільтеритиніб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року** (WHO Model List of Essential Medicines)²⁴.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України гільтеритиніб не включений **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971)²⁵.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁶ наявний Стандарт медичної допомоги: "Гострий мієлоїдний лейкоз", затверджений наказом МОЗ від 30.10.2023 року № 1873²⁷, де зазначено, що до загальних схем терапії порятунку у пацієнтів, які не відповідають на початкову індукцію, або з рецидивом захворювання, які є кандидатами для проведення інтенсивної терапії включено гільтеритиніб, проміжну дозу цитарабіну (з або без антрациклінів), FLAG-IDA, MEC, CLAG-M та аlogenну ТГСК.

У досє представлені наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн** в яких згадується гільтеритиніб як лікарський засіб для лікування дорослих пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ:

1. Гостра мієлоїдна лейкемія у дорослих пацієнтів: клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2020. (Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)²⁸.

Лікування первинного рефрактерного та рецидиву ГМЛ:

- схеми порятунку, які зазвичай використовуються: рекомендований протокол порятунку, заснований на високих або середніх дозах цитарабіну в поєднанні з антрацикліном і, необов'язково, пуриновим аналогом (наприклад, FLAG-IDA). Пацієнти з пізнім рецидивом (≥ 12 місяців після завершення лікування першої лінії) також можуть отримати користь від повторного лікування за попередньою успішною схемою індукції;

- терапевтичні варіанти для пацієнтів, які непридатні до алогенної трансплантації кісткового мозку з ГМЛ спрямовані на контроль прогресування захворювання та мінімізацію смертності, пов'язаної з лікуванням. Пацієнтам із мутацією FLT3 рекомендовано лікування гільтеритинібом, який продемонстрував сприятливу частоту відповіді та покращив OS порівняно з хіміотерапією порятунку.

2. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі: Гостра мієлоїдна лейкемія (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2025 - Acute Myeloid Leukemia)²⁹.

Для пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ рекомендовано:

- участь в клінічних дослідженнях.

- *таргетна терапія:*

• терапія ГМЛ з мутацією FLT3-ITD:

- гільтеритиніб (категорія 1);

- НМAs (азацитидин або децитабін) + сорафеніб (категорія 2A);

• терапія ГМЛ з мутацією FLT3-TKD:

- гільтеритиніб (категорія 1).

Агресивна терапія:

- Кладрибін + цитарабін + G-колонієстимулюючий фактор $\pm$ мітоксантрон або ідарубіцин;

²⁴<https://www.who.int/publications/i/item/B09474>

²⁵<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

²⁶ <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-limfoyidnyj-lejkoz/>

²⁷ Стандарт медичної допомоги: "Гострий мієлоїдний лейкоз" https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/2023_smd-gml.pdf

²⁸ Гостра мієлоїдна лейкемія у дорослих пацієнтів: клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2020. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36079-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/fulltext)

²⁹ Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі: Гостра мієлоїдна лейкемія. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

- HiDAC (якщо не отримував раніше лікування) ± (ідарубіцин або даунорубіцин або мітоксантрон);

- Флударабін + цитарабін + G- колонієстимулюючий фактор ± ідарубіцин;

- Етопозид + цитарабін ± мітоксантрон;

- Клофарабін ± цитарабін ± ідарубіцин;

Менш агресивна терапія:

- HMA (азацитидин або децитабін);

- LDAC (категорія 2B);

- (HMA або LDAC) + венетоклакс.

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

Рекомендації щодо діагностики та лікування пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом у дорослих Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2022. Management of acute lymphoblastic leukemia in adults: European Leukemia Net (ELN) recommendations from a European expert panel, 2022. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN³⁰.

Для пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ГМЛ та мутацією FLT3 інгібітор кінази гільтеритиніб був схвалений на основі рандомізованого дослідження, яке показало покращення частоти відповіді (21,1% проти 10,5%) та медіани OS (9,3 проти 5,6 місяців) у групі гільтеритинібу порівняно з хіміотерапією.

Гільтеритиніб рекомендований для пацієнтів з ГМЛ та мутацією FLT3 у дозі 120 мг перорально один раз на добу дні 1-28, кожні 4 тижні, до прогресування захворювання як схема хіміотерапії порятунку у пацієнтів, які не відповідають на початкову індукцію, або з рецидивом захворювання, які є кандидатами для проведення інтенсивної терапії.

Гостра мієлоїдна лейкемія у дорослих: клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2024. (Acute Myeloid Leukemia: Alberta Health Services Cancer Guidelines)³¹.

Рефрактерна ГМЛ/ повторна індукція:

- якщо після одного циклу індукційної хіміотерапії не досягнуто CR, повторна індукція є доцільною, якщо стан здоров'я та функції органів прийнятні, а також за відсутності неконтрольованих інфекцій;

- існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати один інтенсивний протокол повторної індукції замість іншого, тому рішення слід приймати індивідуально і ґрунтуватися на характеристиках пацієнта та захворювання, а також досвіду фахівців закладу охорони здоров'я;

- винятком є FLT3-мутований ГМЛ, де монотерапія гільтеритинібом є кращою за повторну індукцію хіміотерапії.

Національні клінічні рекомендації щодо лікування дорослих пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією Гематологічного товариства Австралії та Нової Зеландії, 2025. (National treatment guidelines for adults with acute myeloid leukaemia. Haematology Society of Australia and New Zealand, 2025)³².

В рекомендаціях зазначено, що лікування рецидивуючого/рефрактерного ГМЛ полягає у наступному:

- при наявності FLT3-ITD та/або FLT3-TKD: гільтеритиніб;

- якщо придатні до інтенсивної терапії: FLAG-Ida або FLAG-Ida-венетоклакс;

³⁰ Рекомендації щодо діагностики та лікування пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом у дорослих Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2022. <https://ashpublications.org/blood/article/140/12/1345/485817/Diagnosis-and-management-of-AML-in-adults-2022>

³¹ Гостра мієлоїдна лейкемія у дорослих: клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2024. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>

³² <https://www.hsanx.org.au/page-18232>

- якщо не придатні до інтенсивної терапії: азациитидин-венетоклакс (якщо не застосовували попередньо);

- при невдачі застосування неінтенсивної хіміотерапії порятунку: LoDAC±тіогуанін або найкраща підтримуюча терапія.

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що гільтеритиніб рекомендований для лікування пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним гострим мієлоїдним лейкозом з мутацією FLT3 за даними клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології, 2020, клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2025, рекомендацій Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2022, клінічних практичних рекомендацій служби охорони здоров'я Альберти, 2024, національних клінічних рекомендацій Гематологічного товариства Австралії та Нової Зеландії, 2025.

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

Ефективність витрат гільтеритинібу в дос'є була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування гільтеритинібу. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” обґрунтовується статистично значущою різницею в показниках загальної виживаності, яка досягається застосуванням гільтеритинібу порівняно з хіміотерапією порятунку. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” як окремого виду аналізу “витрати-ефективність” обґрунтований визначеною в клінічному дослідженні ADMIRAL³³ та описаною в літературі³⁴ різницею в показниках корисності в станах “Виживаність без події” та “Виживаність після події” для пацієнта з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ.

Фармакоекономічні розрахунки методом “витрати-ефективність” та “витрати-користь” базуються на моделі розділеної виживаності з циклами тривалістю 28 днів та часовим горизонтом тривалістю 25 років, що відповідає позиттивному горизонту. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. При розрахунку витрат на компаратор заявником було враховано частки розподілу схем хіміотерапії порятунку за частотою їх призначення в реальній клінічній практиці, які були отримані заявником за результатами опитування фахівців-онкогематологів, при цьому відсотковий розподіл був наступним: FLAG – 10%, FLAG-IDA – 40%, азациитидин – 25%, LDAC – 25%. У модель включено тільки прямі витрати.

В базовому сценарії заявника передбачено три стани: «виживаність без події без ТГСК», «виживаність після події без ТГСК» і «смерть». Заявник обґрунтував не врахування проведення ТГСК в базовому сценарії тим, що ТГСК у пацієнтів із ГМЛ, в тому числі у пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3 не є поширеною клінічною практикою в Україні.

Варто зауважити, що спеціалістами СДУ “УЦТК” зазначено, що загальна кількість пролікованих дорослих пацієнтів з рецидивуючими або рефрактерними формами ГМЛ з мутацією FLT3-ITD+ методом ало-ТГСК в 2022 році становить 1 особа, у 2023 році - 5, у 2024 році - 14, в 2025 році - 6. Тому ТГСК є частиною реальної практики лікування пацієнтів з ГМЛ з мутацією FLT3 в Україні, хоч і не поширеною, проте з тенденцією до збільшення кількості проведених ТГСК у пацієнтів з ГМЛ. Крім того, до Програми медичних гарантій з 2024 року було включено пакет “Лікування дорослих та дітей методом трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин”.

³³ Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. N Engl J Med 2019;381:1728-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688

³⁴ Pandya BJ, Qi CZ, Garnham A, Yang H, Shah MV, Zeidan AM. Cost-effectiveness of gilteritinib for relapsed/refractory FLT3mut+ acute myeloid leukemia. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Oct;27(10):1469-1481. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.10.1469. PMID: 34595955; PMCID: PMC10391321

Враховуючи вищезазначене, на запит уповноваженого органу заявником було також представлено додатковий сценарій, в якому було враховано, що частині пацієнтів після застосування гільтеритинібу або хіміотерапії порятунку було проведено ТГСК. В додатковому сценарії структура моделі заявника включала дерево рішень для стратифікації пацієнтів на основі їхнього статусу ТГСК (тобто чи було проведено пацієнтам ТГСК), а потім дві окремі моделі розділеної виживаності з трьома взаємовиключними станами для прогнозування довгострокового стану здоров'я пацієнтів залежно від статусу ТГСК: у випадку проведення ТГСК в моделі передбачено стани “Виживаність без подій після ТГСК”, “Виживаність після події після ТГСК” і “Смерть”, а у випадку відсутності ТГСК – “Виживаність без події без ТГСК”, “Виживаність після події без ТГСК” та “Смерть”. Також при моделюванні було враховано, що площа поверхні тіла пацієнта становить 1,73 м, маса тіла пацієнта - 71 кг, а початковий середній вік пацієнта – 60 років.

Результати фармакоеконімічного аналізу із застосуванням моделі розділеної виживаності наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати фармакоеконімічного аналізу гільтеритинібу із застосуванням моделі розділеної виживаності за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> гільтеритиніб. <i>Компаратор:</i> хіміотерапія порятунку: FLAG (флударабін, цитарабін, філграстим), FLAG-IDA (флударабін, цитарабін, філграстим, ідарубіцин), азацитидин, LDAC (низькі дози цитарабіну). Моделю розділеної виживаності було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти (віком ≥ 18 років) із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3. Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Часовий горизонт моделювання становить 25 років. Початковий середній вік пацієнта був визначений на основі даних Форми № 7 «Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення» Центру громадського здоров'я МОЗ України у 2021 році³⁵ щодо вікового розподілу пацієнтів та становить 60 років. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: для базового сценарію заявником були враховані дані для ІТТ-популяції з дослідження ADMIRAL (публікація Perl A.E. et al., 2019³⁶), для моделювання загальної виживаності заявником була використана крива OS з цензуруванням даних на ТГСК, для виживаності без подій – крива EFS для ІТТ-популяції без цензурування на ТГСК. Для додаткового сценарію були враховані дані з дослідження ADMIRAL: при моделюванні для частини пацієнтів, яким не проводили ТГСК, були використані дані щодо ефективності з

³⁵ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

³⁶ Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. N Engl J Med 2019;381:1728-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688

		базового сценарію (публікація <i>Perl A.E. et al., 2019</i>), а для пацієнтів, яким було проведено ТГСК – крива OS для пацієнтів, яким було проведено ТГСК після застосування гільтеритинібу або хіміотерапії порятунку з публікації <i>Perl A.E. et al., 2023</i>³⁷. Оскільки в дослідженні ADMIRAL не представлено криві EFS окремо для пацієнтів, яким було проведено ТГСК після застосування гільтеритинібу або хіміотерапії порятунку, для побудови кривої EFS заявником було використано розраховане на основі даних публікації <i>Ustun C. et al., 2017</i>³⁸ співвідношення між кривими EFS та OS у пацієнтів з ГМЛ з мутацією FLT3, яким було проведено ТГСК. Дані щодо безпеки: дослідження ADMIRAL (публікація <i>Perl A.E. et al., 2019</i>). Дані щодо корисності: дослідження ADMIRAL (публікація <i>Perl A.E. et al., 2019</i>), публікація <i>Pandya B.J. et al., 2021</i>³⁹. За результатами економічної оцінки у межах 25-річного часового горизонту було отримано результат: • 1,37 LYG для гільтеритинібу й 0,58 LYG для хіміотерапії порятунку в базовому сценарії та 1,43 LYG для гільтеритинібу й 0,63 LYG для хіміотерапії порятунку в додатковому сценарії; • 1,1 QALY для гільтеритинібу та 0,46 QALY для хіміотерапії порятунку в базовому сценарії та 1,14 QALY для гільтеритинібу й 0,49 QALY для хіміотерапії порятунку в додатковому сценарії. Гільтеритиніб забезпечує додатково 0,78 LYG та 0,64 QALY в базовому сценарії й 0,8 LYG та 0,65 QALY в додатковому сценарії для дорослих хворих з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3 порівняно з хіміотерапією порятунку, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: • витрати на курс терапії лікарськими засобами; • витрати на премедикацію; • витрати на медичні вироби; • витрати на медичні послуги; • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують призначення і моніторинг терапії; • витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; • витрати на диспансеризацію (подальше спостереження за пацієнтами); • витрати на подальше лікування при настанні події (рецидив або відсутність ремісії); • витрати на аlogenну ТГСК (витрати враховані лише в додатковому сценарії).

³⁷ Perl A.E., Larson R.A., Podoltsev N.A et al. Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/ Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy. *Transplant Cell Ther.* 2023 Apr; 29 (4): 265. e1–265.

³⁸ Ustun C., Giannotti F., Zhang M-J. et al. Outcomes of UCB transplantation are comparable in FLT3+ AML: results of CIBMTR, EUROCORD and EBMT collaborative analysis. *Leukemia.* 2017; 31 (6): 1408

³⁹ Pandya BJ, Qi CZ, Garnham A, Yang H, Shah MV, Zeidan AM. Cost-effectiveness of gilteritinib for relapsed/refractory FLT3mut+ acute myeloid leukemia. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021 Oct;27(10):1469-1481. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.10.1469. PMID: 34595955; PMCID: PMC10391321

		Непрямі витрати в аналіз включені не були. Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить [REDACTED] грн за таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 40 мг № 84. Станом на 24.10.2025 відсутня задекларована оптово-відпускна ціна на лікарський засіб гільтеритиніб. Лікарський засіб гільтеритиніб приймають до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. Витрати на застосування гільтеритинібу на цикл (28 днів) становлять [REDACTED] грн. Вартість флударабіну, цитарабіну, філграстиму, ідарубіцину та азацитидину, що входять до схем хіміотерапії порятунку, розрахована заявником на основі даних електронної системи публічних закупівель Prozorro. Ціна флударабіну, порошку для приготування розчину для ін'єкцій або інфузій по 50 мг, 1 флакон з порошком (ФЛУДАРАБІН АККОРД), становить 2 461,00 грн за 1 флакон⁴⁰; ціна цитарабіну, розчину для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 1(10) мл у флаконі; 100(1000) мг (ЦИТАРАБІН), становить 302,09 грн за флакон 1000 мг і 102,53 грн за флакон 100 мг⁴¹; ціна філграстиму, розчину для ін'єкцій 0,3 мг (30 млн ОД/1 мл) по 1,6 мл, 0,48 (48 млн МО) мг у попередньо наповненому шприці у блістері (АККОФІЛ), становить 193,16 грн за 1 шприц⁴²; ціна ідарубіцину, ліофілізату для розчину для інфузій по 5 мг, 1 флакон з ліофілізатом в картонній коробці (ЗАВЕДОС®), становить 1033,85 грн за 1 флакон⁴³; ціна азацитидину, порошку для приготування суспензії для ін'єкцій, 25 мг/мл, флакон по 100 мг (АЗАЦИТИДИН ШИЛПА), становить 776,17 грн за 1 флакон⁴⁴. Витрати на один цикл застосування FLAG становлять 31 617,60 грн, FLAG-IDA - 48 351,40 грн, азацитидину - 10 866,38 грн, LDAC - 1 025,30 грн. Середньозважені витрати на застосування хіміотерапії порятунку на цикл (28 днів) становлять [REDACTED] грн. Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (гільтеритиніб) на горизонт моделювання 25 років із дисконтуванням 3%: • [REDACTED] грн в базовому сценарії; • [REDACTED] грн в додатковому сценарії. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (хіміотерапія порятунку) на горизонт моделювання 25 років із дисконтуванням 3%: • [REDACTED] грн в базовому сценарії; • [REDACTED] грн в додатковому сценарії. Різниця витрат: • [REDACTED] грн в базовому сценарії; • [REDACTED] грн в додатковому сценарії.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER) для базового сценарію: • [REDACTED] грн/LYG,

⁴⁰ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-10-03-011003-a>

⁴¹ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-07-17-006784-a>

⁴² <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-05-21-000571-a>

⁴³ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-07-24-005442-a>

⁴⁴ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-04-24-015005-a>

		• ████████ грн/QALY. Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER) для додаткового сценарію: • ████████ грн/LYG, • ████████ грн/QALY. Аналіз чутливості Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 20%, зміною на +/- 5 років горизонту моделювання, та зміною дози гільтеритинібу у межах рекомендованих значень. Параметрами, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник витрат ICER, є доза гільтеритинібу, показники корисності та ціна гільтеритинібу. При цьому ICER коливається у межах від ████████ грн/QALY до ████████ грн/QALY в базовому сценарії та у межах від ████████ грн/QALY до ████████ грн/QALY в додатковому сценарії. За висновком заявника, аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічної моделі до зміни вхідних ключових параметрів. Технологія гільтеритинібу при рецидивуючому або рефрактерному ГМЛ з мутацією FLT3 залишається більш витратною та одночасно більш ефективною за показником QALY порівняно із хіміотерапією порятунку.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	При побудові моделі було зроблено кілька припущень: • впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта; • пацієнти, які залишилися живими після 3-го року лікування, мали вищий показник якості життя, асоційований з довгостроковою виживаністю, а прогнозування виживаності для таких пацієнтів моделювалось на вікових коефіцієнтах смертності (ВКС) для загального населення України з урахуванням підвищеного коефіцієнту смертності, який дорівнював 2, на основі опублікованих загальнодоступних підходів⁴⁵. Таке припущення заявника ґрунтується на звіті NICE TA523⁴⁶ та низці публікацій^{47,48}, які описували значне зниження показника смертності у пацієнтів, які прожили понад 18-36 місяців; <i>Проте зазначаємо, що в звіті NICE TA523 розглядаються пацієнти з нелікованим ГМЛ; метою публікації Bejanyan N. et al., 2015 був аналіз OS лише у тих пацієнтів, яким було проведено ТГСК, після якої виник рецидив; в публікації Othus M. et al., 2017 було описано 5 досліджень, в яких розглядалися пацієнти з раніше нелікованим ГМЛ. Таким чином, характеристики досліджуваної в фармакоекономічному аналізі когорти відрізняються від характеристик пацієнтів, описаних в наданих заявником</i>

⁴⁵ Pandya B.J., Qi CZ, Garnham A., Yang H., Shah M.V., Zeidan A.M. Cost-effectiveness of gilteritinib for relapsed/refractory FLT3mut+ acute myeloid leukemia. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Oct; 27 (10): 1469–1481.

⁴⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance [TA523]. 2018. Accessed August 8, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta523/history>

⁴⁷ Bejanyan N., Weisdorf D.J., Logan B.R. et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21 (3): 454–459.

⁴⁸ Othus M., Garcia-Manero G., Godwin J. et al. Associations between complete remissions (CRs) with 7+3 induction chemotherapy for acute myeloid leukemia and 2-3 year survival (“potential cure”) over the past four decades: Analysis of SWOG trial data. Blood. 2017; 130 (Suppl 1): 1301.

		публікаціях. При цьому в публікації Perl A.E. et al., 2022⁴⁹ представлено результати 3-річної виживаності для пацієнтів з дослідження ADMIRAL, які є більш релевантними для оцінки довгострокової виживаності визначеної цільової популяції. - у якості референтних значень для показників OS, які були отримані за результатами клінічного дослідження ADMIRAL, були використані ВКС для відповідної вікової когорти в Україні; - ефективність хіміотерапії порятунку з урахуванням часток розподілу між визначеними схемами хіміотерапії у дослідженні ADMIRAL перенесена на схеми хіміотерапії порятунку в локальній клінічній практиці в Україні. Обмеження проведеного аналізу: - заявник зазначає, що обмеження самого дослідження ADMIRAL, на основі якого проводився фармакоекономічний аналіз, як зазначають автори дослідження, полягає в тому, що дизайн дослідження забезпечив недосконалу оцінку тривалості відповіді в групі хіміотерапії порятунку для порівняння EFS; Уповноважений орган зауважує, що для фармакоекономічного аналізу заявником використано дані порівняльної клінічної ефективності з аналізу чутливості EFS, який включав події, про які повідомляли дослідники протягом тривалого періоду спостереження (включаючи початок нової протилейкемічної терапії), що в свою чергу зменшує вплив недосконалої оцінки тривалості відповіді в групі хіміотерапії порятунку при оцінці показника EFS. - заявник зауважив, що зарахування пацієнтів до дослідження ADMIRAL відбулося до широкого застосування мідостаурину (всього 6,2% пацієнтів приймали мідостаурин) в терапії першої лінії, який може призвести до резистентності до таргетної FLT3-терапії та згодом змінити активність гільтеритинібу. Проте в дослідженні окремого аналізу ефективності гільтеритинібу залежно від попереднього лікування мідостаурином не проводили, але загальна тенденція не вказувала на повну перехресну резистентність. Тому заявник зазначає, що статистично значущої різниці в ефективності гільтеритинібу залежно від попереднього лікування мідостаурином не доведено, а згідно із затвердженою в Україні інструкцією для медичного застосування гільтеритинібу (Ксоспата) попереднє застосування мідостаурину не є протипоказанням до застосування гільтеритинібу. Також заявник зауважив, що мутаційна активація RAS–RAF і мітоген-асоційована передача сигналів протеїнкінази часто лежать в основі вторинної клінічної резистентності до гільтеритинібу, але причини первинної резистентності потребують подальшого дослідження. Варто зауважити, що лікарський засіб мідостаурин відсутній в Державному реєстрі лікарських засобів України на момент проведення державної оцінки медичної технології гільтеритинібу, тому мідостаурин не застосовується в реальній клінічній практиці
--	--	--

⁴⁹ Alexander E. Perl, Richard A. Larson, Nikolai A. Podoltsev, Stephen Strickland, Eunice S. Wang, Ehab Atallah, Gary J. Schiller, Giovanni Martinelli, Andreas Neubauer, Jorge Sierra, Pau Montesinos, Christian Récher, Sung-Soo Yoon, Naoko Hosono, Masahiro Onozawa, Shigeru Chiba, Hee-Je Kim, Nahla Hasabou, Qiaoyang Lu, Ramon Tiu, Mark J. Levis; Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood 2022; 139 (23): 3366–3375. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011583>

	в Україні. Як зазначено в п. 3.2 висновку, до дослідження ADMIRAL були включені пацієнти, які попередньо отримували інгібітори FLT3 (в тому числі мідостаурин) і частка таких пацієнтів становила лише 13,2% від загальної ІТТ-популяції. Оскільки результати субгрупового аналізу щодо OS практично однакові для ІТТ-популяції та підгрупи пацієнтів без попереднього застосування інгібіторів FLT3, продемонстрований ефект гільтеритинібу в ІТТ-популяції є релевантним до умов України. Додатково зазначаємо, що в інструкції для медичного застосування лікарського засобу гільтеритиніб відсутня інформація щодо попереднього застосування мідостаурину. Таким чином, представлене заявником обмеження не є релевантним для умов України. - офіційних даних щодо вікового розподілу та кількості пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ, в тому числі із мутацією FLT3 в Україні немає. Середній вік пацієнтів для моделювання був визначений на основі даних вікового розподілу пацієнтів з ГМЛ на основі даних Форми № 7 Центру громадського здоров'я МОЗ України; - в дослідженні ADMIRAL базові показники корисності станів здоров'я були оцінені для пацієнтів, залучених у дослідження, із середнім віком 62 роки, який перевищує середній вік пацієнтів із ГМЛ (60 років) в Україні.
--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування гільтеритинібу для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3, забезпечує додаткові 0,78 LYG та 0,64 QALY порівняно із хіміотерапією порятунку в базовому сценарії та 0,8 LYG та 0,65 QALY в додатковому сценарії, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування гільтеритинібу є більшими на ██████████ грн за сукупні витрати на хіміотерапію порятунку в базовому сценарії та на ██████████ грн в додатковому сценарії.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні гільтеритинібу для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3, порівняно із застосуванням хіміотерапії порятунку становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), в базовому сценарії та ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), в додатковому сценарії.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁵⁰.

Уповноважений орган зазначає, що з 2024 року до Програми медичних гарантій було включено пакет “Лікування дорослих та дітей методом трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин”, а також наявні дані СДУ “УЦТК” щодо кількості пролікованих дорослих пацієнтів з рецидивуючими або рефрактерними формами ГМЛ з мутацією FLT3- ITD+ методом ТГСК свідчать про те, що ТГСК є частиною реальної клінічної практики із тенденцією до збільшення кількості проведених ТГСК, тому додатковий сценарій, в якому враховується проведення ТГСК після застосування гільтеритинібу або хіміотерапії порятунку, є

⁵⁰<https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

обґрунтованим та більш наближеним до реальної клінічної практики в Україні, і відповідно, є більш релевантним для розгляду. Таким чином, саме для додаткового сценарію були представлені наступні висновки, і в аналізі впливу на показники бюджету враховані результати моделювання з додаткового сценарію.

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

1. У додатковому сценарії, який передбачав проведення ТГСК після застосування гільтеритинібу або хіміотерапії порятунку, при моделюванні LYG, QALY та сукупних витрат заявником одночасно було враховано як відсоток виконання ТГСК в Україні за 2023 рік, розрахований на основі даних паспорту бюджетної програми на 2023 рік Міністерства охорони здоров'я України за КПКВК 2301550, так і відсоток пацієнтів, яким було проведено ТГСК, з дослідження ADMIRAL. Крім того, при розрахунку витрат на ТГСК заявник також ще раз врахував відсоток виконання ТГСК в Україні за 2023 рік. Таким чином, в фармакоекономічному аналізі для додаткового сценарію при розрахунку LYG та QALY заявник двічі врахував відсоток пацієнтів, яким буде проведено ТГСК, а при розрахунку сукупних витрат – тричі, що значно занижує розраховані показники ефективності та витрати, пов'язані з ТГСК, та, відповідно, значно впливає на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER), проте витрати на гільтеритиніб залишаються неефективними.

2. Заявником в змодельованому аналізі було враховано витрати на гільтеритиніб в якості підтримувальної терапії після ТГСК у пацієнтів, яким було проведено ТГСК після прийому гільтеритинібу. Заявник обґрунтовує це тим, що в публікації Perl A.E. et al., 2023 наявна інформація щодо частки пацієнтів, яким відновили прийом гільтеритинібу після проведеної ТГСК. Проте врахування витрат на гільтеритиніб в даному випадку не є доцільним, в тому числі з клінічної точки зору, враховуючи наступне:

- протоколом дослідження ADMIRAL не передбачалось застосування гільтеритинібу після проведення ТГСК;

- дані щодо частки пацієнтів, які досягли композитної повної ремісії (CRc) та відновили застосування гільтеритинібу після ТГСК наявні лише в публікації Perl A.E. et al., 2023, що є дослідницьким аналізом;

- результати дослідницького post-hoc аналізу (публікація Perl A.E. et al., 2023) не дають можливості зробити висновків щодо доцільності відновлення застосування гільтеритинібу після проведеного ТГСК з точки зору клінічної ефективності;

- відповідно до рекомендацій щодо діагностики та лікування дорослих пацієнтів із ГМЛ Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2022 наразі клінічна користь відновлення застосування гільтеритинібу після ТГСК є невизначеною.

Таким чином, якщо виключити повторне врахування частки пацієнтів, яким було проведено ТГСК, та не враховувати витрати на гільтеритиніб після проведення ТГСК, інкрементальний показник ефективності витрат суттєво (майже у [REDACTED] рази) зменшиться у порівнянні з представленим заявником інкрементальним показником ефективності витрат.

3. Заявником було зроблено припущення, що пацієнти, які залишилися живими після 3-го року лікування, мали вищий показник якості життя, асоційований з довгостроковою виживаністю, а моделювання виживаності для таких пацієнтів ґрунтувалось на ВКС для загального населення України з урахуванням підвищеного коефіцієнту смертності. Заявник обґрунтовує це тим, що в звіті NICE TA523 та в публікаціях Bejanyan N. et al., 2015 і Othus M. et al., 2017 описане значне зниження показника смертності у пацієнтів, які прожили понад 18-36 місяців після початку лікування або ТГСК. Проте в звіті NICE TA523 розглядаються пацієнти з нелікованим ГМЛ; метою публікації Bejanyan N. et al., 2015 був аналіз OS лише у тих пацієнтів, яким було проведено ТГСК, після якої виник рецидив; в публікації Othus M. et al., 2017 було описано 5 досліджень, в яких розглядались пацієнти з раніше нелікованим ГМЛ. Таким чином,

характеристики досліджуваної в фармакоекономічному аналізі когорти відрізняються від характеристик пацієнтів, описаних в наданих заявником публікаціях.

При цьому уповноваженим органом було встановлено, що в публікації Perl A.E. et al., 2022 представлено результати 3-річної виживаності для пацієнтів з дослідження ADMIRAL, які є більш релевантними для оцінки довгострокової виживаності визначеної цільової популяції. Враховуючи результати публікації Perl A.E. et al., 2022, можна припустити, що зниження показника смертності спостерігається вже після приблизно двох років лікування, тому врахування довгострокових результатів дослідження ADMIRAL може вплинути на розраховані показники ефективності та витрати, і, відповідно, на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат.

4. Для розрахунку сукупних витрат на оцінювану технологію та технологію порівняння заявником були використані ціни на медичні послуги за 2023 та 2024 роки. Однак на момент проведення оцінки медичної технології актуальними цінами на лікарські засоби, медичні вироби та медичні послуги є ціни за 2025 рік. Тому сукупні витрати збільшаться як і на хіміотерапію порятунку, так і на гільтеритиніб, при чому зростання сукупних витрат на хіміотерапію порятунку буде більшим у порівнянні із зростанням витрат на гільтеритиніб. Проте відповідно до результатів аналізу чутливості, проведеного заявником, зміна параметрів, пов'язаних із вартістю лікарських засобів, медичних виробів та медичних послуг незначно впливає на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER).

Отже, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори мають значний вплив на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат для додаткового сценарію. Зокрема, повторне врахування частки пацієнтів, яким було проведено ТГСК, та врахування витрат на гільтеритиніб після ТГСК значно вплинуло на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат, тому отримані результати слід інтерпретувати з урахуванням зазначених факторів. Однак значення інкрементального показника ефективності витрат за заявленою конфіденційною ціною при врахуванні будь-якого із вищезазначених факторів перевищує 5 ВВП на душу населення, що відповідає рівню неефективних витрат.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу гільтеритинібу порівняно із хіміотерапією порятунку для додаткового сценарію можливе, якщо ціна на лікарський засіб гільтеритиніб буде знижена не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на [REDACTED]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування гільтеритинібу порівняно із застосуванням хіміотерапії порятунку на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3.

Заявником було побудовано сценарій поступового переходу цільової когорти пацієнтів до застосування гільтеритинібу (30% у 2025 році, 50% у 2026, 70% у 2027, 80% у 2028 та 100% у 2029 році). Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість нових пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, у 2025 році буде становити 53 особи, у 2026 році – 52 особи, у 2027 – 51 особа, у 2028 – 50 осіб, у 2029 – 49 осіб.

Аналіз впливу на бюджет був проведений заявником з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу додаткового сценарію (з урахуванням того, що частині пацієнтів було

проведено ТГСК), який враховує когортне розподілення пацієнтів впродовж лікування гільтеритинібом і хіміотерапією порятунку. Заявник зауважує, що змодельований аналіз дозволяє врахувати кількість пацієнтів, які на початку гіпотетичного року почнуть отримувати гільтеритиніб або хіміотерапію порятунку, а до закінчення першого року лікування із визначеною ймовірністю будуть в одному із представлених станів у моделі.

Додатково заявником було надано сценарій аналізу впливу на показники бюджету з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу з базового сценарію аналізу ефективності витрат. Проте оскільки в базовому аналізі не враховувалось проведення ТГСК, і тому такий сценарій є менш релевантним і не відображає реальну клінічну практику, результати аналізу впливу на показники бюджету на основі базового сценарію не були представлені у висновку.

Заявник зазначає, що врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічну кількість живих та померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3, проведеного заявником, наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3 за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів (нові випадки), які потребують лікування заявленим ЛЗ	53	52	51	50	49
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), які використовують хіміотерапію порятунку	53	52	51	50	49
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати гільтеритиніб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), які	37	26	15	10	0

використовують хіміотерапію порятунку					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів (нові випадки), для яких планується використовувати гільтеритиніб	16	26	36	40	49
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без гільтеритинібу					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з гільтеритинібом					
• з них витрати на гільтеритиніб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, за сценарієм поступового переходу нових пацієнтів на гільтеритиніб встановлено додатковий вплив на бюджет, що коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового переходу нових пацієнтів протягом 5 років на застосування гільтеритинібу вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у перші чотири роки буде середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн), а у п'ятий – великий (більше 100 млн грн).

Уповноваженим органом проведена оцінка аналізу впливу на показники бюджету (додатковий сценарій), за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат:

1. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досє представлено для орієнтовної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може відрізнятись і, відповідно, додатковий вплив на бюджет гільтеритинібу теж може відрізнятись.

2. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі розділеної виживаності з додаткового сценарію, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, мають вплив на розраховані витрати на гільтеритиніб та додатковий вплив на

бюджет. Зокрема при коректному врахуванні частки пацієнтів, яким було проведено ТГСК, та не врахуванні витрат на гільтеритиніб після ТГСК, витрати на гільтеритиніб зменшаться, і відповідно, зменшиться додатковий вплив на бюджет.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування гільтеритинібу для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3 призводить до додаткових витрат порівняно із хіміотерапією порятунку, однак використання в розрахунках змодельованих витрат створює невизначеність щодо ступеня додаткових витрат на заявлену медичну технологію.

В той же час, оскільки заявником не було обґрунтовано неможливість повного переходу на заявлений лікарський засіб з першого року аналізу, а також не було обґрунтовано поступовий перехід та, відповідно, частки охоплення новим лікуванням, додатково уповноваженим органом було встановлено, що відповідно до моделі заявника за умови повного переходу на застосування лікарського засобу гільтеритиніб додатковий вплив на бюджет при застосуванні гільтеритинібу буде коливатись у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, а вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік, а починаючи з другого року – великим (більше 100 млн грн). Проте навіть за умови повного переходу на заявлений лікарський засіб з першого року аналізу залишається невизначеність щодо ступеня додаткових витрат, враховуючи вищезазначені фактори.

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

Враховуючи рекомендації Стандарту, наявність лікарських засобів, що входять до заявлених схем хіміотерапії порятунку у регуляторних переліках, дані спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я, а також індивідуалізований підхід до вибору лікування, який базується на призначенні терапії залежно від варіанту захворювання та наявності факторів ризику, вибір компаратора, а саме хіміотерапія порятунку, є прийнятним та обґрунтованим для визначеної цільової популяції.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу в порівнянні із хіміотерапією порятунку у пацієнтів з ГМЛ з мутацією FLT3, які є рефрактерними до попередньої терапії щодо ГМЛ або мають рецидив після неї представлена за даними відкритого, багатоцентрового, рандомізованого дослідження ADMIRAL (публікація *Perl et al., 2019*). Уповноважений орган погоджується із заявником, що за результатом первинної кінцевої точки, а саме загальної виживаності (медіана тривалості спостереження 17,8 місяців) в ІТТ-популяції встановлено, що гільтеритиніб подовжував OS із статистично значущою різницею у порівнянні із хіміотерапією порятунку: HR=0,64; 95%CI 0,49 – 0,83, p<0,001. Ці результати є послідовними із порівнянням гільтеритинібу із хіміотерапією порятунку у ІТТ-популяції пацієнтів, в яких було проведено цензурування на ТГСК: HR=0,575; 95%CI 0,43 – 0,76, p<0,001. Щодо результату за EFS (вторинна кінцева точка), то результати свідчать про клінічну перевагу гільтеритинібу у порівнянні із хіміотерапією порятунку: HR=0,79; 95%CI 0,58 – 1,09. Результат аналізу чутливості продемонстрував нижчий ризик виникнення EFS на 50% із статистично значущою різницею при застосуванні гільтеритинібу у порівнянні з хіміотерапією порятунку: HR=0,50; 95% CI 0,39 – 0,64.

Уповноважений орган зазначає, що первинною кінцевою точкою в дослідженні ADMIRAL, окрім OS була також повна ремісія з повним або частковим гематологічним відновленням (CR/CRh), що є важливим показником тому, що пацієнти, які досягають ремісії потенційно можуть в подальшому отримати ТГСК, яка є ключовим етапом лікування таких пацієнтів. Відсоток пацієнтів в ІТТ-популяції, які досягли CR/CRh був більшим при застосуванні гільтеритинібу порівняно із хіміотерапією порятунку (34% проти 15,3% відповідно; RD=18,6; 95% CI 9,8 – 27,4), що потенційно сприяє ефективному проведенню ТГСК в подальшому.

Щодо порівняльної безпеки за даними дослідження ADMIRAL встановлено, що загалом профіль безпеки гільтеритинібу є не гіршим за профіль безпеки хіміотерапії порятунку. Аналіз окремих побічних реакцій, що виникають під час лікування, протягом перших 30 днів є допустимим в даному випадку, оскільки медіана тривалості застосування хіміотерапії порятунку становила 4 тижні, а результати подальшого спостереження не виявили суттєвих змін у профілях безпеки гільтеритинібу та хіміотерапії порятунку. Найпоширеніші побічні реакції третього ступеня у групі гільтеритинібу були наступними: фебрильна нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія. Частота побічних реакцій з поправкою на експозицію третього ступеня або вище була 19,34 події на одного пацієнта в рік у групі гільтеритинібу та 42,44 події на пацієнто-рік під час лікування у групі, що отримувала хіміотерапію. Найпоширеніші серйозні побічні реакції, які вважалися пов'язаними з терапією гільтеритинібом, були: фебрильна нейтропенія, підвищення рівня АЛТ та підвищення рівня АСТ, що відповідає результатам аналізу профілю безпеки уповноваженого органу.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Однак, потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі незначно, проте може відрізнятись від кількості пацієнтів розрахованої заявником.

За результатами аналізу ефективності витрат встановлено, що в додатковому сценарії (з урахуванням частки пацієнтів, яким буде проведено ТГСК) застосування гільтеритинібу має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно з хіміотерапією порятунку. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) за розрахунками заявника становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте значення ICER розраховане заявником є ненадійним з огляду на повторне врахування частки пацієнтів, яким було проведено ТГСК, та врахування витрат на гільтеритиніб після ТГСК, які створюють невизначеність щодо значення показника ICER. Водночас навіть за умови коригування розрахунків та можливого зменшення значення ICER, витрати на застосування гільтеритинібу залишаються економічно неефективними.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування гільтеритинібу є більш витратним, ніж хіміотерапія порятунку, однак використання в розрахунках змодельованих витрат створює невизначеність щодо ступеня додаткових витрат на заявлену медичну технологію.

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

Відповідно до пп.3 та пп.4 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу гільтеритиніб (станом на 26.11.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу КСОСПАТА — таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 40 мг; РП UA/20118/01/01, термін дії необмежений з 17.07.2023 по 17.07.2028) за показанням як монотерапія для дорослих пацієнтів

з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдним лейкозом з мутацією FLT3, щодо застосування процедур договорів керованого доступу, продовження їх дії (пролонгації) та здійснення закупівлі лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської держадміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм у випадках, визначених пунктом 1² постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення”.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності гільтеритинібу як монотерапії для дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдним лейкозом з мутацією FLT3 Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

Аналіз порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу гільтеритинібу в порівнянні із хіміотерапією порятунку у пацієнтів з ГМЛ з мутацією FLT3, які є рефрактерними до попередньої терапії щодо ГМЛ або мають рецидив після неї було проведено за даними відкритого, багатоцентрового, рандомізованого дослідження ADMIRAL (публікація Perl et al., 2019), в якому 247 пацієнтів отримували гільтеритиніб, а 124 – хіміотерапію порятунку.

За результатом цього дослідження гільтеритинібу у порівнянні із хіміотерапією порятунку мав клінічну перевагу: подовжував OS із статистично значущою різницею у порівнянні із хіміотерапією порятунку при тривалості спостереження 17,8 місяців. Медіана OS була значно довшою серед пацієнтів у групі гільтеритинібу, ніж серед пацієнтів у групі хіміотерапії порятунку (9,3 місяця проти 5,6 місяця; HR=0,64; 95%CI 0,49 – 0,83, p<0,001). Відсоток пацієнтів, які були живими через 1 рік, становив 37,1% у групі гільтеритинібу та 16,7% у групі хіміотерапії порятунку.

Застосування гільтеритинібу продемонструвало нижчий ризик виникнення EFS на 50% (HR=0,50; 95% CI 0,39 – 0,64), медіана якої становила 2,3 місяця в групі гільтеритинібу та 0,7 місяця в групі хіміотерапії порятунку: HR=0,50; 95%CI 0,39 – 0,64.

Гільтеритиніб сприяв зниженню ризику смерті на 36% у порівнянні з хіміотерапією порятунку, повної ремісії з повним або частковим гематологічним відновленням у 34% пацієнтів проти 15,3% в групі хіміотерапії (RD=18,6; 95% CI 9,8 – 27,4), а відсотки пацієнтів з повною ремісією (CR) становили 21,1% та 10,5% відповідно (RD=10,6; 95% CI 2,8 – 18,4), що потенційно сприяє ефективному проведенню ТГСК в подальшому, яка є ключовим етапом лікування таких пацієнтів. Серед пацієнтів з цензуруванням на ТГСК медіана OS при застосуванні гільтеритинібу становила 8,3 місяці та 5,3 місяців при застосуванні хіміотерапії порятунку: HR=0,575; 95%CI 0,43 – 0,76, p<0,001.

Безпечність

За результатом аналізу безпеки (дослідження ADMIRAL, публікація Perl et al., 2019) встановлено, що загалом профіль безпеки гільтеритинібу є не гіршим за профіль безпеки хіміотерапії порятунку.

Найпоширеніші побічні реакції у групі гільтеритинібу були: фебрильна нейтропенія (45,9%), анемія (40,7%), тромбоцитопенія (22,8%). Частота побічних реакцій з поправкою на експозицію третього ступеня або вище була 19,34 події на пацієнто-рік у групі гільтеритинібу проти 42,44 події у групі, що отримувала хіміотерапію.

Загальна кількість серйозних побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування у групі гільтеритинібу – 11%, в групі хіміотерапії порятунку – 4,6%. При цьому, найбільш поширеними побічними реакціями, що виникли під час лікування та призвели до його припинення, що пов'язані із застосуванням гільтеритинібу були підвищення АЛТ (1,2%), АСТ (1,6%) та пневмонія (1,2%), при застосуванні хіміотерапії порятунку – дихальна недостатність (1,8%). Частота серйозних побічних реакцій з поправкою на експозицію, включаючи ті, що були пов'язані з лікуванням, становила 7,11 реакцій на пацієнто-рік у групі гільтеритинібу та 9,24 реакцій на пацієнто-рік у групі пацієнтів, що отримували хіміотерапію.

Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями була подібною у групах лікування (4,1% в групі гільтеритинібу та 4,6% в групі хіміотерапії порятунку).

Підсумовуючи, профіль користі та ризику для гільтеритинібу залишається сприятливим.

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

Ефективність витрат гільтеритинібу в досє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування гільтеритинібу. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” обґрунтовується статистично значущою різницею в показниках загальної виживаності, яка досягається застосуванням гільтеритинібу порівняно з хіміотерапією порятунку. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” як окремого виду аналізу “витрати-ефективність” обґрунтований визначеною в клінічному дослідженні ADMIRAL та описаною в літературі різницею в показниках корисності в станах “Виживаність без події” та “Виживаність після події” для пацієнта з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ.

Отже, за розрахунками заявника застосування гільтеритинібу для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3, забезпечує додаткові 0,78 LYG та 0,64 QALY порівняно із хіміотерапією порятунку в базовому сценарії та 0,8 LYG та 0,65 QALY в додатковому сценарії, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування гільтеритинібу є більшими на ██████████ грн за сукупні витрати на хіміотерапію порятунку в базовому сценарії та на ██████████ грн в додатковому сценарії.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні гільтеритинібу для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3, порівняно із застосуванням хіміотерапії порятунку становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), в базовому сценарії та ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), в додатковому сценарії.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

За результатами аналізу ефективності витрат встановлено, що в додатковому сценарії (з урахуванням частки пацієнтів, яким буде проведено ТГСК) застосування гільтеритинібу має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно з хіміотерапією порятунку. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) за розрахунками заявника становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте

значення ICER розраховане заявником є ненадійним з огляду на повторне врахування частки пацієнтів, яким було проведено ТГСК, та врахування витрат на гільтеритиніб після ТГСК, які створюють невизначеність щодо значення показника ICER. Водночас навіть за умови коригування розрахунків та можливого зменшення значення ICER, витрати на застосування гільтеритинібу залишаються економічно неефективними.

За умови поступового переходу протягом п'яти років нових пацієнтів на гільтеритиніб додатковий вплив на бюджет буде коливатись від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, а вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік, а починаючи з другого року – великим (більше 100 млн грн).

За умови повного переходу на застосування лікарського засобу гільтеритиніб додатковий вплив на бюджет при застосуванні гільтеритинібу буде коливатись у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, а вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн) у перший рік, а починаючи з другого року – великим (більше 100 млн грн).

Але з огляду на те, що розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє представлено для орієнтовної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією; реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може відрізнятись і, відповідно, додатковий вплив на бюджет гільтеритинібу теж може відрізнятись.

Якість доказових даних

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження ADMIRAL (публікація Perl et al., 2019) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження вивчає ефективність та безпеку застосування гільтеритинібу у порівнянні із хіміотерапією порятунку у пацієнтів з ГМЛ та мутацією FLT3, які є рефрактерними до терапії ГМЛ першої лінії або мають рецидив після неї, рандомізація у співвідношенні 2:1 була проведена за допомогою інтерактивної системи голосової/веб-відповіді, дослідження було багатоцентровим, відкритим. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження. В той же час, враховуючи дизайн дослідження (відкрите) уповноваженим органом встановлено прийнятну методологічну якість дослідження за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи.

Організаційні критерії

Гільтеритиніб не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines).

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

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Стандарт медичної допомоги: “Гострий мієлоїдний лейкоз”, затверджений наказом МОЗ від 30.10.2023 року № 1873, де зазначено, що до загальних схем терапії порятунку у пацієнтів, які не відповідають на початкову індукцію, або з рецидивом захворювання, які є кандидатами для проведення інтенсивної терапії включено гільтеритиніб, проміжну дозу цитарабіну (з або без антрациклінів), FLAG-IDA, MEC, CLAG-M та алогенну ТГСК.

У досьє представлені наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн в яких згадується гільтеритиніб як лікарський засіб для лікування дорослих пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ:

1) Гостра мієлоїдна лейкемія у дорослих пацієнтів: клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого

спостереження, 2020. (Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up).

2) Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі: Гостра мієлоїдна лейкемія (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2025 - Acute Myeloid Leukemia)

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

- Рекомендації щодо діагностики та лікування пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом у дорослих Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2022.

- Management of acute lymphoblastic leukemia in adults: European Leukemia Net (ELN) recommendations from a European expert panel, 2022.

- Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN.

- Гостра мієлоїдна лейкемія у дорослих: клінічні практичні рекомендації служби охорони здоров'я Альберти щодо раку, 2024. (Acute Myeloid Leukemia: Alberta Health Services Cancer Guidelines).

- Національні клінічні рекомендації щодо лікування дорослих пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією Гематологічного товариства Австралії та Нової Зеландії, 2025. (National treatment guidelines for adults with acute myeloid leukaemia. Haematology Society of Australia and New Zealand, 2025).

Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що гільтеритиніб рекомендований для лікування пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3 за даними клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології, 2020, клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі, 2025, рекомендацій Європейської мережі боротьби з лейкозом, 2022, клінічних практичних рекомендацій служби охорони здоров'я Альберти, 2024, національних клінічних рекомендацій Гематологічного товариства Австралії та Нової Зеландії, 2025.

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

Щорічна захворюваність становить близько 3-4 нових випадки на 100 000 осіб. У віці до 40-50 років щороку реєструють 2 випадки на 100 000 осіб. Щорічна кількість зареєстрованих захворювань зростає до 150-200 випадків на 100 000 осіб у віці до 75 років. Виявити причину захворювання вдається рідко. До відомих факторів ризику належать: лікування алкілованими цитотоксичними препаратами, етопозидом чи антрациклінами, вплив іонізуючої радіації та органічних розчинників (особливо бензолу).

Внутрішня дуплікація гену FLT3 (FLT3-ITD) спостерігається у ~20% хворих із нормальним каріотипом. Співвідношення алелів FLT3-ITD/нормальний FLT3 $\geq 0,5$, визначене як «високе», вказує на належність до групи з гіршим прогнозом через високий ризик рецидивів.

ГМЛ (C92.0 за МКХ-10) включений в Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, затверджений наказом МОЗ України від 27.10.2014 р. №778, за кодом Orpha.net 519, що відповідає нозології «Гострий мієлоїдний лейкоз».

За даними Національного канцер-реєстру України, кількість встановлених випадків ГМЛ становила в 2021 році: 394 чоловіків, 335 жінок. Кількість зареєстрованих випадків на лейкемії в 2022 році становила 1911. Питома вага лейкемії в статеві-віковій структурі смертності населення України становила в 2021 році: чоловіки 18-29 років – 12,6%, жінки 18-29 років – 20%. Рецидив ГМЛ розвивається приблизно у 50% усіх пацієнтів, які досягли ремісії після первинного лікування, і може тривати від кількох місяців до кількох років після лікування. Мутації гена FMS-подібної тирозинкінази 3 (FLT3) трапляються приблизно в 30% усіх випадків ГМЛ, причому внутрішня тандемна дуплікація (ITD) є найпоширенішим типом мутації FLT3 (FLT3- ITD;

приблизно 25% усіх випадків ГМЛ). FLT3-ITD є поширеною мутацією драйвера, яка супроводжується високим лейкомічним тягарем і має поганий прогноз у пацієнтів з ГМЛ. Мутації FLT3-TKD мають нижчу частоту при ГМЛ (приблизно 7-10% усіх випадків).

Розрахована кількість пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим ГМЛ та FLT3 мутацією, яким може бути застосований гільтеритиніб у 2025 – 2029 роках може становити щорічно від 53 до 49 хворих.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки”, пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: онкологічні захворювання.

Відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року” онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

Гострий мієлоїдний лейкоз (С92.0 за МКХ-10) включений в Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, затверджений наказом МОЗ України від 27.10.2014 р. № 778, за кодом Orpha.net 519, що відповідає нозології «Гострий мієлоїдний лейкоз». Питома вага лейкомії в статеві-віковій структурі смертності населення України становила в 2021 році: чоловіки 18-29 років – 12,6%, жінки 18-29 років – 20%. Відповідно до міжнародних даних у 27,6% пацієнтів виникає рефрактерність протягом індукційної терапії ГМЛ, у 72,4 % пацієнтів виникає рецидив захворювання у разі наявності FLT3 мутації. Причому середній час до виникнення рецидиву становить 7,7 місяців. Отже, рецидив або рефрактерність до лікування вимагає лікування пацієнтів протягом поточного року.

Застосування гільтеритинібу при лікуванні дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдним лейкозом з мутацією FLT3 сприяє зниженню ризику смерті на 36% у порівнянні з хіміотерапією порятунку, повної ремісії з повним або частковим гематологічним відновленням у 34% пацієнтів проти 15,3% в групі хіміотерапії, а також підвищує ймовірність досягнення ремісії, що в свою чергу, потенційно сприяє ефективному проведенню ТГСК в подальшому і свідчить про клінічну перевагу гільтеритинібу порівняно з хіміотерапією порятунку у пацієнтів із мутацією FLT3.

Гільтеритиніб включено в наявний Стандарт медичної допомоги: “Гострий мієлоїдний лейкоз”, затверджений наказом МОЗ від 30.10.2023 року № 187327, але не включений до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971).

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 06.11.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів, аналіз результатів оцінки клінічної ефективності та безпечності, відсутність альтернативних лікарських засобів у Державному реєстрі лікарських засобів України для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з мутацією FLT3, а також беручи до уваги, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім у перший рік (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн) і великим (більше 100 млн грн) починаючи з другого року, а показник

ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, лікарський засіб КСОСПАТА (міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: гільтеритиніб/gilteritinib) рекомендований для включення до переліків закупівель лікарських засобів, до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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