

Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології - тофацитинібу цитрат для лікування дорослих пацієнтів з анкілозуючим спондилітом (АС), у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або біологічних хворобомодифікуючих лікарських засобів (bDMARDs), або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років)

№ п/п	Зауваження до проекту висновку, що були надані представництвом “Пфайзер Експорт Бі. Бі.”
1.	Ми детально проаналізували оприлюднений Проект Висновку Уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій (далі – УО) щодо препарату тофацитиніб для лікування дорослих пацієнтів з анкілозуючим спондилітом (АС), у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або біологічних хворобомодифікуючих лікарських засобів (bDMARDs), або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років), (далі – Проект Висновку) і маємо заперечення щодо рішення НЕ рекомендувати включати тофацитиніб (ТН КСЕЛЪЯНЗ) до Національного переліку основних лікарських засобів, переліків для державних закупівель, а також до переліку для потенційного укладення договору керованого доступу. Наша позиція обґрунтована не лише самим рішенням, а і тим, як саме це рішення було сформоване. 1. З проекту висновку не зрозуміла причина відмови. Із коментарів Департаменту оцінки медичних технологій до окремих розділів досьє випливає, що результати, які представив Заявник, задовольнили державних експертів. В той же час, із коментарів Експертного комітету (ЕК), не можливо зрозуміти, що стало причиною цієї відмови. 2. В Проекті Висновку не міститься інформації про залучення пацієнтів, консультацій з пацієнтами або збір даних про їхній досвід та реальні потреби. Відповідно, з оприлюдненого матеріалу можна зробити висновок, що такі консультації з пацієнтами на відповідних етапах оцінки не проводились. У сучасній системі оцінки медичних технологій пацієнтське залучення це не рекомендація «за можливості», а невід’ємна частина процесу. Воно передбачене як міжнародними стандартами (HTAi, EUnetHTA, NICE тощо), так і логікою самої оцінки: неможливо повною мірою оцінити користь або ризики технології, не знаючи, як живе і з чим стикається людина, яка щодня бореться з хворобою. Пацієнти можуть надати унікальну інформацію про: • різницю між ефективністю в реальному житті та у клінічних дослідженнях; • труднощі доступу до окремих форм лікування (наприклад, ін’єкційних препаратів); • вплив хвороби й лікування на повсякденне життя, роботу, сім’ю, мобільність; • досвід переходу з одного класу препаратів на інший. Без цієї інформації оцінка невідворотно втрачає частину реальної картини. Саме тому відсутність залучення пацієнтів у процесі оцінки, на наш погляд, призвела до того, що важливі аспекти життя пацієнтів з АС не були враховані. Відсутність залучення УО представників релевантної пацієнтської спільноти виглядає як усунення пацієнтів від демократичного прийняття рішень в сфері охорони здоров’я та громадського здоров’я. 3. У Проекті Висновку УО посиляється на низку міжнародних клінічних настанов:

	• ASAS–EULAR 2017 та 2022 років; • рекомендації Американської колегії ревматологів (2019); • Керівництво Британського товариства ревматологів щодо лікування аксСпА (2025). Всі ці документи мають спільний базовий принцип - пацієнт у центрі лікування, індивідуальний підхід, можливість варіантів терапії залежно від особливостей конкретної людини. Проте, у Проекті Висновку не відображено ключові принципи цих документів: пацієнт-орієнтований підхід та персоналізований підхід до прийняття рішень, що передбачає вибір терапії з урахуванням клінічних характеристик пацієнта, його реакції на попереднє лікування та потенційних обмежень, пов'язаних із способом введення препарату чи іншими факторами життєвих обставин. У настанові ASAS–EULAR 2022 року підкреслюється, що поява різних класів препаратів (ФНПі, ІЛ-17і, ЯКі) значно розширила терапевтичні можливості, а вибір між ними має здійснюватися персоналізовано та з урахуванням потреб пацієнта не на одному етапі, а протягом усього лікування. Оскільки система охорони здоров'я має забезпечити пацієнтів оптимальним лікуванням за максимально ефективних витрат державних коштів, процес прийняття рішень при проведенні ОМТ має бути прозорим, раціональним та ґрунтуватися на науково доказових даних. [Корупційні ризики у процедурі оцінки медичних технологій, - Київ, Національне агентство з питань запобігання корупції, 2023, - 26 с] То ж у зв'язку із усім зазначеним, а насамперед - у зв'язку з відсутністю чітко сформульованих причин негативного висновку, ми апелюємо до коментарів, що представлені у проекті висновку, які, на наш погляд, не відповідають або суперечать концепції і змісту досьє, а також чинній нормативній базі.
2.	Просимо розглянути інформацію, представлену заявником і прийняти до уваги при формуванні остаточного висновку. ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: «Враховуючи результати оцінки клінічної ефективності та економічної доцільності, безпеки, які базуються на доказових даних, епідеміологічні дані щодо поширеності анкілозуючого спондиліту, не рекомендовано включати лікарський засіб тофацитиніб (ТН КСЕЛЬЯНЗ) до Національного переліку основних лікарських засобів та переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) регіональних цільових програм з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії договорів керованого доступу». ЗАЯВНИК: Просимо вказати, які саме результати оцінки клінічної ефективності та економічної доцільності, безпеки стали причиною для проекту рішення УО «не рекомендувати до включення лікарський засіб тофацитиніб (ТН КСЕЛЬЯНЗ) до Національного переліку основних лікарських засобів та переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету.»
3.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: Цільовою популяцією за даними досьє є дорослі пацієнти з активним АС, які мали неадекватну відповідь на традиційне лікування. Призначення заявленого лікарського засобу вперше розглядається для пацієнтів до 65 років. Заявником надано уточнення, що це дорослі пацієнти з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на проведення традиційної терапії, або пацієнти, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії. Як зазначає заявник, традиційна терапія охоплює як нестероїдні

	протизапальні препарати (далі – НПЗП) так і біологічні хворобомодифікуючі лікарські засоби (далі – bDMARDs), а попередня терапія не відрізняється від традиційної терапії і представляє собою або НПЗП або bDMARDs. ЗАЯВНИК: 1. Звертаємо увагу УО та ЕК, що УО ПРИЙНЯВ визначену заявником цільову популяцію, а саме дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років). У нашій апеляції ми виходимо з того, що популяція, яка потребує терапії тофацитинібом є змішана і включає різні підгрупи пацієнтів: тих, у кого НПЗП були неефективні, а також тих, хто не досяг відповіді при лікуванні іФНП. Ці пацієнти з клінічної точки зору мають відповідні характеристики захворювання та потреби в медичних послугах, і така популяція повністю відповідає всім критеріям, встановленим УО. Наша апеляція базується саме на цій погодженій УО популяції, виходячи з того, що вона включає всі релевантні групи пацієнтів.
4.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: Щодо показників поширеності та захворюваності на активний АС в Україні ДЕЦ звернувся до спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я...(прим. Заявника - Клінічним фахівцем КНП “Обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського” , КНП “Київської міської клінічної лікарні №3”, КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради” та КНП “Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва”)... Отже, дані клінічних фахівців свідчать про зростання поширеності та захворюваності на АС в деяких регіонах України, що перевищує оцінки заявника, які базуються на застарілих даних 2015 року. Як було зазначено вище за даними клінічних фахівців, частка пацієнтів, які отримують лікування bDMARDs за власні кошти варіюється від 5 до 10%, що є меншою, ніж та, яка була використана заявником при розрахунку потреби (30%). Таким чином, підхід заявника до розрахунку потреби в лікарському засобі є прийнятним, однак розрахована потреба в заявленому лікарському засобі є орієнтовною враховуючи вищезазначені дані, отримані від клінічних фахівців. ЗАЯВНИК: 1. Звертаємо увагу УО, що для оцінки поширеності та захворюваності на АС в Україні Заявником було використано дані поширеності та захворюваності, поширені МОЗ України та уточнені в листі-підтвердженні МОЗ України Заявнику. 2. Також звертаємо увагу , що УО ПРИЙНЯВ підхід заявника до розрахунку потреби з використанням наявних даних станом на 2015 рік. 3. Водночас, хочемо зауважити, що у Проекті Висновку не надано обґрунтування, за якими критеріями було визначено клінічних фахівців до яких звернувся УО та чому обрані УО заклади охорони здоров'я зазначені як профільні. Це викликає питання, зокрема у зв'язку з тим, що фахівці цих установ не входять до складу експертної групи МОЗ України за напрямом «Ревматологія» (Наказ МОЗ України від 28.10.2020 № 2455 «Про затвердження складу груп експертів МОЗ України»). Не зрозуміло чому УО не звертався до профільних установ, фахівці яких: • були залучені до розробки Клінічної настанови, заснованої на доказах «Аксіальний спондилоартрит» та Стандарту медичної допомоги (Наказ МОЗ України від 17.10.2025 р. № 1582) - наприклад, відділу некоронарних хвороб серця, ревматології і терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (за згодою), відділу захворювань суглобів у дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України»;

• або є фахівцями затверджених МОЗ України референтних центрів за напрямками орфанних ревматологічних хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини, орфанних ревматичних захворювань у дорослих (які сформовані відповідно до Розпорядження КМУ від 28.04.2021 р. № 377-р «Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки», Розпорядження КМУ від 11.10.2021 р. № 1235-р «Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки», Наказу МОЗ України від 07.09.2022 № 1620 "Про мережу референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань", Наказу МОЗ України від 30.03.2023 № 598 «Про затвердження Переліку референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань», у редакції Наказу МОЗ України від 06.03.2025 р. № 406)).

4. Згідно із Законом України “Про систему громадського здоров’я” :

- статистичне спостереження та епідеміологічний нагляд за неінфекційними хворобами належать до функцій системи громадського здоров’я;

- компетентними органами в сфері громадського здоров'я для збору та поширення епідеміологічних/медико-статистичних даних визнані центральний орган виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, у сфері громадського здоров'я (МОЗ України), головна експертна установа у сфері громадського здоров'я (ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»), центри контролю та профілактики хвороб, інші центральні органи виконавчої влади, що забезпечують формування та реалізують державну політику у відповідних сферах, у сфері громадського здоров'я, органи місцевого самоврядування у сфері громадського здоров'я.

Звертаємо увагу УО та ЕК, що Заявник навів дані центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, у сфері громадського здоров'я (МОЗ України).

Беручи до уваги, що, згідно з цим Законом, клінічні лікарні не наділені повноваженнями формувати національні оцінки поширеності чи захворюваності, дані окремих лікарень не можуть підминювати собою дані МОЗ чи національну статистику. УО, використовуючи суб'єктивні оцінки клінічних фахівців (“Клінічними фахівцями ... було зазначено...”), фактично опирається на джерело, яке не визначене законом як уповноважене надавати статистичну інформацію про поширеність чи захворюваність хвороб в Україні.

5. З Проекту Висновку не зрозуміло, в якій формі були надані дані, із яким саме періодом порівнюється зростання поширеності тощо.

Звертаємо увагу УО, що дані, надані лікарями щодо поширеності та/або захворюваності хвороб по Україні усно/в довільній формі, не проходять через затверджену статистичну методологію та перевірку достовірності. Тому не можуть вважатися офіційною статистикою.

Використання експертної думки та висновки на їх підставі «дані клінічних фахівців свідчать...» замість офіційних даних щодо поширеності та захворюваності АС в Україні суперечить принципам статистики (Закон України «Про офіційну статистику»): якості, об'єктивності, прозорості, наукова обґрунтованість, однаковий підхід, ґрунтовність методології, належність статистичних процедур, точність і надійність, узгодженість і порівнянність.

В світлі цього, твердження УО, що «дані клінічних фахівців свідчать про зростання поширеності та захворюваності на АС в деяких регіонах України, що перевищує оцінки заявника, які базуються на застарілих даних 2015 року.» хоч і включає вислів «в деяких регіонах України», створює хибне враження, ніби Заявник надав недостовірні дані.

Такі твердження, можуть ввести в оману ЕК та Державного платника.

	Таким чином, викладені у Проєкті Висновку підходи створюють ризики непрозорості ухвалення рішень, оскільки УО використав неофіційні та не передбачені законом джерела даних замість офіційної статистики, яка визначена законодавством як єдина валідна основа для оцінки поширеності та захворюваності. Відсутність чітких критеріїв вибору закладів-джерел інформації, а також ігнорування профільних інституцій, визначених МОЗ, може свідчити про процедурні недоліки та необ'єктивність аналізу.
5.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: З метою уточнення інформації стосовно лікарських засобів, які відносяться до традиційної терапії (англ. “conventional therapy”) та застосовуються в реальній клінічній практиці в Україні для лікування активного АС, уповноважений орган звернувся до спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я. Клінічними фахівцями КНП “Київської міської клінічної лікарні №3” було зазначено, що під терміном “conventional therapy” в реальній клінічній практиці в Україні мається на увазі нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Фахівцями КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради” було зазначено, що традиційна терапія при лікуванні пацієнтів з активним АС включає НПЗП, традиційні хворобомодифікуючі препарати (сульфасалазин, метотрексат). Клінічні фахівці КНП “Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва” у своїй практиці використовують також термін традиційні синтетичні DMARDs (далі – csDMARDs), до яких відносять сульфасалазин (у випадку наявності периферичного аксіального спондилоартриту) та метотрексат чи лефлуномід (у випадку наявності спондиліту асоційованого з псоріатичним артритом). Таким чином, відповідно до реальної клінічної практики в Україні, традиційною терапією для лікування активного АС вважається застосування НПЗП, зокрема щонайменше двох НПЗП у максимальних дозах протягом 4 тижнів, а також традиційних хворобомодифікуючих препаратів, таких як сульфасалазин і метотрексат, при цьому це не стосується застосування bDMARDs, як було зазначено заявником. ЗАЯВНИК: 1. Звертаємо увагу УО та ЕК, що УО ПРИЙНЯВ визначену заявником цільову популяцію, а саме дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років). 2. Як зазначалось вище, у Проєкті Висновку не надано обґрунтування, за якими критеріями було визначено клінічних фахівців до яких звернувся УО та чому обрані УО заклади охорони здоров'я зазначені як профільні (див. зауваження на попередній пункт). 3. На наш погляд, дискусії щодо тлумачення термінів («standard», «conventional» тощо) можуть відволікати від основного клінічного питання: у пацієнтів з активним АС в Україні залишається обмежений доступ до необхідного лікування, що призводить до втрати працездатності та інвалідизації. Після неефективності НПЗП, одного адалімумабу або одного класу інгібіторів ФНП недостатньо для досягнення контролю захворювання на національному рівні. Значна частина пацієнтів не відповідає на перший іФНП або втрачає ефект з часом. Тому міжнародні настанови рекомендують забезпечення доступу до препаратів з різними механізмами дії, включно з ІЛ-17 та інгібіторами JAK. Разом із тим, вважаємо за необхідне звернути увагу УО на певні важливі невідповідності щодо визначення популяції пацієнтів. Заявник вже надавав обґрунтування характеристик пацієнтів, які оцінювалися у межах цієї ОМТ та підпадають під категорію осіб, що отримують «стандартну терапію», а саме - дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років). Під час фахової експертизи заявник також надав додаткові аргументи із посиланням на міжнародні джерела. З проєкту

	Висновку зрозуміло, що ЕК не врахував норму міжнародної регуляторної практики щодо розуміння терміну conventional therapy, і це створило ризик необґрунтованого звуження погляду на популяцію і опції лікування та помилкових висновків щодо реальних можливостей лікування пацієнтів з активним АС в Україні. Наводимо повторно аргументи, які надавались у відповідь на Фахову експертизу №2, доповнені актуальною літературою та коментарями клінічних експертів. Загальновідомо, що стандартна терапія - це лікування, що загальноприйняте в медичній спільноті, має науково підтверджену медичну цінність для лікування або полегшення стану, з приводу якого проводиться лікування, визнається медичними фахівцями як належне для певного типу захворювання і широко застосовується працівниками охорони здоров'я. Стандарти терапії є динамічними і оновлюються із змінами в клінічній практиці. Юридичні та регуляторні аспекти. 1) В інструкції для медичного застосування лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ (XELJANZ®) зареєстроване показання в Україні (Наказ МОЗ України №1748 від 19.11.2025, Р/п UA/14485/01/01 та Наказ МОЗ України №633 від 11.04.2025, Р/п UA/14485/02/01) сформульовано як: Тофацитиніб показаний для лікування дорослих пацієнтів із активним анкілозуючим спондилітом (АС), у яких не була досягнута належна відповідь на стандартну терапію. 2) Показання, які реєструються в Україні, відповідають формулюванню показань, які зареєстровані згідно з висновком ЕМА. У формулюванні показань до застосування препарату Ксельянз при лікуванні АС в Європейській інструкції EPAR - Product Information) використовується термін "conventional". Визначення цього показання в ЕМА регламентовано таким чином: Європейська Медична агенція (ЕМА) у Wording of therapeutic indication. A Guide for Assessors of Centralised Applications, 2019 підкреслює: «Place in therapy (e.g. first line, second line): If the product is studied in a second/third line setting, consider if there is a need to specify previous treatments to which patients are non-responders or intolerant - This may be relevant if it is expected that the sequencing of specific previous treatments might impact the efficacy or safety of the new therapy; - If this is not the case, it could be sufficient to use expressions like "candidates for systemic therapy" or "non-responders to conventional therapy" instead of specifying previous treatments» Тобто, ЕМА допускає використання терміну "conventional therapy" без деталізації, якщо ефективність і безпека препарату доведена у відповідній популяції в різних лініях терапії. Наприклад, пацієнти з анкілозуючим спондилітом (АС), які не відповіли на НПЗП або на біологічну терапію. Відтак, термін «стандартна терапія» для використання тофацитинібу при АС НЕ суперечить терміну «попередня терапія» НПЗП або інгібіторами фактору некрозу пухлин (іФНП). Відповідно до рекомендацій NICE Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis (Technology appraisal guidance. Reference number:TA920. Published: 18 October 2023): «Tofacitinib is recommended as an option for treating active ankylosing spondylitis that is not controlled well enough with conventional therapy in adults, only if: tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are not suitable or do not control the condition well enough...». Це свідчить, що в розумінні NICE "conventional therapy" охоплює як НПЗП, так і інгібітори ФНП, що відповідає поточним стандартам. Міжнародні рекомендації та галузеві стандарти
--	--

- Біологічна терапія (зокрема інгібітори ФНП) внесена до міжнародних клінічних протоколів та національного Стандарту медичної допомоги при аксіальному спондилоартриті, має понад 25 років досвіду застосування, обґрунтовану доказову базу ефективності і безпеки.
- В рекомендаціях ASAS-EULAR 2022 немає чіткого визначення, що таке conventional treatment. При цьому, термін conventional застосовується для різних груп препаратів: «Recommendations ...discourage long-term glucocorticoids and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) for pure axial involvement», «Step 3 in the eligibility assessment refers to the failure of conventional treatment. This means nonpharmacological treatment and the use of at least two NSAIDs, in the maximum dose used in axSpA, over a total period of 4 weeks», в них немає прямого визначення, що таке conventional treatment.

Клінічна практика, міжнародний досвід

Терміни стандартна терапія / conventional treatment - поняття не статичні, а залежать від контексту та часу. Раніше conventional treatment для ревматоїдного артриту або АС були лише метотрексат або інші синтетичні базисні протиревматичні препарати. Анті-ФНП препарати розроблені та використовуються вже більше 20 років. Перші клінічні дослідження при АС – в 1999 – 2001 рр., а перші зареєстровані анті-ФНП при АС – 2003 – 2006 рр., а сьогодні іФНП теж вважаються стандартною терапією, частиною conventional treatment. Наводимо деякі приклади:

У норвезькому дослідженні траєкторій лікування анкілозуючого спондиліту прямо вказано, що іФНП є стандартною терапією. (Lindström U, et al. Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. Arthritis Res Ther. 2019 May 28;21(1):128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9).

У шведському дослідженні різниці тягаря хвороби в залежності від статі у пацієнтів з запальними захворюваннями суглобів іФНП чітко названі стандартом терапії (Michelsen B, Berget KT, Loge JH, Kavanaugh A, Haugeberg G. Sex difference in disease burden of inflammatory arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors as part of standard care. PLoS One. 2022 May 5;17(5):e0266816. doi:10.1371/journal.pone.0266816).

У систематичному огляді та мета-аналізі американських фахівців також зазначено, що протягом останніх двох десятиліть іФНП стали стандартною терапією хронічних запальних захворювань, з постійним розширенням показань та застосування поза показаннями (Driscoll, C.B.; et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor Use and Malignancy Risk: A Systematic Review and Patient Level Meta-Analysis. Cancers 2025, 17, 390).

В огляді досягнень в лікуванні аксіального спондилоартриту та ролі інгібіторів янус-кінази (DwicaHYa et al. Advances in Axial Spondyloarthritis Treatment: The Role of Janus Kinase Inhibitors, SAGE group journals Indian Journal of Rheumatology, 1–15, 2025 DOI: 10.1177/09733698251337803) вказується, що нестероїдні протизапальні препарати та біологічні хворобо-модифікуючі протиревматичні засоби (іФНП та інгібітори ІЛ-17) є стандартними методами лікування; пероральна форма тофацитінібу підвищує прихильність пацієнтів до лікування, а в поєднанні з позитивними даними щодо економічної ефективності робить JAKi привабливими альтернативами стандартним біологічним препаратам.

Реальна клінічна практика в Україні та думка профільних експертів

Звертаємо увагу УО, що посилання на реальну клінічну практику передбачає опис фактичного клінічного маршруту пацієнтів та реально застосовуваних схем лікування. Натомість твердження, що певна терапія «вважається традиційною», відображає не практику як таку, а інтерпретацію або позицію окремих клінічних фахівців.

В процесі підготовки до апеляції ми також звернулись до клінічних фахівців – клінічних експертів МОЗ України за напрямками «Кардіологія. Ревматологія. Дитяча кардіоревматологія. Функціональна діагностика», які підтвердили, що наразі відсутній єдиний консенсус щодо змісту терміну «стандартна терапія / conventional therapy», і що при його використанні доцільно робити додаткові уточнення відповідно до рекомендацій ЕМА (Додаток 2). Вони зазначили:

- що у міжнародних рекомендаціях термін «conventional therapy» застосовується по-різному інколи мається на увазі conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), іноді весь комплекс загальноприйнятого лікування, яке фактично використовується у клінічній практиці. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) наголошує, що використання цього терміна має супроводжуватися уточненням, що саме включено в «standard/conventional therapy». Таким чином, відсутність уніфікованого визначення є реальністю, і уточнення є доцільним та відповідним регуляторній практиці.

- наразі не можливо заперечити твердження, що біологічна терапія (зокрема інгібітори ФНП) вже є частиною стандартної терапії. Протягом майже двох десятиліть інгібітори ФНП посідають провідне місце в лікуванні АС відповідно до міжнародних настанов (EULAR, ASAS), затверджених показань ЕМА/FDA та реальної клінічної практики. Історично саме цей клас препаратів визначив сучасний підхід до терапії АС. Тому біологічна терапія, зокрема інгібітори ФНП, фактично є складовою сучасного стандарту лікування АС. З регуляторної точки зору біологічні препарати є визнаною та широко рекомендованою терапевтичною опцією при неефективності НПЗП. Отже, біологічна терапія - зокрема інгібітори ФНП фактично вже належать до сучасного стандарту лікування АС.

- інгібітори ФНП можна розглядати як складову стандартної (conventional) терапії активного АС у сучасній клінічній практиці України, якщо під «стандартною терапією» розуміти загальноприйняті та рекомендовані в національних і міжнародних настановах методи лікування, а не вузьке визначення «conventional synthetic» (csDMARDs). У клінічній практиці України, як і інших країн Європи, інгібітори ФНП застосовуються як терапія вибору при активному АС у разі неефективності НПЗП, і цей підхід узгоджується з EULAR/ASAS та рекомендаціями ЕМА.

Необхідно зауважити, що фактичний клінічний досвід застосування біологічної та таргетної синтетичної терапії в Україні складається, на відміну від практики європейських країн із давно налагодженим доступом до цих ліків, з двох компонентів:

- рекомендацій лікарів стандартних визнаних методів лікування на підставі міжнародних настанов та національних галузевих стандартів;
- фактичного застосування цих препаратів у конкретних пацієнтів, які можуть придбати ці ліки за власний або благодійний кошт.

Клінічні фахівці чітко зазначили, що вони рекомендують біологічну терапію або tsDMARD пацієнтам з доведеним активним АС, незважаючи на адекватний курс НПЗП, якщо немає протипоказань. У реальній практиці рішення індивідуалізують (супутні захворювання, планована вагітність, інфекційні ризики, пацієнтські преференції). Це відображено в сучасних міжнародних рекомендаціях. При цьому, не всі пацієнти розпочинають рекомендовану терапію, що залежить від системи охорони здоров'я (доступність, реімбурсація), локальних протоколів та побажань пацієнта.

Той факт, що значна частина пацієнтів в Україні не отримує біологічні та таргетні ХМПП через відсутність належного державного забезпечення, не може слугувати підставою робити висновок, що ці препарати не належать до стандартної терапії. Обмежений доступ відображає лише фінансові та організаційні бар'єри системи охорони здоров'я, але не змінює клінічних стандартів, визначених міжнародними настановами та сучасною медичною практикою.

Узагальнюючи викладене, вважаємо необхідним підкреслити, що УО прийняв цільову популяцію, визначену Заявником. Визначення змісту терміна «стандартна / традиційна терапія» не може ґрунтуватися виключно на окремих думках фахівців чи на фактичних

	обмеженнях доступу до лікування в Україні. Стандарти терапії формуються на основі міжнародних клінічних настанов, доказової медицини та узгоджених регуляторних підходів, і саме вони визначають, що біологічна та таргетна терапія є невід’ємною частиною сучасного лікування активного анкілозуючого спондиліту. Той факт, що значна частина українських пацієнтів не має до неї доступу через фінансові та організаційні бар’єри, відображає лише стан системи охорони здоров’я, але не змінює змісту загальноприйнятого клінічного стандарту. Просимо Уповноважений орган врахувати ці об’єктивні аспекти при формуванні остаточного Висновку.
6.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: В той же час, враховуючи рекомендації ASAS-EULAR 2022 року, TNFi, інгібітор інтерлейкіну-17 (далі – IL-17i) та JAKi, зокрема тофацитиніб, слід розглядати для застосування у пацієнтів з постійно високою активністю АС, після невдачі на традиційній терапії; перевага надається початковому використанню TNFi або IL-17i через їх більш вивчений профіль безпеки та довший період використання у клінічній практиці. ... за результатами аналізу міжнародних рекомендацій було встановлено, що медикаментозне лікування для пацієнтів з активним АС рекомендовано розпочинати із НПЗП та проводити оцінку ефекту лікування через 2-4 тижні. У разі, коли ефект лікування не досягається за допомогою принаймні двох НПЗП в максимальних дозах, рекомендовано розпочати лікування за допомогою TNFi, IL-17i (що є поточною практикою) або JAKi... ... враховуючи рекомендації ASAS-EULAR 2022 року у пацієнтів з постійно високою активністю АС, після невдачі традиційної терапії, перевага надається початковому використанню TNFi або IL-17i через їх більш вивчений профіль безпеки та довший період використання у клінічній практиці; ЗАЯВНИК: 1. Заявник погоджується з наведеною цитатою з рекомендації ASAS-EULAR 2022 року і звертає увагу, що це формулювання підтверджує, що іФНП є стандартною практикою лікування активного АС. 2. Заявник вважає, що у Проекті Висновку не було повною мірою враховано важливу клінічну підгрупу пацієнтів - осіб з недостатньою відповіддю на інгібітори ФНП. 3. При цьому, Проект Висновку хоч і посилається на міжнародні настанови (ASAS–EULAR, Американська колегія ревматологів, Британське товариство ревматологів), упускає той факт, що ці документи підкреслюють необхідність персоналізованої терапії із доступом до альтернативних механізмів дії, включно з інгібіторами IL-17 та JAK. У рекомендації ASAS-EULAR 2022 підкреслюється, що раніше, після неефективності НПЗП, єдиним варіантом лікування були інгібітори ФНП. Сьогодні клінічна практика значно змінилася: наявні альтернативні терапевтичні опції - інгібітори ФНП, IL-17 та JAKi, що дозволяє персоналізувати підхід та надає пацієнтам реальні шанси на контроль активного захворювання. Ігнорування цієї сучасної варіативності обмежує точність оцінки терапевтичних опцій для пацієнтів із резистентним перебігом хвороби. Більш актуальні за часом Настанови Британського Товариства ревматологів 2025 року не пріоритезують один клас препаратів перед іншим. Зазначено, що немає доказів, які б підтверджували переваги одного класу чи препарату над іншим з точки зору ефективності при м’язово-скелетних проявах при АС. Немає достатніх доказів для рекомендацій щодо побудови особливої послідовності таргетних терапій у випадку незадовільного лікування АС (The 2025 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of axial spondyloarthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs).

3. В Проєкті Висновку фокус уваги державних експертів спрямований на шлях пацієнта, який можна схематично зобразити так: «НПЗП → TNFi і далі крапка». Увага до лише одного класу препаратів (іФНП) створює потенційно несправедливу ситуацію, коли значна група пацієнтів із тяжким перебігом, у яких зберігається активність АС буде позбавлена ефективних терапевтичних опцій, що неприпустимо з точки зору як сучасної медичної практики, так і міжнародних стандартів лікування. Адже значна частина хворих із активним АС:

- має протипоказання для застосування іФНП або ін'єкційної терапії;
- не відповідає на іФНП (первинна неефективність);
- втрачає ефект з часом (вторинна неефективність);
- не переносить іФНП і потребує інших класів ХМППП.

Застосування іФНП не рекомендується при мієлопатіях. Holroyd CR, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):e3-e42. doi: 10.1093/rheumatology/key208.

Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):372. doi: 10.1093/rheumatology/key298.). При застосуванні іФНП повідомлялося про появу або загострення клінічних симптомів та/або радіографічних ознак демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз, неврит зорового нерва та демієлінізуючі захворювання периферичної нервової системи, включаючи синдром Гійєна – Барре, розвиток інших типів мієлопатій. Відповідно до інструкції для медичного застосування адалімумабу (наприклад, препарату Хуміра Наказ МОЗ України №755 від 30.04.2025, РП UA/16818/01/01) лікарі, які призначають препарат, повинні з обережністю розглядати можливість застосування лікарського засобу Хуміра® пацієнтам із демієлінізуючими розладами центральної або периферичної нервової системи, які спостерігалися раніше або нещодавно виникли; необхідно припинити терапію лікарським засобом Хуміра® у разі виникнення зазначених розладів. Відомо, що існує зв'язок між інтермедіарним увеїтом та демієлінізуючими розладами центральної нервової системи. Беручи до уваги, що АС може індукувати розвиток мієлопатії при осифікації зв'язок (ligamentum flavum) або формуванні спондилітичних остеофітів, потреба у інших класах ХМППП при АС є відчутною. У цієї когорти пацієнтів після неефективності НПЗП перевагу віддають іншим класам ХМППП замість іФНП.

У пацієнтів з порушенням дихальної функції, низьким респіраторним резервом застосування іФНП також обмежене, на відміну від препаратів з іншим механізмом дії. Для пацієнтів із системними автоімунними ревматичними захворюваннями та інтерстиціальною хворобою легень (SARD-ILD) рекомендації ACR 2023 умовно не рекомендують інгібітори TNF варіанти терапії першої лінії при ILD. (Johnson SR, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Aug;76(8):1182-1200. doi: 10.1002/art.42861. ; Holroyd CR, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):e3-e42. doi: 10.1093/rheumatology/key208. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):372. doi: 10.1093/rheumatology/key298.)

Окрім цього, іФНП мають інші клінічні обмеження та існують окремі групи пацієнтів з АС, для яких ін'єкційна терапія є небажаною або неможливою:

- пацієнти з патологією шкіри та підшкірної клітковини, що обмежують застосування ін'єкційних біологічних препаратів (хронічні інфекції шкіри або м'яких тканин, дерматози, екземи, ліподистрофія, рубці, тощо);

- пацієнти, які мають труднощі в збереженні холодового ланцюга та/або забезпеченні асептичних умов використання (військові ЗСУ, правоохоронці або пацієнти, які мають інші особливості професійної діяльності, пацієнти, які стикаються із перервами електропостачання тощо);
- пацієнти, які нездатні до самостійного введення ін'єкцій (парези, тремор, ураження кистей, порушення зору, тощо)
- пацієнти з психологічними факторами, що унеможливають ін'єкції (виражена ін'єкційна фобія, тощо).

Згідно з результатами досліджень,

- до 68% пацієнтів з АС не реагують на початковий іФНП
- до 61% - можуть втратити ефективність після початкового періоду відповіді. (Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):343–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.005 ; Macfarlane GJ, et al., Predicting response to antiTNFalpha therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBRAS. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2481–2490. doi: 10.1093/rheumatology/kez657. ; Dubash S, et al. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:77–87. 10.1177/2040622317743486; Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Jan 7;7(1):e135. doi: 10.1038/ctg.2015.63. PMID: 26741065; PMCID: PMC4737871.)

Тобто, ефективність іФНП обмежена і з часом може знижуватися, що підкреслює необхідність альтернативних класів препаратів (iIL-17, JAKi) для забезпечення різних ліній лікування. УО не враховує наявності первинної та вторинної неефективності у Проекті Висновку, що робить оцінку неповною.

Втрата ефективності іФНП з часом спостерігається і при інших аутоімунних захворюваннях. (Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Jan 7;7(1):e135. doi: 10.1038/ctg.2015.63. PMID: 26741065; PMCID: PMC4737871. , Strugariu G, Pomîrleanu C, Russu M, Popescu A, Petrariu LA, Ancuta E, Chiriac R, Temelie-Olinici D,

Ancuța C. Long-Term Outcomes of Patients with Biologically Treated Psoriatic Arthritis and Atopic Dermatitis-A Single-Center Experience. *J Pers Med.* 2024 Apr 17;14(4):427. doi: 10.3390/jpm14040427. PMID: 38673054; PMCID: PMC11051139.)

УО при здійсненні державної ОМТ і формуванні проекту висновку не врахував наявності груп пацієнтів, які не відповіли на НПЗП і потребують наступної лінії терапії, можуть не підходити іФНП, пацієнтів, які вже не відповіли на іФНП і перейшли на інші класи ХМПРП або повернулись до підтримуючої терапії в силу життєвих обставин

Ігнорування підгрупи пацієнтів, які не відповідають на терапію ФНП, не відображає реальний клінічний портрет пацієнтів в Україні та не узгоджується з сучасною лікувальною практикою. Значна частка пацієнтів отримує попередні лінії терапії, включно з біологічними препаратами, шляхом позабюджетного придбання, що зумовлено обмеженістю державного фінансування та неможливістю забезпечити доступ до всіх необхідних лікувальних опцій. За наявними даними, переважна більшість лікарських засобів в Україні закуповується пацієнтами за власний кошт, тому ці клінічні траєкторії є типовими і повинні враховуватися при визначенні релевантного компаратора для оцінки технології.

Виключення з аналізу пацієнтів, які не відповіли на інгібітори ФНП і звертаються до наступних ліній терапії, призводить до неповного відображення реальної клінічної ситуації та може вплинути на об'єктивність оцінки медичної технології.

	З урахуванням цього просимо УО переглянути Висновок, забезпечивши відповідність оцінки як даним первинних досліджень, так і реальній структурі пацієнтів, які потребують альтернативних терапевтичних рішень. Також просимо зазначити, що іФНП та ІЛ-17 є і поки залишаються економічно і організаційно не доступними в Україні (на дату публікації висновка - відсутні їх державні закупівлі). Не зважаючи на те, що (як зазначають самі лікарі) вони їх активно рекомендують в разі коли не було отримано відповіді на НПЗП.
7.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: Також клінічними фахівцями КНП “Обласної клінічної лікарні імені О.Ф. Гербачевського” було зазначено, що частка пацієнтів, які отримують лікування bDMARDs за власні кошти варіюється від 5 до 7%, а клінічні фахівці КНП “СвятоМихайлівська клінічна лікарня м. Києва” зазначили, що приблизна частка таких пацієнтів становить від 5 до 10%. Отже, враховуючи міжнародні рекомендації, в яких тофацитиніб може застосовуватися для лікування пацієнтів з активним АС, які мали неадекватну відповідь на НПЗП або bDMARDs, а також з урахуванням реальної клінічної практики в Україні, де невелика частка пацієнтів отримує bDMARDs за власні кошти, та зміни в Постанові КМУ №216, уповноважений орган приймає визначену заявником цільову популяцію, а саме дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років). ЗАЯВНИК: 1. Звертаємо увагу УО та ЕК, що УО ПРИЙНЯВ визначену заявником цільову популяцію, а саме дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років). 2. Як зазначалось вище, у Проекті Висновку не надано обґрунтування, за якими критеріями було визначено клінічних фахівців до яких звернувся УО та чому обрані УО заклади охорони здоров'я зазначені як профільні (див. зауваження на попередній пункт). 3. В процесі підготовки апеляції Заявник також звернувся до клінічних фахівців - експертів МОЗ України за напрямками «Кардіологія. Ревматологія. Дитяча кардіоревматологія. Функціональна діагностика» (Додаток 2), які повідомили, що у реальній практиці ~30-45% пацієнтів не досягають контролю на НПЗП і розглядаються для біологічної терапії; однак частина тих, хто насправді починає іФНП після рекомендацій, сильно залежить від доступності, фінансових умов і бажань пацієнта (умовно 40-75%). З досвіду лікування українських пацієнтів лише близько 30% пацієнтів фактично починають рекомендовану терапію іФНП. Серед причин відсутності лікування іФНП попри рекомендацію, переважна більшість пацієнтів повідомляють про адміністративні фінансові бар'єри та побоювання щодо інфекцій/побічних ефектів або небажання постійної ін'єкційної терапії. Реєстри показують добру початкову ефективність іФНП та відносно високі показники продовження лікування через 1 рік (~70-80%), але з поступовим зниженням «виживання препарату» упродовж років через неефективність або непереносимість (сукупне припинення ~30-60% на 2-5 років). При виборі терапії потрібно враховувати інфекційні ризики, репродуктивні плани, супутні захворювання та правила відшкодування. Ці дані збігаються з даними Заявника, представленими в досьє. Просимо УО врахувати ці об'єктивні аспекти при формуванні остаточного Висновку.
8.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: Отже, підхід заявника стосовно вибору в якості компаратора найкращої підтримуючої терапії є обґрунтованим і відображає реальну клінічну практику в Україні з позиції системи охорони здоров'я як державного платника ЗАЯВНИК:

	Звертаємо увагу УО, що УО ПРИЙНЯВ підхід заявника стосовно вибору в якості компаратора найкращої підтримуючої терапії (НПТ) для визначеної Заявником в досьє цільової аудиторії. Тобто, НПТ підходить як компаратор і для bDMARD-наївних і для bDMARD- не наївних пацієнтів.
9.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: Водночас, на підставі Постанови КМУ від 25 червня 2025 року № 74711, з 1 січня 2026 року набирають чинності зміни до Постанови КМУ № 216, відповідно до яких змінюється розділ “Лікарські засоби для лікування громадян, хворих на резистентну форму ювенільного ревматоїдного артрититу” на “Лікарські засоби для лікування громадян, хворих на резистентну форму ювенільного ревматоїдного артрититу та анкілозивний спондиліт”, що передбачатиме застосування адаліумабу, що є bDMARD, для пацієнтів з АС. ЗАЯВНИК: 1. Заявник повністю підтримує розширення доступу українських пацієнтів до ХМПРП і вважає це значним кроком в організації медичної допомоги пацієнтам з АС. 2. З іншої сторони, слід зазначити, що увага до запланованих закупівель може створювати потенційну системну упередженість. Заплановані але не здійснені закупівлі не повинні впливати на незалежну ОМТ. Інакше існує ризик зниження прозорості та об’єктивності оцінки з боку УО. 3. При цьому звертаємо увагу УО, що дотримання стандартів терапії в разі неефективності НПЗП до теперішнього часу відбувалося лише на 10% за одними даними і на 30% - за іншими (Заявник). У 2026 р., з введенням державної програми, ситуація покращиться. Але, навіть із появою доступу до іФНП у 2026 році, в складі популяції серед пацієнтів з активним АС залишаться: • пацієнти, які не відповіли на НПЗП, але не можуть отримувати інгібітори ФНП; • пацієнти, які не відповіли на інгібітори ФНП (до початку державного забезпечення або вже після нього). Зміниться лише кількісний склад цільової популяції, в структурі популяції вірогідно зменшиться частка пацієнтів, які не відповіли на НПЗП і потребують препарату Ксельяз (залишаться тільки ті, хто не можуть отримувати іФНП), а частка пацієнтів із невдалим досвідом іФНП, які потребують застосування препарату Ксельяз після іФНП, може збільшитися.. 4. Зміна кількісного складу популяції з включенням в державну програму іФНП, не впливає на вибір компаратора 5. Зміна кількісного складу популяції з включенням в державну програму іФНП вплине на результати впливу на бюджет, але таблиця EXCEL в моделі дозволяє без проблем врахувати ці зміни. Ці розрахунки – очевидний предмет дискусії при переговорах з Державним платником. Просимо Уповноважений орган врахувати ці об’єктивні аспекти при формуванні остаточного Висновку.
10.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: За результатами дослідження фази 3 профіль безпеки тофацитинібу характеризувався зростанням частоти побічних реакцій від 54,9% на 16-му тижні до 77,4% на 48-му тижні у групі тофацитинібу, порівняно з підвищенням від 51,5% до 68,4% у групі плацебо, без випадків смертності, злоякісних новоутворень чи серйозних ускладнень, таких як тромбоемболії, перфорації ШКТ, опортуністичних інфекцій чи інтерстиціальних захворювань легень. ...Відповідно до PSUR за період спостереження з 06.11.2022 року по 05.11.2023 року, тобто вже у постмаркетинговий період, при застосуванні тофацитинібу у пацієнтів з АС були виявлені важливі [REDACTED].

Отже, частота побічних реакцій при застосуванні тофацитинібу протягом 16 тижнів була вищою в порівнянні з НПТ, результати були подібними в обох підгрупах пацієнтів (bDMARD-naïve та TNFi-IR). При більш тривалому періоді спостереження були виявлені важливі ідентифіковані ризики, що не спостерігались при короткому періоді спостереження у клінічних дослідженнях, що потребує ретельного спостереження за пацієнтом.

Також необхідно врахувати:

1) що ЕМА у липні 2021 році попередило (Direct healthcare professional communication) відповідних фахівців (грунтуючись на даних КД A3921133), що у пацієнтів з ревматоїдним артритом віком 50 років і більше та щонайменше з одним додатковим фактором серцево-судинного ризику, спостерігалось збільшення випадків інфаркту міокарда при застосуванні тофацитинібу порівняно з інгібіторами TNF- α . Також дослідження показало підвищену частоту розвитку злоякісних пухлин, за винятком немеланомного раку шкіри, зокрема раку легень та лімфоми при застосуванні тофацитинібу порівняно з інгібіторами TNF- α . А також Агенція наголосила, що тофацитиніб слід застосовувати лише для лікування пацієнтів старше 65 років (NB! Заявник при цьому уточнює, що призначення заявленого лікарського засобу вперше розглядається для пацієнтів до 65 років!), пацієнтів, які є курцями або колишніми курцями, пацієнтів з іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань та пацієнтів з іншими факторами ризику утворення злоякісних пухлин, якщо немає відповідних альтернатив лікування;

2) FDA у січні 2021 року повідомила щодо підвищеного ризику серйозних судинних подій (інфаркт, інсульт, тромбоутворення та смерть) при застосуванні тофацитинібу; підвищений ризик тромбоутворення та смерті зберігається навіть при зменшенні дози тофацитинібу;

ЗАЯВНИК:

1. Заявник погоджується, що за пацієнтом з АС, який знаходиться на лікуванні тофацитинібом, потрібне ретельне спостереження. Втім, як і за будь яким пацієнтом з важкою хронічною інвалідизуючою хворобою, у т.ч. при отриманні як біологічних так і не біологічних ХМППРП, глюкокортикоїдів тощо. Ретельне амбулаторне спостереження (моніторинг) за пацієнтами як для групи на тофацитинібі так і для групи на НПТ враховане в моделі.

2. Заявник не приховував жодної інформації щодо зазначених ризиків. На сьогодні роль тофацитинібу у розвитку раку легень, лімфоми, інфаркту міокарду, немеланомного раку шкіри є невизначеною, особливо у пацієнтів з АС.

Водночас, відповідно до Плану управління ризиками та інструкції для медичного застосування, затверджених ЕМА та МОЗ України, застосування вікових обмежень є рекомендованим елементом мінімізації ризиків зазначених небажаних явищ. Тому в рамках ОМТ було використано цей підхід: пацієнти віком понад 65 років не розглядаються як цільова популяція для лікування тофацитинібом. З огляду на це, оцінка вказаних ризиків (рак легенів, лімфома, інфаркт міокарда, немеланомний рак шкіри) не є актуальною щодо популяції ОМТ, адже середній вік визначеної популяції становить 38 років. Ситуації, коли пацієнти потребували відміни тофацитинібу або зниження дози (наприклад, при анемії або інших станах), в моделі враховані загалом.

3. Окрім цього, звертаємо увагу УО, що вказані ідентифіковані ризики, виявлені при більш тривалому спостереженні у пацієнтів з іншими показаннями (ревматоїдний артрит, ульцеративний коліт, псоріаз). Що також відображено у міжнародних настановах.

4. Відповідно до PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 17 For 2022 – 2023 та Xeljanz : EPAR - Risk management plan Version number: 33.0 Last updated: 20/01/2025 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/xeljanz-epar-risk-managementplan_en.pdf доступ 4.12.2025), у пацієнтів з АС випадки раку легенів, лімфоми, інфаркту міокарда та немеланомного раку шкіри не були зафіксовані в

	програмі клінічної розробки тофацитинібу. Постмаркетингові дані не дозволяють чітко встановити вплив тофацитинібу на розвиток раку, лімфоми чи інфаркту міокарда. У багатьох випадках події могли бути пов'язані із віком пацієнтів (середній вік для раку легенів =70,3 років; для лімфоми = 66,6 років; для Інфаркту міокарда = 63,2 року, для раку шкіри = 66.7.) та наявними супутніми захворюваннями чи медичним анамнезом (наприклад, захворювання легенів, куріння, хронічна обструктивна хвороба легень), а не застосуванням тофацитинібу. У частини випадків зв'язок з тофацитинібом був малоймовірним через короткий період експозиції (<6 місяців) або неможливий у зв'язку з зупинкою прийому тофацитинібу задовго до розвитку вказаних подій. У частини випадків було зафіксовано прийом релевантних співпідозрюваних або супутніх лікарських засобів (азатіоприн, інфліксимаб, лефлуномід, метотрексат, такролімус, устекінумаб) та коморбідні захворювання, що є самостійним фактором ризику раку та коронарогенної патології. При цьому у PSUR 2022 – 2023 та RMP зазначається, що профіль препарату «користь- ризик» не змінився, переваги значно переважають ризик. 5. Необхідно зауважити, що ризик зазначених станів (рак легені, лімфома, інфаркт міокарду, рак шкіри) зростає з віком, особливо після 65 років. Так Настанови NCCN (https://www.nccn.org/guidelines/guidelinesdetail?category=1&id=1462 доступ 04.12.2025) та Американське Онкологічне товариство (https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/keystatistics.html?utm_source=chatgpt.com доступ 04.12.2025) зазначають, що рак легень діагностується переважно у людей у віці 65 років та старше, а середній вік пацієнтів при встановленні діагнозу – 70 років. Епідеміологічні дослідження показали, що такі онкологічні захворювання, як лімфома та рак шкіри (у т.ч. немеланомний рак шкіри) та гострі коронарні синдроми, частіше зустрічаються серед осіб віком >65 років.(Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of NonHodgkin's Lymphoma. Med Sci (Basel). 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005. PMID: 33573146; PMCID: PMC7930980.; Wang R, Chen Y, Shao X, et al. Burden of Skin Cancer in Older Adults From 1990 to 2021 and Modelled Projection to 2050. JAMA Dermatol. 2025;161(7):715–722. doi:10.1001/jamadermatol.2025.1276 ; Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J, Appelbaum FR, Tallman MS, Belch AR, Morrison VA, Larson RA, Byrd JC. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31(4):440-7. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5646. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23233702; PMCID: PMC3731920.; Oberoi M, Ainani N, Abbott JD, Mamas MA, Velagapudi P. Age Considerations in the Invasive Management of Acute Coronary Syndromes. US Cardiol. 2022 May 25;16:e14. doi: 10.15420/usc.2021.29. PMID: 39600832; PMCID: PMC11588186.) Таким чином, беручи до уваги, що відповідні ризики відображено в затвердженій інструкції для медичного застосування та Плані управління ризиками і в цих документах чітко зазначено, що застосування тофацитинібу у пацієнтів віком понад 65 років або в пацієнтів із додатковими факторами ризику можливе лише у випадку, коли інші варіанти терапії є неприйнятними або недоступними, запроваджене вікове обмеження цільової популяції дозволяє мінімізувати вплив зазначених ризиків у межах ОМТ. У разі появи нових даних щодо безпеки Державний платник може ініціювати додаткові заходи з фармаконагляду та/або мінімізації ризиків. Таким чином, зауваження УО щодо потенційного розвитку раку легенів, лімфоми, інфаркту міокарда та немеланомного раку шкіри при тривалому спостереженні не є релевантними для визначеної цільової популяції ОМТ. Просимо УО врахувати ці об'єктивні аспекти при формуванні остаточного Висновку.
11.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ:

Варто зазначити, що в підгрупі bDMARD-naïve пацієнтів частота відповіді за зазначеними індексами (ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6, ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI) була вищою, ніж у підгрупі TNFi-IR пацієнтів, що може свідчити про кращу терапевтичну відповідь на тофацитиніб у bDMARD-naïve пацієнтів. Водночас результати порівняльної клінічної ефективності у підгрупі TNFi-IR базуються на невеликій кількості пацієнтів.

ЗАЯВНИК:

Звертаємо увагу УО, що дослідження фази 3 (A3921120) не мало на меті порівняння ефективності та безпеки між підгрупою bDMARD та підгрупою, яка мала досвід прийому іФНП. Тому не мало для цього відповідного дизайну, апіорі визначеного статистичного аналізу та статистичної ієрархії. Дослідження фази 3 (A3921120) мало заздалегідь визначену статистичну ієрархію кінцевих точок і відповідний статистичний план аналізу, спрямовані на оцінку ефективності та безпеки тофацитинібу у порівнянні з плацебо. Неможливо оцінити, чи впливає розмір вибірки на результати порівняльної ефективності чи безпеки між підгрупами. Тому висновки щодо порівняльної клінічної ефективності між підгрупою bDMARD та підгрупою, яка мала досвід прийому іФНП, за даними пост-хок аналізу дослідження фази 3 мають високий ризик похибки та не можуть слугувати підставою у виключенні підгрупи пацієнтів з невдалим досвідом застосування іФНП з розгляду.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» (Із змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 919 від 30.12.2015, № 731 від 29.06.2017, № 2664 від 24.12.2019), Анкілозівний спондиліт входить до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань. Отже оцінка ефективності лікарського засобу повинна здійснюватись з урахуванням цього аспекту. Настанова з ОМТ визнає особливості доказової бази для таких захворювань, оскільки можливості формування великих репрезентативних вибірок є об'єктивно обмеженими, і передбачає використання доступних даних, незалежно від чисельності.

При цьому Настанова з ОМТ чітко визначає, що «найбільш переконливим є пряме рандомізоване клінічне випробування (дослідження) заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння», і також, що «У разі наявності прямих досліджень (англ. head-to-head studies) високої методологічної якості, прямі порівняння є кращими, оскільки містять високий рівень доказовості.».

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє за даними рандомізованих, багатоцентрових, плацебоконтрольованих досліджень фази 3 (A3921120) та фази 2 (A3921119), та пост-хок аналізу дослідження фази 3 (A3921120).

Уповноваженим органом підтверджено оцінену заявником високу методологічну якість дослідження фази 3 (A3921120) та фази 2 (A3921119) та зазначено, що клінічне дослідження фази 3 та фази 2 відповідають цільовій популяції, яка була зазначена у досьє, а саме дорослі пацієнти з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs, або пацієнти, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років).

Уповноваженим органом визнано клінічно значущу перевагу тофацитинібу порівняно з НПТ як у підгрупі bDMARD-naïve, так і TNFi-IR пацієнтів, що підтверджується покращенням показників за вищезазначеними кінцевими точками та статистично значущою різницею між групами. Тобто, УО підтвердив, що:

тофацитиніб демонструє кращу ефективність, ніж НПТ, в підгрупі bDMARD-naïve пацієнтів,

тофацитиніб демонструє кращу ефективність, ніж НПТ, у пацієнтів з невдалим досвідом терапії іФНП.

Отже, продемонстрована різниця порівняно з обраним компаратором є не лише статистично значущою, але й клінічно релевантною в обох підгрупах, тобто – для обраної Заявником популяції.

	Просимо Уповноважений орган врахувати ці об'єктивні аспекти при формуванні остаточного Висновку.
12.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: Як вже було зазначено, у моделі враховано як bDMARD-наївних, так і TNFi-IR пацієнтів. Розподіл пацієнтів заявником розраховано на основі даних досліджень. У базовому аналізі (опція “non-mixed”) уповноваженим органом встановлено технічну помилку у формулах, що призвела до використання відсотку відповіді на лікування тофацитинібом у bDMARD-наївній підгрупі пацієнтів, а не відсотку bDMARD-наївних пацієнтів у загальній структурі пацієнтів (тому у моделі враховано, що 62% пацієнтів є bDMARD-наївними, відповідно 38% – TNFi-IR). Дана технічна помилка призводить до незначного заниження результату базового аналізу (опція “nonmixed”). Додатково звертаємо увагу на те, що за результатами розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі заявником кількість bDMARD-наївних пацієнтів в Україні становить 88%, тобто є більшою за розраховану заявником кількість bDMARD-наївних пацієнтів на основі досліджень. Отже, у зв'язку з вищезазначеним також варто враховувати те, що точні локальні дані щодо відсоткового розподілу пацієнтів на bDMARD-наївних та TNFi-IR відсутні. Збільшення кількості bDMARD-наївних пацієнтів в моделі призводить до збільшення різниці витрат, різниці QALY та показника ICER. Проте використання заявником в аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова, де було неправильно враховано відсотковий розподіл пацієнтів на bDMARD-наївних та TNFi-IR, призводить до заниження додаткового впливу на бюджет та витрат на тофацитиніб. Водночас враховуючи те, що у 2026 році набудуть чинності зміни до Постанови КМУ № 216, відповідно до яких пацієнти з АС зможуть отримати доступ до терапії bDMARD, помилкове застосування заявником більшої кількості TNFi-IR пацієнтів може більше відповідати реаліям клінічної практики України у другому-п'ятому роках аналізу. Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету: Використання заявником в аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова, де було неправильно враховано відсотковий розподіл пацієнтів на bDMARD-наївних та TNFi-IR, призводить до заниження додаткового впливу на бюджет та витрат на тофацитиніб.... Водночас враховуючи те, що у 2026 році набудуть чинності зміни до Постанови КМУ № 216, відповідно до яких пацієнти з АС зможуть отримати доступ до терапії bDMARD, помилкове застосування заявником більшої кількості TNFi-IR пацієнтів може більше відповідати реаліям клінічної практики України у другому-п'ятому роках аналізу. ЗАЯВНИК: У апеляції до цих коментарів ми виходимо з наступного. Модель побудована так, що дозволяє врахувати результати як економічні так і фінансові (вплив на бюджет) як для загальної змішаної цільової популяції, що потребує застосування Тофацитинібу, так і субпопуляцій: bDMARD- наївних/ bDMARD ненаївних. Економічна модель ґрунтуються на даних з РКД, тобто тих даних, які можна підтвердити. Економічна модель також враховує співвідношення субпопуляцій пацієнтів, які приймали участь у дослідженні. Це зменшує невизначеність кінцевого результату і збільшує стійкість моделі. Модель також за наявності локальних даних дозволяє врахувати локальний контекст на теперішній час, і зміни в структурі

	популяції в майбутньому. В моделі реалізовані сценарії розрахунку економічних для окремих підгруп: bDMARD наївних та ненаївних пацієнтів з урахуванням їх частки в популяції на основі клінічних даних. Втім, Заявник наполягає на доцільності прийняття рішення, яке буде орієнтовано на змішану загальну популяцію. Фінансова модель розраховує фінансові результати на основі економічних результатів для загальної популяції. Кількісний склад популяції, розрахований із застосуванням припущень, на основі літературних джерел та опитувань фахівців. Фінансова модель за необхідності також дає можливість розрахувати фінансовий вплив для кожної з підгруп. Але слід врахувати, що за даних умов (відсутності актуальних локальних даних) фінансова модель налаштована розраховувати вплив на бюджет, спираючись тільки на структуру популяції (bDMARD наївні/ненаївні) на основі дослідження! В разі прийняття платником рішень для окремих субгруп на основі цих даних, виникає ризик неточних результатів. Хоча модель є гнучкою і дозволяє врахувати будь-який відсотковий склад популяції, але за відсутності власних локальних даних, результати впливу на бюджет для окремих популяцій будуть розцінюватися як невизначеність. І потребують узгодження на рівні перемовин щодо ДКД. В контексті всього зазначеного виникає ряд питань. Перше запитання. Чи доцільно фокусуватися на підгрупах наївних/ненаївних пацієнтів в загальній популяції? Відповідь: при фокусуванні зусиль на окремих підгрупах (наївних/ненаївних) пацієнтів, як це здійснено у проекті з висновку УО, ми втрачаємо важливу деталь: припущення, які робив Заявник, використовувалися ним не як самостійні дані, а застосовувались як базис для визначення кількісного складу загальної цільової популяції з АС. На тлі відсутності актуальної локальної інформації, Заявник обрав підхід розгляду цільової популяції як сукупності пацієнтів bDMARD наївних і ненаївних і зробив її розрахунок за принципом «знизу – вверх»: з наявними «відомими» спробував визначити «невідомий» кількісний склад цільової популяції пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби. Відповідно до комунікації під час проведення фахової експертизи, зауважень до обраного підходу у державних експертів не було. Таблиця для розрахунку кількісного складу популяції в у файлі Excel (Додаток 1 – оновлений ФЕ) у вкладці «inputs G319:K325» відображає цей підхід. Друге запитання. Чи дозволяє модель отримати найбільш інформативний результат економічної і фінансової оцінки, якому можна довіряти? Якщо так, то що потрібно робити, щоб зменшити вплив невизначеностей? Відповідь: 1. Так, модель дозволяє отримати інформативні результати, на основі яких можна приймати рішення. (Про це зазначають і державні експерти, коли окремо коментують клінічні результати, результати безпеки, оцінюють мінімальні відхилення ICER в разі оцінки різних підгруп). 2. Для зменшення впливу невизначеностей потрібно використовувати ті дані, які відомі, або які можна поррахувати, або стосовно яких можна досягти консенсусу зацікавлених сторін. Це ще одна причина, яка вказує на доцільність прийняття рішення на основі даних для загальної/змішаної популяції.
--	---

На етапі ж, коли державний платник буде володіти реальними даними про структуру популяції, тоді ці значення можна буде використати в моделі для отримання фінансових і економічних результатів для субпопуляцій.

Тут доцільно зауважити про важливий аспект, який полягає в наступному. На етапі розробки досьє Заявник орієнтувався на цільову популяцію пацієнтів з АС, яка мала доступ тільки до фізичних вправ, НПЗП і в якості супровідної терапії до метотрексату, кортикостероїдів. При цьому невелика частка пацієнтів мала можливість за свій рахунок отримувати іФНП, що складало 10%-30% за даними уповноваженого органу і Заявника відповідно, але є припущенням в обох випадках, отже є невизначеністю.

Як зазначає УО в найближчому майбутньому існує вірогідність забезпечення державою доступу пацієнтів з АС до лікування адалімумабом.

Заявник, отримавши цю інформацію, поставив собі запитання: як це може вплинути на результати представлені в досьє? На характеристики цільової популяції, яка потребує застосування тофацитинібу? На структурний і кількісний склад цільової популяції?

Як уже зазначалося вище, як серед bDMARD наївних пацієнтів так і ненаївних будуть пацієнти, які потребуватимуть застосування ЛЗ Тофацитиніб. Але очікувано відбудуться зміни в

- кількісному складі цільової популяції, яка потребуватиме застосування Тофацитинібу. Це відбудеться за рахунок зменшення частки bDMARD наївних пацієнтів, які отримають доступ до адалімумабу.
- В структурному складі – зміниться співвідношення bDMARD наївних/ненаївних пацієнтів. Але як саме буде виглядати це співвідношення підгруп, ми поки що не знаємо. Яка буде частка bDMARD наївних пацієнтів, які мають протипоказання до застосування адалімумабу, яка буде частка bDMARD ненаївних пацієнтів, які отримали невдачу лікування адалімумабом, прогнозувати важко. Це залежить від багатьох чинників. Від часу фактичного доступу пацієнтів до адалімумабу, від повноти задоволення 100% потреби, налагодження безперервності лікування на ЛЗ адалімумаб, наявності доступу до інших іФНО, тощо.

Отже із створенням економічного доступу до адалімумабу можна очікувати змін в кількісному складі цільової популяції і в структурі самої популяції - співвідношення наївних/ненаївних пацієнтів. Але проблема полягає в тому, що це співвідношення так і залишатиметься невизначеністю, на тлі відсутності збору даних і моніторингу пацієнтів.

З усього зазначеного вище випливає, що Заявник не має впливу на дані, які відсутні в державі, а отже відносяться до категорії невизначеності. Згідно з чинним законодавством наявність невизначеності, встановленої під час державної ОМТ не може бути причиною для відмови в створенні економічного доступу до ЛЗ, зокрема ЛЗ Тофацитиніб, але може бути предметом обговорення в процесі укладання ДКД.

Заявник неодноразово наголошував в Досьє про доцільність покрокового забезпечення доступу до препарату за бюджетний кошт, що дозволить зменшити вплив невизначеності, пов'язаної з кількісним складом популяції.

Також неодноразово зазначалося про те, що не менш важливим аспектом є те, що метод покрокового забезпечення, дає можливість отримати «живі» дані про фактичну (а не розраховану) кількість пацієнтів з АС вже після першого року застосування.

Просимо прийняти до уваги, що такий підхід не є новим для України, він широко застосовується в програмі відшкодування, коли поступово кількість пацієнтів, які отримують доступ до ЛЗ, які відшкодовуються державою, зростає.

Стосовно технічної помилки, на яку вказує УО.

Дійсно заявником була допущена механічна помилка щодо використання частки bDMARD наївних пацієнтів, ми її виправили і додаємо модель, але вплив її дійсно не значний на загальний результат, як і зазначав УО.

	Ми, на жаль, не знайшли розрахунків потреби, які вказують на те, що розрахована заявником «кількість bDMARD-наївних пацієнтів в Україні становить 88%» Можливо, якщо б було вказано від якого цілого числа УО розраховував 88% нам було б легше зрозуміти цю цифру і надати додаткові обґрунтування. Але зараз це зробити важко. З огляду на все зазначене вище, ми наполягаємо на тому, що в умовах локального контексту ОМТ – тофацитиніб для застосування у пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на НПЗП або bDMARDs, намагання будувати рішення, базуючись на припущеннях, тим самим посилюючи вплив невизначеностей на ці рішення, • не є раціональним і не вирішує організаційних проблем системи охорони здоров'я у покращенні доступу пацієнтів до лікування та покращенні здоров'я нації (згідно з визначенням ОМТ, яке наведено у Законі України про Основи законодавства України про охорону здоров'я та в Настановах з ОМТ) • створює ризики прийняття хибних рішень про неактуальність препарату для системи охорони здоров'я, або ж про доцільність зменшення витрат. Шлях необґрунтованої пріоритизації потреб однієї підгрупи пацієнтів (bDMARD- наївних) перед іншою (bDMARD-ненаївних) і навпаки веде до порушення прав пацієнтів, які потребують лікування в рівному доступі до нього. Просимо Уповноважений орган врахувати ці об'єктивні аспекти при формуванні остаточного Висновку.
13.	ПРОЕКТ ВИСНОВКУ: Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти ЗАЯВНИК: Хочемо звернути увагу, що наведена інформація у розділі «Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти» переважно стосується організаційних та клінічних аспектів (відсутність препарату в формулярі, міжнародні настанови, алгоритм лікування) і не відображає власне соціальних чи етичних аспектів та реальних потреб пацієнтів - доступності лікування, справедливості розподілу ресурсів, рівних прав різних категорій пацієнтів. Відповідно, просимо ЕК при формуванні висновку, також, врахувати і проаналізувати соціальні і етичні аспекти застосування даного лікарського засобу.