

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
тофацитиніб

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. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 20.11.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 20.11.2025 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

КСЕЛЬЯНЗ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містить тофацитиніб цитрат у перерахунку на тофацитиніб 5 мг,

РП UA/14485/01/01 термін дії з 20.07.2020 по 20.07.2025;

КСЕЛЬЯНЗ, таблетки, пролонгованої дії містить тофацитиніб цитрат у перерахунку на тофацитиніб 11 мг,

Реєстраційне посвідчення: UA/14485/02/01 термін дії з 11.04.2025 по 11.04.2030.

Виробник: Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина

Заявник: Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн

2) торговельна назва лікарського засобу: КСЕЛЬЯНЗ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: тофацитиніб/tofacitinib

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини): 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тофацитиніб цитрат у перерахунку на тофацитиніб 5 мг; *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, Opadry® II White 33G28523;

1 таблетка пролонгованої дії містить тофацитиніб цитрат у перерахунку на тофацитиніб 11 мг; *допоміжні речовини:* сорбіт (Е 420), гідроксиетилцелюлоза,

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

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), 20.11.2025

коповідон, магнію стеарат, целюлози ацетат, гідроксипропілцелюлоза, Opadry Pink 03K140024, Opacode Black.

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містить тофацитинібу цитрат у перерахунку на тофацитиніб по 5 мг, № 14: картонна коробка, що містить 1 блістер; по 14 таблеток у блістері; по 5 мг, № 56: картонна коробка, що містить 4 блістери; по 14 таблеток у блістері.

таблетки, пролонгованої дії містить тофацитинібу цитрат у перерахунку на тофацитиніб 11 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Розпочинати і проводити терапію слід під контролем медичного працівника, який має досвід діагностування та лікування захворювань, які вимагають призначення тофацитинібу. Тофацитиніб застосовують перорально під час їжі або незалежно від прийому їжі.

У разі застосування в комбінації з метотрексатом корекція дози не потрібна. Дозволяється переходити з тофацитиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг із застосуванням два рази на добу на тофацитиніб, таблетки пролонгованої дії по 11 мг із застосуванням один раз на добу й навпаки, наступного дня після останньої дози того чи іншого лікарського засобу. Ксельянз застосовують перорально незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтають цілими. Не можна роздавлювати, розламувати або жувати таблетки.

Таблиця 1. Рекомендовані дози та схеми застосування лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ

Форма випуску	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг	Таблетки, пролонгованої дії по 11 мг
Спосіб введення	Перорально	Перорально
Доза	Рекомендована однократна доза тофацитинібу становить 5 мг	Рекомендована однократна доза тофацитинібу становить 11 мг
Частота дозування	Рекомендована добова доза тофацитинібу становить 5 мг два рази на добу	Рекомендована добова доза тофацитинібу становить 11 мг один раз на добу
Середня тривалість курсу лікування	Лікування позиттєве*	Лікування позиттєве*
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування (за необхідності)	Не застосовно	Не застосовно
*на підставі патогенезу хвороби, механізму дії препарату та думці експертів		

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), 20.11.2025

В інструкції для медичного застосування лікарського засобу тофацитиніб (ТН Ксельянз) зазначено, що дозволяється переходити з тофацитинібу в лікарській формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг із застосуванням два рази на добу на тофацитиніб в лікарській формі таблеток пролонгованої дії по 11 мг із застосуванням один раз на добу й навпаки наступного дня після останньої дози того чи іншого лікарського засобу.

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

КСЕЛЬЯНЗ - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містить тофацитинібу цитрат у перерахунку на тофацитиніб 5 мг; РП UA/14485/01/01, термін дії з 20.07.2020 по 20.07.2025;

КСЕЛЬЯНЗ - таблетки, пролонгованої дії містить тофацитинібу цитрат у перерахунку на тофацитиніб 11 мг; РП UA/14485/02/01, термін дії з 11.04.2025 по 11.04.2030.

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

Тофацитиніб – потужний селективний інгібітор янус-кіназ (далі – JAKi). Янус-кінази (JAK) – це внутрішньоклітинні ферменти, які передають сигнали, що виникають при взаємодіях цитокіну або фактору росту та рецептору на клітинній мембрані, чим впливають на клітинні процеси кровотворення та функцію клітин імунної системи. На шляху проходження сигналу JAK фосфорилують та активують сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції (STAT), які модулюють внутрішньоклітинну активність, включаючи експресію генів.

Тофацитиніб модулює сигнальний шлях у точці JAK, і запобігає фосфориляції та активації STAT. Ферменти JAK передають сигнали цитокінів через спарювання JAK (наприклад, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/ТyK2, JAK2/JAK2). Тофацитиніб *in vitro* пригнічує активність комбінацій JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 та JAK2/JAK2, при цьому значення концентрації напівмаксимального інгібування (IC₅₀) становить 406, 56 і 1377 нМ відповідно. Однак значення або вплив певних комбінацій JAK на терапевтичну ефективність невідомий.

В клітинах людини тофацитиніб переважно (з функціональною селективністю) блокує передачу сигналів гетеродимерними цитокіновими рецепторами, що зв'язуються із JAK3 та/або JAK1, на противагу цитокіновим рецепторам, що передають сигнал через пари JAK2/JAK2. Блокування тофацитинібом JAK3 та/або JAK1 послаблює передачу сигналів інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) та інтерферонів типу I та типу II, що призводить до модуляції імунної та запальної відповіді.

Фармакотерапевтична група: Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04AA29.

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), 20.11.2025

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява: Лікарський засіб КСЕЛЬЯНЗ показаний для лікування дорослих пацієнтів з активним анкілозуючим спондилітом (далі – АС), у яких не була досягнута належна відповідь на стандартну терапію (англ. conventional therapy).

Заявником надано уточнення, що призначення заявленого лікарського засобу вперше розглядається для пацієнтів до 65 років.

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

Ревматоїдний артрит

Тофацитиніб у комбінації з метотрексатом (MTX) показаний для лікування активного ревматоїдного артриту (РА) помірного й тяжкого ступеня в дорослих пацієнтів, які мали недостатню відповідь на один або декілька протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання (DMARD), або в яких спостерігається непереносимість цих препаратів. Тофацитиніб можна призначати як монотерапію в разі непереносимості MTX або недоцільності лікування MTX.

Псоріатичний артрит

Тофацитиніб у комбінації з MTX показаний для лікування активного псоріатичного артриту (ПсА) у дорослих пацієнтів, які мали недостатню відповідь на попередню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARD), або непереносимість.

Анкілозуючий спондиліт

Тофацитиніб показаний для лікування дорослих пацієнтів із активним анкілозуючим спондилітом (АС), у яких не була досягнута належна відповідь на стандартну терапію.

Виразковий коліт

Тофацитиніб показаний для лікування дорослих пацієнтів з активним виразковим колітом (ВК) помірного або тяжкого ступеня, у яких спостерігалася недостатня відповідь на стандартну терапію чи терапію біологічними препаратами, втрата відповіді на лікування цими препаратами або їх непереносимість.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА)

Тофацитиніб показаний для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (поліартриту з позитивним [RF+] або негативним [RF-] результатом тесту на ревматоїдний фактор і поширеного олігоартриту) у пацієнтів дитячого віку з масою тіла ≥ 40 кг, які мали недостатню відповідь на попередню терапію DMARD.

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), 20.11.2025

Тофацитиніб можна застосовувати в комбінації з МТХ або як монотерапію в разі непереносимості МТХ або якщо продовження застосування МТХ є недоцільним.

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:

Заявником зазначено, що в Національному переліку основних лікарських засобів, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі – Національний перелік), передбачено розділ «Лікарські засоби, що застосовуються при захворюваннях суглобів», що свідчить про пріоритетність проблематики патології суглобів для галузі охорони здоров'я в Україні². Також наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 передбачено в тому числі наступні пріоритетні напрямки розвитку сфери охорони здоров'я: послуги з реабілітації в сфері охорони здоров'я; першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань; стандартизація надання медичної допомоги та створення дієвої системи контролю якості медичних послуг. Оскільки АС відноситься до неінфекційних захворювань, що призводить до таких розладів здоров'я, які будуть потребувати реабілітації в подальшому, то як зазначає заявник, дане захворювання є одним із пріоритетних для галузі охорони здоров'я України.

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) зазначає, що відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832, анкілозуючий спондиліт не відноситься до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки³. В той же час, на підставі Постанови КМУ від 25 червня 2025 року № 747⁴, 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 артриту” на “Лікарські засоби для лікування громадян, хворих на резистентну форму ювенільного ревматоїдного артриту та анкілозивний спондиліт”.

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):

² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

³ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#n10>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/747-2025-%D0%BF#Text>

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), 20.11.2025

Анкілозуючий спондиліт (англ. ankylosing spondylitis or ankylosing spondyloarthritis) – це хронічне аутоімунне запальне захворювання осьового скелета, яке також вражає позасуглобові органи, включаючи очі, шкіру та кишечник. У міру прогресування захворювання в пацієнта знижується рухомість хребта, що спричиняє інвалідизацію та погіршує якість життя⁵.

Анкілозуючий спондиліт входить в групу аксіальних спондилоартритів. Аксіальний спондилоартрит (axSpA) – це континуум запальних захворювань, в який входять нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит (англ. nonradiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) та рентгенографічний (радіографічний) аксіальний спондилоартрит (англ. radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA), як раз і відомий як анкілозуючий спондиліт (далі – АС). Тобто термін «аксіальний спондилоартрит» охоплює як пацієнтів, у яких вже розвинулося структурне пошкодження крижово-клубових суглобів або хребта, видиме на рентгенограмах (r-axSpA або АС), так і пацієнтів без такого структурного пошкодження, позначених як nr-axSpA⁶.

АС є хронічним станом без передбачуваної моделі прогресування; таким чином, хвороба не має єдиного визначеного курсу. На сьогодні захворювання вважається невиліковним, хронічним. Отже, пацієнту необхідно буде вживати лікарські засоби, що полегшують перебіг АС, до кінця життя.

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.

Заявником було зазначено, що в міжнародній практиці терміни стандартна або традиційна терапія (англ. conventional treatment) та супутня терапія (англ. concomitant treatment) для АС не мають єдиного усталеного визначення – як у клінічному, так і в регуляторному полі. Відповідно до рекомендацій NICE⁷ тофацитиніб рекомендовано як варіант лікування активного АС, який недостатньо контролюється за допомогою традиційної терапії у дорослих, тільки якщо: інгібітори фактора некрозу пухлин (англ. tumor necrosis factor inhibitors) (далі – TNFi) не підходять або недостатньо контролюють стан. Це свідчить про

⁵ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60635-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60635-7/fulltext)

⁶ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8917757/>

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/chapter/Recommendations>

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), 20.11.2025

те, що в NICE "conventional therapy" охоплює як НПЗП, так і TNFi, що відповідає поточним стандартам. Також заявником у досьє було зазначено, що стандартна терапія (тобто та, що входить в галузеві стандарти медичної допомоги) – 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. Біологічна терапія внесена до українських галузевих стандартів по АС, дотримання якого є обов'язковим. Отже, з регуляторної точки зору в Україні, біологічна терапія, зокрема TNFi, також є частиною стандартної терапії АС. Також заявник у досьє зазначає, що супутнє лікування (англ. concomitant treatment) це будь-яке лікування, яке пацієнт отримує одночасно з основним втручанням, незалежно від того, пов'язане воно з основним захворюванням чи ні.

Варто зауважити, що на момент проведення державної ОМТ лікарського засобу тофацитиніб відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, чинний уніфікований клінічний протокол лікування. Відповідно до клінічної настанови, заснованої на доказах, «Аксіальний спондилоартрит» 2017 року⁸, традиційне лікування передбачає застосування щонайменше двох НПЗП у максимальних терапевтичних дозах протягом 4 тижнів, а відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства оцінки спондилоартриту та Європейської ліги проти ревматизму щодо лікування аксіального спондилоартриту 2022 року (Assessment of SpondyloArthritis International Society та European League Against Rheumatism, далі – ASAS-EULAR)⁹, традиційне лікування (англ. conventional treatment) аксіального спондилоартриту передбачає комплекс нефармакологічних заходів, а також застосування щонайменше двох НПЗП у максимальній рекомендованій дозі протягом загального періоду не менше 4 тижнів.

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 маєтись 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

⁸ https://moz.gov.ua/storage/uploads/87a8452c-e7ab-43b8-b934-ee519c62d00f/2025_07_30_%D0%A%D0%9D_%D0%90%D0%A1.pdf

⁹ <https://ard.bmj.com/content/82/1/19>

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), 20.11.2025

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.

Щодо застосування bDMARDs для лікування АС в Україні наявна наступна інформація. Станом на дату підготовки даного висновку bDMARDs для лікування АС не забезпечуються за кошти державного бюджету, оскільки відсутні в регуляторних переліках, а саме в Національному переліку та 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, затвердженому стеропостановою від 7 березня 2022 року № 216 (далі – Постанова КМУ № 216)¹⁰. 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 артриту” на “Лікарські засоби для лікування громадян, хворих на резистентну форму ювенільного ревматоїдного артриту та анкілозивний спондиліт”, що передбачатиме застосування адалімумабу, що є bDMARD, для пацієнтів з АС.

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.

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 “Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва” зазначили, що приблизна частка таких пацієнтів становить від 5 до 10%.

¹⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

¹¹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/747-2025-%D0%BF#Text>

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), 20.11.2025

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).

Заявником зазначено, що визначити точну поширеність та захворюваність АС за даними офіційної статистики в Україні складно у зв'язку з відсутністю виокремлення АС за кодом МКХ-10 M45 у статистичних звітах Центру громадського здоров'я МОЗ та Центру медичної статистики МОЗ, окрім Звіту юридичної особи незалежно від її організаційно-правової форми та фізичної особи-підприємця, які провадять господарську діяльність із медичної практики за 2022 рік (форма № 20). У вказаному звіті, починаючи з 2019 року виокремлено АС (M45), але тільки для показників щодо кількості виписаних хворих, кількості проведених виписаними ліжко-днів, кількості померлих в стаціонарі, що не дає уявлення про поширеність, захворюваність та загальний рівень смертності в популяції пацієнтів з АС.

Для оцінки поширеності та захворюваності на АС в Україні заявником було використано дані поширеності та захворюваності, отримані з лікарень та медичних центрів регіонів та надані в листі-підтвердженні МОЗ України. Якщо припустити, що за наступні роки ці показники могли б збільшитись, то це збільшення, на думку заявника, було нівельовано виїздом певної частини населення за межі України у зв'язку з повномасштабним вторгненням.

Відповідно до даних, які було представлено у досьє, поширеність становить **9500 пацієнтів**, а захворюваність – **800 пацієнтів щорічно**.

Заявником у досьє було зазначено, що регресійні моделі, особливо часові ряди, потребують безперервності даних для коректних прогнозів, відсутність даних за кілька років робить модель ненадійною та непридатною для прогнозування захворюваності та поширеності. Модель не зможе врахувати важливі зміни, наприклад нові підходи до лікування чи зміни в доступі до медичних послуг, що вплинули на динаміку захворюваності у відсутні роки. Прогнозування тенденцій захворюваності та поширеності на 5 років методом регресійного аналізу заявником зазначено як неможливе і тому не проводилось.

Загальне число пацієнтів в Україні, що відповідають заявленій в досьє популяції, складається з тих пацієнтів, які не відповіли на НПЗП і не приймають біологічну терапію та з тих, хто мають неадекватну відповідь на біологічну терапію, тому для подальшого розрахунку заявником також було використано наступні показники:

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), 20.11.2025

- частка пацієнтів, у яких зберігався активний АС (оцінка BASDAI ≥ 4 після 4 тижнів прийому НПЗП серед пацієнтів, які раніше не отримували терапію TNFi за даними дослідження *Baraliakos et al., 2016*¹², що складає **44%**;

- частка пацієнтів, які після невдалого лікування НПЗП використовують біологічну терапію за власний кошт варіюється від 10% до 50% залежно від регіона України та в середньому складає **30%**;

- частка пацієнтів, які потребуватимуть іншої терапії після досвіду застосування першого біологічного препарату складатиме – **30,77%**;

- частка пацієнтів в Україні віком ≥ 65 років, яка складає – **17,63%**¹³. В інструкції для медичного застосування лікарського засобу тофацитиніб зазначено, що застосування тофацитинібу пацієнтам віком понад 65 років слід розглядати лише в разі відсутності належних альтернативних методів терапії.

Таким чином, на поточний рік число дорослих пацієнтів в Україні, не старше 65 років з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії, становить 2722 пацієнтів.

Кількість нових пацієнтів в Україні, що відповідають заявленій в досьє популяції, включає пацієнтів до 65 років, які не відповіли на НПЗП і не приймають біологічну терапію або мають неадекватну відповідь на перший біологічний препарат, що становить 286 осіб щороку.

Під час проведення експертизи уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі (далі – ЛЗ) та зазначає наступне.

Згідно з листом-підтвердженням МОЗ України, який був наданий заявником, показники щодо поширеності та захворюваності на активний АС, базуються на статистичних даних за 2015 рік. Уповноваженим органом був проведений додатковий пошук інформації щодо поширеності та захворюваності на активний АС, проте інших даних знайдено не було, тому уповноважений орган приймає підхід заявника до розрахунку потреби з використанням наявних даних станом на 2015 рік.

Щодо показників поширеності та захворюваності на активний АС в Україні спеціалістами профільних закладів охорони здоров'я було зазначено наступне. Клінічними фахівцями КНП “Обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського” було зазначено, що поширеність АС в Україні не перевищує 3-4 випадків на 10 тисяч дорослого населення. Зокрема в Житомирській області поширеність АС у 2024 р. - 65,9 на 100 тисяч населення (у 2015 р. цей показник складав 44,5 на 100 тисяч населення). Захворюваність на АС в Житомирській області у 2024 р. на 100 тисяч населення складала – 5,2 (у 2015 р. цей показник

¹² <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/56/1/95/2444589?redirectedFrom=fulltext&login=false>

¹³ http://db.ukrcensus.gov.ua/MULT/Dialog/statfile_c_files/stat_vik.html

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), 20.11.2025

був на рівні 2,9 на 100 тисяч населення). Клінічними фахівцями КНП “Київської міської клінічної лікарні №3” було зазначено, що поширеність АС в Україні в цілому має тенденцію до зростання, поступово наближається до європейського рівня та складає 3-4 випадки на 10 тисяч дорослого населення. Фахівці КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради” та КНП “Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва” також підтверджують тенденцію до збільшення кількості пацієнтів з АС у закладах, що імовірно пов’язано із міграцією населення з окупованих територій, покращенням діагностики, фізичним перевантаженням та впливом стресу.

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.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs або пацієнти, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії. Призначення заявленого лікарського засобу вперше розглядається для пацієнтів до 65 років.

Втручання (I, intervention) – Ксельянз (тофацитиніб) таблетки, вкриті плівковою оболонкою в дозі 5 мг або таблетки, пролонгованої дії в дозі 11 мг. (супутня терапія)

Компаратор (C, comparator) – найкраща підтримуюча терапія.

Кінцеві точки (O, outcomes) – ефективність - показники активності АС:

- Оцінка Міжнародного товариства спондилоартриту (Assessment of Spondyloarthritis international Society – ASAS20, ASAS40, ASAS5/6);

- Індекс активності анкілозуючого спондиліту – ASDAS, з використанням високочутливого С-реактивного білка (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS, using high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP));

- Батський індекс активності анкілозуючого спондиліту (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI).

Безпека:

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), 20.11.2025

- небажані явища;
- відміна препарату.

Заявником у досьє зазначено, що вибір кінцевих точок здійснений відповідно до міжнародних рекомендацій діагностики та менеджменту пацієнтів із АС та з урахуванням довготривалого та повільно-прогресуючого перебігу хвороби.

Заявником у досьє надано пояснення, що **BASDAI** – це валідований опитувальник, який складається з 6 запитань для оцінки пацієнтом з АС ступеня прояву втомлюваності, болю у хребті, суглобах (а також їх набряклості) та інших ділянках тіла, інтенсивності та часової тривалості ранкової скутості. **Індекс ASDAS** включає інформацію, повідомлену пацієнтом та рівень С-реактивного білку як об'єктивну міру запалення, а BASDAI відображає лише інформацію, повідомлену пацієнтом. Основні показники, які використовуються для розрахунку індексу ASDAS, включають загальну оцінку болю в спині (запитання 2 в BASDAI); загальну оцінку активності захворювання пацієнтом; біль/припухлість периферичних суглобів (запитання 3 в BASDAI); тривалість ранкової скутості (запитання 6 в BASDAI); рівень С-реактивного білку у мг/л (або ШОЕ). Запроваджений Міжнародним товариством із спондилоартриту, **індекс ASAS**, так само як і індекси BASDAI та ASDAS, може бути використаний для визначення ремісії чи відповіді на терапію як в клінічній практиці, так і в дослідженнях. Показники, які використовують при розрахунку індексу ASAS: загальна оцінка пацієнтом активності захворювання (англ. Patient Global Assessment of Disease Activity (PtGA)), інтенсивність болю в спині, функціональна активність - індекс BASFI (англ. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), інтенсивність запалення (середнє арифметичне відповідей на запитання 5, 6 індексу BASDAI). Серед модифікацій індексу ASAS слід виділити індекси ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6, за якими фіксують рівень покращення на 20%, 40% та покращення на 20% в 5 з 6 компонентів відповідно.

Заявником у досьє було зазначено, що згідно з **Керівництвом з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування аксіального спондилоартриту Європейської медичної агенції (EMA)¹⁴**, валідовані композитні індекси ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASDAS та BASDAI визнані обов'язковими інструментами для оцінки активності захворювання та функціонального стану в рамках клінічних досліджень. Відповідно до рекомендацій ASAS-EULAR, 2022, оцінка активності захворювання за індексами ASDAS, ASAS та BASDAI визнані важливими інструментами для моніторингу ефективності лікарських засобів для лікування аксіального спондилоартриту та визнані релевантними для клінічної практики.

¹⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-scientific-guideline>

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), 20.11.2025

При обґрунтуванні вибору найкращої підтримуючої терапії в якості компаратора заявником зазначено, що найкраща підтримуюча терапія складається з регулярних фізичних вправ, припинення куріння та іноді – супутнього лікування метотрексатом, сульфасалазином, глюкокортикостероїдами у випадках поєднання АС з периферичним артритом, а також використання НПЗП при резидуальному больовому синдромі, навчання пацієнтів. Заявником у досьє зазначено, що лікарські засоби для лікування АС не закупаються за кошти державного бюджету. За даними заявника в клінічній практиці в Україні в середньому 30% пацієнтів (діапазон від 10% до 50% в приватних клініках) після невдалого лікування НПЗП використовують TNFi, IL-17 та JAKi за власний кошт, а решта пацієнтів отримує тільки підтримуюче лікування.

Таким чином, на сьогодні медичною технологією, що найчастіше використовується в Україні з перспективи платника, є найкраща підтримуюча терапія.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратором найкращої підтримуючої терапії 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.

Як було зазначено вище, наразі відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, чинний уніфікований клінічний протокол лікування АС, а лікування пацієнтів з АС із неадекватною відповіддю на традиційну терапію станом на дату підготовки висновку не забезпечуються за кошти державного бюджету, оскільки bDMARDs відсутні в регуляторних переліках (Національний перелік та Постанова КМУ №216).

Щодо реальної клінічної практики в Україні клінічні фахівці КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова”, КНП “Свято-Михайлівська клінічна лікарня”, КНП “Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського” та КНП “Київська міська клінічна лікарня №3” зазначають, що для лікування пацієнтів з активним АС, у яких не було отримано відповідь на стандартну терапію, рекомендовано застосувати хворобо-модифікуючі лікарські засоби, зокрема TNFi або IL-17, які не забезпечуються за кошти державного бюджету.

Клінічні фахівці вищеперерахованих закладів охорони здоров’я зазначили, що при лікуванні пацієнтів з активним АС використовують клінічну настанову засновану на доказах “Аксіальний спондилоартрит” 2017 року¹⁵, а також міжнародні клінічні настанови, зокрема Американського коледжу ревматологів (ACR), 2019 року¹⁶ та оновлені рекомендації щодо лікування анкілозуючого

¹⁵ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_akss.pdf

¹⁶ <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.24025>

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), 20.11.2025

спондилоартриту, розроблені робочою групою ASAS/EULAR, 2022 р.¹⁷. Варто зауважити, що відповідно до рекомендацій ASAS/EULAR оптимальне лікування пацієнтів з аксіальним спондилоартритом вимагає поєднання нефармакологічних та фармакологічних методів лікування; пацієнтів слід заохочувати до регулярних фізичних вправ і відмови від куріння, а також слід розглянути можливість фізіотерапії. Відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматологів (ACR), 2019 року рекомендовано лікування з фізичною терапією, на відміну від відсутності такого лікування.

Уповноважений орган зазначає, що найкраща підтримуюча терапія для пацієнтів з активним АС включає комплексний підхід. Зокрема, рекомендовано згідно ASAS/EULAR, 2022 р. регулярне виконання фізичних вправ, спрямованих на підтримання рухливості хребта та функціональної активності, відмову від тютюнопаління, а також застосування НПЗП з метою симптоматичного лікування та у разі наявності периферичного артриту можливим є додаткове призначення метотрексату, сульфасалазину та короточасного використання глюкокортикостероїдів для контролю запального процесу.

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.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в дос'є за даними рандомізованого, багатоцентрового, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3 **A3921120**, публікація Deodhar et al., 2021¹⁸, та пост-хок даного дослідження, публікація Deodhar, Atul et al., 2023¹⁹.

Дослідження **A3921120**, що представлено у публікації Deodhar et al., 2021, проводилося в 75 центрах у 14 країнах з 7 червня 2018 року по 20 серпня 2020 року, у тому числі в Україні. У дослідженні вивчалися ефективність і безпека тофацитинібу у пацієнтів з активним АС.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для застосування тофацитинібу 5 мг 2 рази на добу або плацебо 2 рази на добу протягом 16 тижнів (подвійна сліпа фаза). Рандомізація була стратифікована за історією лікування bDMARD: пацієнти, які раніше не отримували біологічну терапію (далі – bDMARD-naïve) та пацієнти з попередньою терапією TNFi та неадекватною відповіддю або непереносимістю TNFi (inadequate response or intolerance, далі – TNFi-IR).

¹⁷ <https://ard.bmj.com/content/82/1/19>

¹⁸ Deodhar, Atul et al. "Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study"; Annals of the Rheumatic Diseases, Volume 80, Issue 8, 1004 - 1013; [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)20517-3/fulltext](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)20517-3/fulltext)

¹⁹ Tofacitinib Efficacy and Safety in Patients With Ankylosing Spondylitis by Prior Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Use: A Post Hoc Analysis - Deodhar - 2023 - ACR Open Rheumatology - Wiley Online Library; <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11601>

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), 20.11.2025

Під час візиту на 16 тиждень усі учасники почали отримувати тофацитиніб відкрито до 48-го тижня (плацебо→тофацитиніб) з подальшим спостереженням протягом 28 днів після візиту на 48 тижні (відкрита фаза).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік >18 років, встановлений діагноз АС на основі модифікованих Нью-Йоркських критеріїв АС; рентгенографія крижово-клубових суглобів, що підтверджує діагноз АС; активне захворювання, незважаючи на лікування НПЗП або непереносимість НПЗП; пацієнти, що визначені як ті, що не мали адекватної відповіді на TNFi, при цьому мали отримати принаймні 1, але не більше ніж 2 TNFi. Критерії виключення: пацієнти, які наразі або попередньо застосовували таргетні синтетичні DMARD (включно з JAKi) чи ті, хто наразі отримує bDMARD; участь в інших інтервенційних дослідженнях протягом 4 тижнів до початку поточного дослідження.

Протягом дослідження пацієнти могли отримувати супутнє лікування (англ. concomitant treatment), що включало НПЗП, оральні глюкокортикостероїди та традиційні синтетичні хворобомодифікуючі лікарські засоби (англ. conventionally synthetic DMARDs), до яких відноситься метотрексат та сульфасалазин.

Загалом у дослідження фази 3 A3921120 у групу тофацитинібу було рандомізовано 134 пацієнти, а у групу плацебо - 136 пацієнтів. Більшість пацієнтів у дослідженні – чоловіки, частка яких в групі тофацитинібу складала 87,2%, а у групі плацебо – 79,4%. Середній вік пацієнтів у групі тофацитинібу 42,2 роки, а у групі плацебо – 40 років. Частка bDMARD-naïve пацієнтів складала в групі тофацитинібу 76,7%, у групі плацебо – 77,2%. Частка пацієнтів, які мали неадекватну відповідь на 2 TNFi у групі тофацитинібу складала 4,5%, а у групі плацебо 7,4%.

Первинною кінцевою точкою була оцінка ASAS20, покращення на $\geq 20\%$ і на ≥ 1 бал у ≥ 3 з 4 компонентів індексу і відсутність погіршення на $\geq 20\%$ і на ≥ 1 бал в компоненті, що залишився, порівняно з вихідним рівнем на 16-му тижні. Ключовою вторинною кінцевою точкою була оцінка ASAS40, тобто поліпшення на $\geq 40\%$ і на ≥ 2 балів у ≥ 3 компонентах і відсутність погіршення у компоненті, що залишився, порівняно з вихідним рівнем на 16-му тижні.

Вторинними кінцевими точками ефективності, проаналізованими на 16-му тижні, були рівень відповіді за ASAS20 та ASAS40, стратифіковані за історією лікування bDMARD, показник якості життя при АС (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, Δ ASQoL) та фізичний компонент опитувальника з оцінки якості життя, версія 2 (Short-Form-36 Health Survey-Version 2 Physical Component Summary, Δ SF-36v2 PCS).

Вторинні кінцеві точки ефективності, проаналізовані на 16-му тижні та у всі інші моменти часу до 48 тижня включали: відповідь за ASAS20 (у всі інші моменти часу); відповідь за ASAS40 (у всі інші моменти часу); відповідь за

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), 20.11.2025

ASAS 5/6 ($\geq 20\%$ покращення в ≥ 5 з 6 компонентів); досягнення часткової ремісії за ASAS (оцінка ≤ 2 для кожного з чотирьох компонентів ASAS); відповідь за BASDAI50 (покращення на $\geq 50\%$ порівняно з базовим показником); стан/зміни за ASDAS. А також різниця між початковим і отриманим значенням (Δ) в наступних показниках:

- індекс ASDAS;
- рівень високочутливого С-реактивного білку (hsCRP);
- індекс BASDAI;
- Батський метрологічний індекс АС (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI), що включає оцінку 5 компонентів оцінки зміни в рухах (латеральне згинання хребта, відстань від козелка вуха до стіни, люмбарне згинання, максимальна міжмалеоларна відстань та ротація ший);
- загальна кількість балів за функціональною оцінкою терапії хронічних захворювань – втома (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue - Δ FACIT-F);
- позасуглобове ураження (специфічний анамнез та ураження периферичних суглобів – оцінювалось за зміною кількості опухлих суглобів порівняно з початковим рівнем у 44 суглобах у пацієнтів з вихідною кількістю опухлих суглобів >0 , Δ SJC(44));
- Маастрихтський індекс ентезиту при АС (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES) у пацієнтів із початковим показником >0 ;
- рухливість хребта;
- компоненти розрахунку індексу ASAS (кожний окремо): загальна оцінка захворюваності пацієнта (PtGA), інтенсивність болю в спині (загальний біль у спині, нічний біль у хребті, Δ біль в спині), функціональна активність (індекс BASFI), ранкова скутість (запалення) – середнє значення відповідей на питання 5 і 6 BASDAI.

Результати клінічної ефективності тофацитинібу порівняно з плацебо на 16-му тижні: первинна та вторинні кінцеві точки з контролем помилки типу I представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Ефективність тофацитинібу порівняно з плацебо на 16-му тижні

	Тофацитиніб (N=133)	Плацебо (N= 136)	p - value
Кінцеві точки з контролем універсальної помилки I типу через 16 тижнів, оцінені у послідовності, вказаній нижче			
Відповідь за ASAS20, n (%)	75 (56,4)	40 (29,4)	$<0,0001$
Відповідь за ASAS40, n (%)	54 (40,6)	17 (12,5)	$<0,0001$
Зниження активності АС (Δ ASDAS, LSM* (SE)** (N1)***)	-1,36 (0,07) (129)	-0,39 (0,07) (131)	$<0,0001$

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), 20.11.2025

Рівень високочутливого С-реактивного білку (Δ hsCRP (mg/dL), LSM (SE) (N1))	-1,05 (0,10) (129)	-0,09 (0,10) (131)	<0,0001
Показник якості життя АС (Δ ASQoL, LSM (SE) (N1))	-4,03 (0,40) (129)	-2,01 (0,41) (130)	0,0001
Фізичний компонент опитувальника з оцінки якості життя (Δ SF-36v2 PCS score, LSM (SE) (N1))	6,69 (0,59) (129)	3,14 (0,59) (130)	<0,0001
Оцінка зміни в рухах спини за метрологічним індексом АС (Δ BASMI, LSM (SE) (N1))	-0,63 (0,06) (129)	-0,11 (0,06) (131)	<0,0001
Загальний бал за шкалою, яка оцінює рівень втоми у пацієнтів з АС (Δ FACIT-F total score, LSM (SE) (N1))	6,54 (0,80) (129)	3,12 (0,79) (131)	0,0008
Окремі компоненти ASAS (Δ) з контролем помилки I типу через 16 тижнів, оцінені у послідовності, вказаній нижче			
Загальна оцінка пацієнтом активності захворювання (Δ PtGA (NRS 0–10) [‡] , LSM (SE) (N1))	-2,47 (0,20) (129)	-0,91 (0,20) (131)	<0,0001
Δ біль в спині (NRS 0–10), LSM (SE) (N1)	-2,57 (0,19) (129)	-0,96 (0,19) (131)	<0,0001
Зміна функціональної активності пацієнта (Δ BASFI (NRS 0–10), LSM (SE) (N1))	-2,05 (0,17) (129)	-0,82 (0,17) (131)	<0,0001
Δ запалення (NRS 0–10), LSM (SE) (N1)	-2,69 (0,19) (129)	-0,97 (0,19) (131)	<0,0001
*Результат за показниками щодо різниці між початковим і отриманим значенням (Δ) представлено у вигляді середнього значення за методом найменших квадратів (Least Squares Mean, LSM); **Standard Error, SE – стандартна помилка (середнє квадратичне відхилення) ***N1, кількість пацієнтів із спостереженням на 16-му тижні; [‡] Numerical Rating Scale (NRS) - цифрова рейтингова шкала.			

За результатами первинної кінцевої точки, частота відповіді за ASAS20 була значно більше в групі тофацитинібу (56,4%, 75 із 133) порівняно з групою плацебо (29,4%, 40 із 136) на 16-му тижні, $p < 0,0001$. Частота відповіді за вторинною кінцевою точкою, а саме ASAS40, був значно вищим у групі тофацитинібу (40,6%, 54 із 133), ніж в групі плацебо (12,5%, 17 із 136) на 16-му тижні, $p < 0,0001$.

Таблиця 3. Ефективність тофацитинібу порівняно з плацебо на 16-му тижні: вторинні кінцеві показники без контролю помилки типу I

	Тофацитиніб (N=133)	Плацебо (N=136)
Досягнення часткової ремісії за ASAS, n (%)	20 (15,0)	4 (2,9)
Відповідь за ASAS 5/6, n (%)	58 (43,6)	10 (7,4)

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), 20.11.2025

Клінічно значне покращення за ASDAS, n (%) (N1)	81 (61,4) (132)	26 (19,1) (136)
Значне покращення за ASDAS, n (%) (N1)	37 (30,1) (123)	6 (4,7) (129)
Низька активність хвороби за ASDAS, n (%) (N1)	51 (38,9) (131)	11 (8,1) (136)
Неактивна хвороба за ASDAS, n (%) (N1)	9 (6,8) (133)	0 (0,0) (136)
Покращення за BASDAI $\geq 50\%$ (відповідь за BASDAI50, n (%))	57 (42,9)	24 (17,7)
Батський індекс активності АС (Δ BASDAI, LSM (SE) (N2))	-2,55 (0,18) (129)	-1,11 (0,17) (131)
Оцінка зміни за індексом ентезиту* (Δ MASES, LSM (SE) (N2))	-1,94 (0,29) (70)	-1,41 (0,27) (76)
Оцінка кількості опухлих суглобів з 44 оцінюваних (Δ SJC(44), LSM (SE) (N2))	-3,35 (0,48) (33)	-2,79 (0,47) (36)
N, кількість хворих у повному наборі даних для аналізу; N1, кількість пацієнтів, які відповідали базовому критерію включення ASDAS для аналізу; N2, кількість пацієнтів із спостереженням на 16-му тижні; n, кількість пацієнтів з відповіддю SE, стандартна помилка (середнє квадратичне відхилення) *Ентезит - запалення в місцях прикріплення зв'язок і сухожиль до кісток.		

На 16-му тижні тофацитиніб продемонстрував статистично значущу клінічну перевагу порівняно з плацебо за іншими вторинними кінцевими точками. Часткова ремісія за ASAS досягнуто у 20 пацієнтів (15,0%) у групі тофацитинібу порівняно з 4 пацієнтами (2,9%) у групі плацебо, $p < 0,001$; відповідь за ASAS 5/6 спостерігалася у 58 пацієнтів (43,6%) у групі тофацитинібу порівняно з 10 пацієнтами (7,4%) у групі плацебо, $p < 0,001$; клінічно значуще покращення за ASDAS (зниження $\geq 1,1$) досягнуто у 81 пацієнта (61,4%) у групі тофацитинібу порівняно з 26 пацієнтами (19,1%) у групі плацебо, $p < 0,001$. Протягом подвійної сліпої фази різниці між вихідним та отриманим значенням за BASDAI та відповідь за BASDA50 були більшими в групі тофацитинібу порівняно з плацебо, $p < 0,001$.

Також, у дослідженні фази 3 A3921120 було представлено результати клінічної ефективності тофацитинібу (відповідь за ASAS20 та ASAS40) проти плацебо на 16-му тижні, який було стратифіковано за попереднім прийомом bDMARD терапії. У підгрупі bDMARD-naïve пацієнтів частота відповіді за ASAS20 при застосуванні тофацитинібу склала 61,8%, а при застосуванні плацебо – 33,3%. У підгрупі TNFi-IR частота відповіді за ASAS20 при застосуванні тофацитинібу склала 38,7% порівняно з 16,1% при застосуванні плацебо. У підгрупі bDMARD-naïve пацієнтів частота відповіді за ASAS40 при застосуванні тофацитинібу склала 45,1%, а при застосуванні плацебо – 14,3%. У підгрупі TNFi-IR частота відповіді за ASAS40 при застосуванні тофацитинібу склала 25,8% порівняно з 6,5% при застосуванні плацебо.

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), 20.11.2025

За результатами відкритої фази дослідження на 48-му тижні, група тофацитинібу продемонструвала відповідь за ASAS20 на рівні 65,4%, а у групі плацебо→тофацитиніб цей показник складав 60,3%, ($p<0,0001$). Частота відповіді за ASAS40 в групі тофацитинібу складала 50,4%, а в групі плацебо→тофацитиніб складала 44,9% на 48-му тижні, ($p<0,0001$). Ефективність тофацитинібу залишалася стійкою до завершення відкритої фази (тиждень 48). У пацієнтів, які перейшли з плацебо на тофацитиніб на 16-му тижні, спостерігалася покращена клінічна відповідь між 16-м і 24-м тижнем, яка зберігалася до 48-го тижня.

У досьє заявник зазначив, що дослідження фази 3 A3921120 мало обмеження через відносно невелику популяцію та коротку тривалість спостереження, що не дозволяло повноцінно оцінити довгострокову ефективність і безпеку.

Заявником також представлено **пост-хок аналіз результатів дослідження фази 3** (публікація *Deodhar, Atul et al., 2023²⁰*), в якому здійснено оцінку ефективності і безпеки тофацитинібу в залежності від попереднього застосування bDMARD у дорослих пацієнтів з активним АС, включених до клінічного дослідження A3921120. Цей аналіз включав 269 рандомізованих і пролікованих пацієнтів; 207 (77%) пацієнтів раніше не отримували bDMARD, і 62 (23%) пацієнти були включені в підгрупу TNFi-IR.

На 16 тижні частота відповіді за ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 і ASDAS (клінічно значуще покращення, значне покращення) та зміна середнього значення за методом найменших квадратів від базового рівня за показником в ASDAS та hsCRP (мг/дл), були більшими для тофацитинібу порівняно з плацебо як у bDMARD-naïve пацієнтів, так і у пацієнтів з TNFi-IR. Різниця між тофацитинібом порівняно з плацебо щодо частоти відповіді за ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, частковій ремісії за ASAS та ASDAS (клінічно значуще покращення, значне покращення та неактивне захворювання), а також зміни середнього значення за методом найменших квадратів від базового рівня за показником ASDAS та hsCRP (мг/дл) були подібними між підгрупами bDMARD-naïve пацієнтів та TNFi-IR пацієнтів.

На 16-му тижні частота відповіді за BASDAI50, зміна середнього значення за методом найменших квадратів від базового рівня за кількістю балів за BASDAI, BASMI, була більшою в групі тофацитинібу порівняно з плацебо в обох підгрупах пацієнтів (bDMARD-naïve та TNFi-IR). Різниця між тофацитинібом і плацебо за частотою відповіді за BASDAI50 та зміною середнього значення за методом найменших квадратів від базового рівня в

²⁰ Tofacitinib Efficacy and Safety in Patients With Ankylosing Spondylitis by Prior Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Use: A Post Hoc Analysis - Deodhar - 2023 - ACR Open Rheumatology - Wiley Online Library

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), 20.11.2025

BASDAI, BASMI та BASFI були подібними між підгрупами bDMARD-naïve пацієнтами та TNFi-IR пацієнтами.

На 16-му тижні зміна середнього значення за методом найменших квадратів від базового рівня в ASQoL, загальній оцінці пацієнта, ранковій скутості та SF-36v2 PCS була більшою для тофацитинібу порівняно з плацебо у bDMARD-naïve пацієнтів. Для пацієнтів з TNFi-IR зміна середнього значення за методом найменших квадратів від базового рівня була більшою для тофацитинібу порівняно з плацебо лише щодо загальної оцінки пацієнтів та ранкової скутості.

За результатами аналізу на 16-му тижні різниця в інтенсивності загального болю в спині між базовим показником та показником на 16 тижні (Total back pain CFB) в групі тофацитинібу склала -3,01 балів у групі bDMARD-naïve та -2,08 балів в групі TNFi-IR. Різниця в інтенсивності загального болю в спині між базовим показником та показником на 16 тижні в групі плацебо склала -1,31 балів у групі bDMARD-naïve та -0,64 балів в групі TNFi-IR. У цілому, на 16-му тижні, тофацитиніб виявився більш ефективним порівняно з плацебо як у bDMARD-naïve пацієнтів, так і в пацієнтів з TNFi-IR. Також за ASAS40 різниця в лікуванні (англ. treatment difference) в групі bDMARD-naïve пацієнтів становила 30,8% (CI 95% 19,1%-42,6%), а у групі плацебо 19,4% (CI 95% 1,7%-37,0%).

З 16-го по 48-й тиждень більша відповідь на тофацитиніб спостерігалася у bDMARD-naïve пацієнтів порівняно з пацієнтами з TNFi-IR. Загалом покращення зберігалися з 16-го по 48-й тиждень у всіх результатах та підгрупах.

Додатково заявником у досьє було проаналізовано дослідження фази 2 A3921119 (NCT01786668), що представлено у публікації *van der Heijde et al., 2017*)²¹. Заявником зазначено, що результати досліджень фази 2 та фази 3 узгоджуються між собою, демонструючи максимально подібні базові характеристики вибірки пацієнтів, подібну клінічну відповідь та профіль безпеки для заявленої дози. Комбінування результатів дозволяє створити репрезентативне середнє значення, що дозволяє оцінити ефект в цільовій популяції. Окремо результати з дослідження фази 3, а також об'єднані дані досліджень фази 3 та фази 2 в подальшому були використані у фармакоеконічному аналізі.

Дослідження A3921119 – це 16-тижневе (12 тижнів лікування, 4 тижні виведення препарату) багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 2 з визначенням дози, для вивчення ефективності, безпеки та відповіді на дозу тофацитинібу у пацієнтів з активним АС. Дане дослідження включало дорослих пацієнтів (≥ 18 років), що відповідали модифікованим Нью-Йоркським критеріям АС, мали активне захворювання (BASDAI ≥ 4 балів та бал болю в спині ≥ 4), а також мали в анамнезі або

²¹van der Heijde, Désirée et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study, *Annals of the Rheumatic Diseases*, Volume 76, Issue 8, 1340 - 1347; [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)19851-2/fulltext](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)19851-2/fulltext)

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), 20.11.2025

недостатню відповідь на ≥ 2 пероральні НПЗП, або непереносимість попередніх НПЗП. Всі пацієнти були bDMARD-naïve.

Всього 208 пацієнтів було рандомізовано і 207 почали лікування: 51 пацієнт отримав плацебо; по 52 пацієнти в кожній підгрупі отримували тофацитиніб (доза 2 мг, 5 мг, та 10 мг). Загалом 196 пацієнтів завершили дослідження.

Частота відповіді за ASAS20 була вищою при застосуванні тофацитинібу порівняно з плацебо у будь-якій дозі, при цьому тофацитиніб 5 мг двічі на день був єдиною дозою тофацитинібу, яка статистично перевершувала плацебо за частотою відповіді за ASAS20 на 12-й тиждень (80,8 % проти 41,2 %, $p < 0,001$). Результати за основними вторинними кінцевими точками та іншими показниками ефективності на тиждень 12 представлені в таблиці 4.

Таблиця 4. Вторинні кінцеві точки та інші показники ефективності, 12 тижнів

	Тофацитиніб 5 мг 2 р/д (N=52)	Плацебо (N=51)
Відповідь ASAS40, %	46,2**	19,6
Δ BASFI, LSM (SE)	-2,4 (0,3)*	-1,4 (0,3)
Δ BASMI, LSM (SE)	-0,4 (0,1)	-0,2 (0,1)
Відповідь за BASDAI50, %	42,3*	23,5
Δ BASDAI, LSM (SE)	-2,9 (0,3)**	-1,9 (0,3)
Відповідь ASAS5/6, %	50,0***	15,7
Часткова ремісія за ASAS, %	19,2	11,8
Δ ASDAS, LSM (SE)	-1,4 (0,1)***	-0,7 (0,1)
Клінічно значуща відповідь за ASDAS, %	63,5***	27,5
Значна відповідь за ASDAS, %	23,1	11,8
Неактивна хвороба ASDAS (<1,3), %	13,5	7,8
Низька активність хвороби за ASDAS (<2,1), %	53,9***	19,6
Δ SPARCC (рахунок суглобів для крижово-клубових суглобів), LSM (SE)	-3,2 (0,8)*	-0,8 (0,8)
Δ SPARCC (рахунок суглобів для хребта), LSM (SE)	-5,5 (1,1)***	-0,1 (1,1)
Берлінська шкала, LSM (SE)	-2,2 (0,4)***	-0,4 (0,4)
	N=51	N=45
hsCRP мг/дл, середній (SD)	0,6 (0,8)	1,2 (1,4)
Δ hsCRP мг/дл, середній (SD)	-0,7 (0,9)	-0,1 (1,8)

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), 20.11.2025

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ проти плацебо.

ASAS40, ASAS5/6 і BASDAI50 використовували NRI/LOCF для відсутніх значень.

NRI - імпутація даних тих, хто не відповів (англ. Non-responder imputation), LOCF - останнє спостереження перенесено (англ. last observation carried forward)

Клінічне покращення за ASDAS: покращення $\geq 1,1$ одиниць; значна відповідь за ASDAS: поліпшення $\geq 2,0$ одиниць.

LSM - середнє значення за методом найменших квадратів; SI, крижово-клубовий; SPARCC, Консорціум з дослідження спондилоартрити Канади (англ. SPondyloArthritis Research Consortium of Canada).

Заявником зазначено, що дослідження фази 2 A3921119 мало певні обмеження, які стосувалися відносно невеликого розміру вибірок у кожній групі та періоду спостереження, що могло вплинути на повноту оцінки ефективності та безпеки препарату. Зокрема, тривалість активного лікування, яка становила 12 тижнів, а період подальшого спостереження — 16 тижнів, була обрана з урахуванням швидкості прояву терапевтичного ефекту, встановленої в попередніх клінічних випробуваннях тофацитинібу для інших показань, та з метою забезпечення контролю за безпекою пацієнтів при обмеженому часі експозиції. Однак, за оцінкою заявника, існує висока ймовірність, що максимальна ефективність препарату могла не бути досягнута до завершення зазначеного 12-тижневого періоду.

Для оцінки ризику систематичної помилки рандомізованих досліджень фази 3 A3921120 та фази 2 A3921119 заявником було використано інструмент «Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2)». Ризик систематичної помилки у вказаних дослідженнях є низький.

Отже, за висновками заявника тофацитиніб продемонстрував клінічно значущі поліпшення порівняно з плацебо до 16 тижнів на широкому спектрі показників, що повідомлялися пацієнтами, включаючи біль, втому, якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Поліпшення зберігались або збільшувалися до 48 тижня. Поліпшення стосовно болю та втоми при використанні тофацитинібу відмічались вже на 2 тижні прийому. У дослідженні фази 3 частота відповіді за ASAS20 була більше в групі тофацитинібу (56,4%) порівняно з групою плацебо (29,4%) на 16-му тижні, ($p < 0,0001$). Частота відповіді за ASAS40 була більшою в групі тофацитинібу (40,6%), ніж в групі плацебо (12,5%) на 16-му тижні, $p < 0,0001$. Крім того, на 16-му тижні в групі тофацитинібу спостерігались суттєві покращення за оцінкою таких кінцевих точок як Δ ASDAS, Δ hsCRP, Δ ASQoL, Δ SF-36v2 PCS, Δ BASMI та Δ FACIT-F. У відкритій фазі у групі тофацитинібу частота відповіді за ASAS20 та ASAS40 залишалась стабільною протягом часу спостереження до 48-го тижня, а у групі пацієнтів, які перейшли з плацебо на тофацитиніб (плацебо→тофацитиніб) частота відповідей зростає між 16 і 24 тижнями і залишалась стабільною до 48 тижня. Протягом відкритої фази результати за іншими кінцевими точками залишалися стабільними у групі

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), 20.11.2025

тофацитинібу та покращилися в групі плацебо→тофацитиніб між 16 і 24 тижнями, потім залишалися стабільними до 48-го тижня.

При стратифікації за лікуванням bDMARD в анамнезі, частота відповіді за ASAS20 на 16-му тижні також був чисельно більше в групі тофацитинібу на відміну від групи плацебо: для bDMARD-naïve - 62% в групі тофацитинібу та 33% - в групі плацебо, для TNFi-IR – 39% в групі тофацитинібу порівняно з 16% в групі плацебо. Відмінності в частоті відповіді за ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, BASDAI50, рівнях часткової ремісії за ASAS та ASDAS (клінічно значиме покращення, значне покращення та неактивне захворювання), зміни показників порівняно з вихідним рівнем у ASDAS hsCRP, балах за BASDAI, BASFI і BASMI були більшими для тофацитинібу порівняно з плацебо як у bDMARD-naïve пацієнтів так і у пацієнтів з TNFi-IR.

У дослідженні фази 2 частота відповіді за індексами ASAS20 у групі тофацитинібу в дозі 5 мг була вищою порівняно з плацебо, зі статистично значущою різницею, $p \leq 0,001$. Загалом, тофацитиніб у дозі 5 мг продемонстрував також кращу клінічну ефективність порівняно з плацебо протягом 12-тижнів за більшістю оцінених показників.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних, наданих заявником у дос'є щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу тофацитиніб порівняно з найкращою підтримуючою терапією та зазначає наступне.

Для аналізу клінічної ефективності заявником було відібрано дослідження фази 3 (A3921120) з відповідним пост-хок аналізом, а також проведено додатковий аналіз результатів дослідження фази 2 (A3921119). Оскільки результати верифікаційного пошуку, проведеного уповноваженим органом, не виявили інших клінічних досліджень тофацитинібу в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією для лікування пацієнтів з активним АС, аналіз порівняльної клінічної ефективності, який був проведений заявником, включає найбільш актуальні та релевантні дані та є прийнятним.

Уповноваженим органом підтверджено оцінену заявником високу методологічну якість дослідження фази 3 (A3921120) та фази 2 (A3921119), за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи (Додаток 2 Настанови).

Уповноважений орган зазначає, що клінічне дослідження фази 3 та фази 2 відповідають цільовій популяції, яка була зазначена у дос'є, 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). Зокрема, у дослідженні фази 3 були як bDMARD-naïve, так і TNFi-IR пацієнти, а дослідження фази 2 включало тільки bDMARD-naïve пацієнтів.

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), 20.11.2025

Уповноважений орган зазначає, що відповідно до досліджень фази 3 та фази 2 пацієнти додатково з тофацитинібом могли приймати супутню терапію, яка складалась з НПЗП, csDMARDs, а саме метотрексату та сульфасалазину, а також оральних глюкокортикостероїдів. У дослідженні фази 3 більшість пацієнтів продовжували прийом НПЗП: 79,7% у групі тофацитинібу та 79,4% у групі плацебо, csDMARDs отримували 21,8% пацієнтів у групі тофацитинібу та 32,4% у групі плацебо. Зокрема, метотрексат застосовували 3,8% пацієнтів у групі тофацитинібу та 9,6% — у групі плацебо, тоді як сульфасалазин — 18,0% і 22,8% відповідно. У дослідженні фази 2 в групі тофацитинібу 5 мг 90,4% пацієнтів приймали НПЗП, а у групі плацебо частка таких пацієнтів складала 94,1%, csDMARDs отримували 30,8% пацієнтів у групі тофацитинібу та 27,5% у групі плацебо. Оральні глюкокортикостероїди отримували 3,8% пацієнтів в групі тофацитинібу та 9,8% в групі плацебо. Отже, супутня терапія в рамках дослідження відповідає найкращій підтримуючій терапії, що є обраним компаратором, включаючи застосування НПЗП та csDMARDs.

Як представлено у висновку вище, оцінка порівняльної клінічної ефективності за даними дослідження фази 3 заявленого лікарського засобу та НПТ базувалась на результатах за такими кінцевими точками як ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASDAS, BASDAI, BASFI.

Варто зауважити, що згідно з рекомендаціями ASAS-EULAR, 2022 року²² основною метою лікування пацієнтів з аксіальним спондилоартритом є максимальне поліпшення довгострокової якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, шляхом контролю симптомів і запалення, запобігання прогресування структурних ушкоджень та збереження або нормалізації функціональних можливостей і соціальної активності. Індекси ASAS20, ASAS40, BASDAI, BASFI поєднують суб'єктивні пацієнт-орієнтовані компоненти, зокрема загальна оцінка пацієнтом активності захворювання, інтенсивність болю в спині, суглобах, оцінка функціональної та повсякденної активності, інтенсивність запалення (ранкова скутість), оцінка втомлюваності, що є важливими для оцінки медичних технологій. А індекси ASDAS-CRP та ASAS 5/6, окрім суб'єктивних показників, містять об'єктивний показник, такий як рівень С-реактивного білка, що є важливим для комплексної оцінки активності захворювання при АС.

В рамках дослідження фази 3 клінічна ефективність тофацитинібу оцінювалась через 16 тижнів та в період з 16-го по 48-й тиждень. Враховуючи перехід пацієнтів із групи плацебо на терапію тофацитинібом після 16-го тижня, найбільш доцільним для оцінки порівняльної клінічної ефективності

²² <https://ard.bmj.com/content/82/1/19>

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), 20.11.2025

тофацитинібу та НПТ є аналіз результатів саме до 16-го тижня спостереження.

Отже, загалом за результатами дослідження фази 3 A3921120, в якому 77% пацієнтів були bDMARD-naïve, а 23% пацієнтів були TNFi-IR, тофацитиніб в ITT-популяції продемонстрував вищу ефективність в порівнянні з плацебо на 16-му тижні спостереження за індексами ASAS20, ASAS40, ASDAS-CRP, ASAS 5/6, BASDAI, BASFI. Частота відповіді на 16-му тижні за ASAS20 в групі тофацитинібу складала 56,4% в порівнянні з групою плацебо – 29,4%, $p \leq 0,0001$. Частота відповіді за ASAS40 в групі тофацитинібу становила 40,6%, а у групі плацебо 12,5%, $p \leq 0,0001$. За частотою відповіді за індексом BASDAI в групі тофацитинібу було продемонстровано клінічно значуще покращення ($\Delta = (-2,55)$) в порівнянні з групою плацебо ($\Delta = (-1,11)$), $p \leq 0,001$. Частота відповіді за ASAS 5/6 у групі тофацитинібу становила 43,6%, тоді як у групі плацебо – 7,4%, $p \leq 0,001$. Щодо індексу активності захворювання ASDAS-CRP, у групі тофацитинібу зареєстровано виражене зниження показника ($\Delta = (-1,36)$) порівняно з групою плацебо ($\Delta = (-0,39)$), де $p \leq 0,0001$, що підтверджує клінічно значущу перевагу тофацитинібу в контексті модуляції запальної активності. Щодо індексу BASFI, у групі тофацитинібу зареєстрована краща функціональна відповідь ($\Delta = (-2,05)$) порівняно з групою плацебо ($\Delta = (-0,82)$), $p \leq 0,0001$. Результати, отримані в період з 16-го по 48-й тиждень, відображають збереження та сталість досягнутого терапевтичного ефекту тофацитинібу.

З урахуванням того, що цільова популяція, яка була визначена заявником в досьє, охоплює як bDMARD-naïve, так і TNFi-IR пацієнтів, уповноваженим органом було проаналізовано результати порівняльної клінічної ефективності в окремих підгрупах за даними пост-хок аналізу дослідження фази 3, що представлені у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати щодо порівняльної клінічної ефективності тофацитинібу у bDMARD-naïve та TNF-IR пацієнтів на 16-му тижні

Кінцева точка	bDMARD-naïve, n=207		TNF-IR, n=62	
	група тофацитинібу (N=102)	група плацебо (N=105)	група тофацитинібу (N=31)	група плацебо (N=31)
ASAS20 різниця, 95% CI	61,76% vs 33,33% 28,43% (15,38; 41,48)		38,71% vs 16,13% 22,58% (1,10;44,07)	
ASAS40 різниця, 95% CI	45,10% vs 14,29% 30,81% (19,06; 42,56)		25,8% vs 6,45% 19,35% (1,69;37,02)	
ASAS 5/6 різниця, 95% CI	50% vs 8,57% 41,53% (30,35;52,51)		22,58% vs 3,32% 19,35% (3,38;35,33)	

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), 20.11.2025

ΔASDAS-CRP різниця, 95% CI	-1,53 vs -0,52 -1 (-1,22; -0,79)	-1,17 vs -0,35 -0,82(-1,19;-0,45)
ΔBASDAI різниця, 95% CI	-2,88 vs -1,37 -1,50 (-2,02;-0,99)	-2,20 vs -0,96 -1,24 (-2,11;-0,37)
ΔBASFI різниця, 95% CI	-2,28 vs -0,92 -1,36 (-1,86; -0,86)	-1,69 vs -0,97 -0,73 (-1,57; 0,12)

Підгрупа TNFi-IR була чисельно меншою в порівнянні з підгрупою bDMARD-naïve пацієнтів. При цьому, за результатами пост-хок аналізу встановлено 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. Уповноважений орган зазначає, що у підгрупі bDMARD-naïve пацієнтів відповідь на лікування тофацитинібом була вищою на відміну від відповіді у підгрупі TNFi-IR пацієнтів.

За результатами дослідження фази 2, в якому всі пацієнти були bDMARD-naïve, тофацитиніб у дозі 5 мг продемонстрував кращу відповідь за первинною кінцевою точкою ASAS20 (80,8%) в порівнянні з плацебо (41,2%) на 12-му тижні спостереження, ($p \leq 0,001$). Частота відповіді за ASAS40 в групі тофацитинібу становила 46,2%, а у групі плацебо 19,6%, ($p \leq 0,01$). Частота відповіді за ASAS 5/6 у групі тофацитинібу становила 50,0%, тоді як у групі плацебо – 15,7%, ($p \leq 0,001$). Щодо індексу активності захворювання при АС (ASDAS-CRP), у пацієнтів в групі тофацитинібу спостерігалось більш значне зниження показника ($\Delta = (-1,4)$) в порівнянні з групою плацебо, де зміна становила ($\Delta = (-0,7)$), $p \leq 0,001$. За індексом BASDAI50 відповідь на терапію у групі тофацитинібу 5 мг складала 42,3%, а у групі плацебо частка таких пацієнтів складала 23,5%, $p \leq 0,05$. Щодо індексу BASFI, у групі тофацитинібу була продемонстрована краща функціональна відповідь ($\Delta = (-2,4)$) порівняно з плацебо, де ($\Delta = (-1,4)$), $p \leq 0,05$. Уповноважений орган зазначає, що результати стосовно bDMARD-naïve пацієнтів дослідження фази 2 є послідовними з результатами дослідження фази 3, що підтверджує клінічну ефективність тофацитинібу в таких пацієнтів.

Отже, на основі наведених даних (дослідження фази 3, його пост-хок аналіз та дослідження фази 2), тофацитиніб продемонстрував клінічну перевагу порівняно з НПТ серед пацієнтів з активним АС, які мали недостатню відповідь на НПЗП або bDMARDs. Це проявлялося у клінічно значущому зменшенні симптомів і проявів захворювання, оціненому за індексами ASAS20, ASAS40, ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI, ASAS 5/6 та іншими вторинними кінцевими точками, представленими в дослідженнях. Тофацитиніб продемонстрував перевагу над НПТ як серед bDMARD-naïve пацієнтів, так і

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), 20.11.2025

серед пацієнтів з TNFi-IR. 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.

Ефективність тофацитинібу стала помітною вже на 16-й тиждень і або зберігалася на стабільному рівні, або продовжувала зростати протягом періоду від 16-го до 48-го тижня.

Результати аналізу профілю безпеки лікарського засобу тофацитиніб для лікування дорослих пацієнтів із активним АС, у яких не була досягнута належна відповідь на стандартну терапію представлено заявником за результатами дослідження фази 3 A3921120 та дослідження фази 2 A3921119.

Таблиця 6. Резюме безпеки до 16 тижня та до 48 тижня у дослідженні фази 3

	До 16 тижня (подвійна сліпа фаза)		До 48 тижня (подвійна сліпа та відкрита фази)	
Кількість пацієнтів з ПР, %	Тофацитиніб 5 мг 2 р/д (N=133)	Плацебо (N=136)	Тофацитиніб 5 мг 2 р/д (N=133)	Плацебо→ тофацитиніб 5 мг 2 р/д (N=136)
Кількість ПР	73 (54,9)	70 (51,5)	103 (77,4)	93 (68,4)
Серйозні ПР*	2 (1,5)	1 (0,7)	7 (5,3)	2 (1,5)
Тяжкі ПР	2 (1,5)	0	6 (4,5)	0
Припинення прийому препарату через ПР	3 (2,3)	1 (0,7)	8 (6,0)	3 (2,2)
Зменшення дозування або тимчасове припинення прийому препарату через ПР	9 (6,8)	5 (3,7)	18 (13,5)	13 (9,6)
Смерть	0	0	0	0
Найбільш поширені побічні реакції (>5% у будь-якій групі лікування)				
Інфекція верхніх дихальних шляхів	14 (10,5)	10 (7,4)	21 (15,8)	18 (13,2)
Назофарингіт	9 (6,8)	10 (7,4)	11 (8,3)	17 (12,5)
Діарея	6 (4,5)	5 (3,7)	10 (7,5)	8 (5,9)
Артралгія	1 (0,8)	8 (5,9)	2 (1,5)	9 (6,6)
Підвищення АЛТ	4 (3,0)	1 (0,7)	8 (6,0)	2 (1,5)
Наявність білка в сечі	5 (3,8)	2 (1,5)	8 (6,0)	4 (2,9)
Головний біль	2 (1,5)	3 (2,2)	5 (3,8)	7 (5,1)
Біль у верхній частині живота	0	4 (2,9)	2 (1,5)	7 (5,1)
Побічні реакції, що становлять особливий інтерес				
Оперізуючий герпес	0	0	3 (2,3)	2 (1,5)
Печінкові ускладнення	1(0,8)	0	3 (2,3)	0
Серйозні інфекції	1(0,8)	0	1(0,8)	0

Дані взято з остаточного аналізу 48 тижня.

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), 20.11.2025

*Серйозні ПР були визначені як будь-яке несприятливе медичне явище при прийомі будь-якої дози препарату, що загрожувало життю, призвело до госпіталізації, продовження поточної госпіталізації, стійкої або значної втрати працездатності/недієздатності, вродженої аномалії/вродженого дефекту або смерті; або вважалось важливою медичною подією.

У клінічному дослідженні фази 3 побічні реакції спостерігалися частіше при застосуванні тофацитинібу порівняно з плацебо, але не було зафіксовано смертельних випадків, злоякісних новоутворень, тромбоемболічних подій, великих серцево-судинних подій, перфорацій шлунково-кишкового тракту (ШКТ), медикаментозного ураження печінки, опортуністичних інфекцій або інтерстиціальних захворювань легень.

Аналіз даних про побічні реакції у дослідженні фази 3 продемонстрував, що на 16-му тижні частота побічних реакцій в групі тофацитинібу становила 54,9%, а в групі плацебо — 51,5%. На 48-му тижні частота побічних реакцій у групі тофацитинібу зросла до 77,4%, а у групі плацебо до 68,4%. Серйозні побічні реакції на 16-му тижні спостерігалися рідко, у групі тофацитинібу — 1,5%, а у групі плацебо — 0,7%, але зросли до 5,3% і 1,5% на 48-му тижні відповідно. Тяжкі побічні реакції мали місце лише в групі тофацитинібу на 16-му тижні — 1,5% та на 48-му тижні — 4,5%, тоді як у групі плацебо їх зафіксовано не було. Найчастішими побічними реакціями (>5%) були інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, діарея, артралгія, підвищення рівня АЛТ, наявність білка в сечі, головний біль та біль у верхній частині живота — переважно легкого або помірного ступеня тяжкості.

За результатами пост-хок аналізу у пацієнтів, які отримували тофацитиніб протягом 48 тижнів, частота побічних реакцій була схожою між підгрупами пацієнтів bDMARD-naïve та TNFi-IR і лише незначно перевищувала показники, зафіксовані у групі плацебо. Загалом, профіль безпеки тофацитинібу можна охарактеризувати як сприятливий і прийнятний для тривалого застосування в пацієнтів з АС.

У дослідженні фази 2 характер побічних ефектів і зміни лабораторних показників були схожими на ті, що спостерігалися у попередніх дослідженнях тофацитинібу для інших показань. Кількість побічних реакцій, що виникли під час лікування в групі тофацитинібу складала 53,8%, а у групі плацебо 43,1%. Побічні реакції пов'язані з лікуванням виникали в групі тофацитинібу в 23,1% пацієнтів, а в групі плацебо в 27,5% пацієнтів. Лабораторні показники поверталися до вихідних значень після короткого періоду відміни, що підтверджує стабільність профілю безпеки препарату. Також не було виявлено нових сигналів або занепокоєнь щодо безпеки.

Загалом за даними, які були надані заявником у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях тофацитиніб продемонстрував сприятливий профіль безпеки у пацієнтів з АС. Результати пост-хок аналізу дослідження фази

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), 20.11.2025

3 продемонстрували, що баланс користь-ризик для лікування тофацитинібом був сприятливим як у bDMARD-naïve так і у TNFi-IR пацієнтів.

Також заявником було надано періодично-оновлюваний звіт переваг-ризиків (PSUR) за період спостереження з 06.11.2022 року по 05.11.2023 року, що є конфіденційним.

Аналіз порівняльної безпеки представлено заявником за даними досліджень фази 3, пост-хок аналізу фази 3 та фази 2, а також за даними періодично-оновлюваного звіту переваг-ризиків (PSUR), інформація з якого є конфіденційною.

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. За результатами пост-хок аналізу тофацитиніб продемонстрував подібний профіль безпеки як в підгрупі bDMARD-naïve, так і в підгрупі TNFi-IR пацієнтів. За результатами дослідження фази 2, де всі пацієнти були bDMARD-naïve, протягом 12 тижнів кількість побічних реакцій, що виникли під час лікування в групі тофацитинібу складала 53,8%, а у групі плацебо 43,1%.

Однак, 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

Отже, частота побічних реакцій при застосуванні тофацитинібу протягом 16 тижнів була вищою в порівнянні з НПЗП, 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.

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), 20.11.2025

Лікарський засіб Ксельянз (тофацитиніб) відсутній у **сімнадцятому випуску Державного формуляру лікарських засобів²³** затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2025 року № 971.

Лікарський засіб Ксельянз (тофацитиніб) не включений до **24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ²⁴, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**

Тофацитиніб як засіб для лікування пацієнтів із активним анкілозуючим спондилітом, у яких не була досягнута належна відповідь на стандартну терапію входить в наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн:

1. Рекомендації Міжнародного товариства оцінки спондилоартриту та Європейської ліги проти ревматизму щодо лікування аксіального спондилоартриту. Assessment of SpondyloArthritis International Society та European League Against Rheumatism (ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis), 2022²⁵

Відповідно до рекомендацій настанови лікування симптоматичного аксіального спондилоартриту слід розпочинати з навчання пацієнтів, припинення куріння, регулярності фізичних вправ. Рекомендовано розглядати методи фізіотерапії. Медикаментозне лікування 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 або JAKi, (поточна практика – TNFi або IL-17i). Через 12 тижнів рекомендовано провести оцінку лікування.

Оцінка лікування проводиться за шкалою активності ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Якщо лікування призвело до зміни оцінки за ASDAS на $\geq 1,1$, то є підстави продовжити лікування, а після досягнення стійкої ремісії можна розглядати відміну (tapering) bDMARD. Якщо лікування призвело до зміни оцінки за ASDAS на $< 1,1$, то це є підставою перейти до фази 3, яка передбачає переоцінку діагнозу та зміну препарату на інший bDMARD (TNFi або IL-17i) або на JAKi. Оцінку ефективності лікування також проводять після 12 тижнів лікування.

2. Рекомендацій Американського коледжу ревматології/Американської асоціації спондиліту/Мережі досліджень та лікування спондилоартриту щодо лікування анкілозуючого спондиліту та нерадіографічного аксіального спондилоартриту. (American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research

²³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/derzhavnyj-formulyar-likarskyh-zasobiv-17-vypusk_osnovni-rozdily.pdf

²⁴ <https://list.essentialmeds.org/>

²⁵ [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)08620-5/fulltext](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)08620-5/fulltext)

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), 20.11.2025

and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis), 2019²⁶

В рамках даної настанови наводяться визначення, що використовуються для прийняття рішень. Так, наприклад, під активним захворюванням слід розуміти захворювання, що супроводжується симптомами неприйняттого рівня (турбують) для пацієнта та з точки зору лікаря, спричинені запаленням. Під традиційними лікарськими засобами розглядаються сульфасалазин, метотрексат, лефлуномід, апреміласт, талідомід, памідронат.

Щодо лікування дорослих із активним АС рекомендовано лікування НПЗП порівняно із відсутністю такого лікування; безперервне лікування рекомендується порівняно із лікуванням за потребою. Окрім лікування НПЗП рекомендується лікування сульфасалазином, метотрексатом чи тофацитинібом порівняно із відсутністю лікування такими лікарськими засобами. Сульфасалазин та метотрексат слід розглядати тільки у пацієнтів з вираженим периферичним артритом чи за відсутності TNFi. В додаток до лікування НПЗП рекомендується лікування TNFi замість лікування тофацитинібом. В додаток до лікування НПЗП умовно рекомендується TNFi порівняно з відсутністю такого лікування. В додаток до НПЗП рекомендується лікування TNFi замість лікування секукінумабом чи іксекізумабом.

В додаток до НПЗП рекомендовано лікування секукінумабом чи іксекізумабом замість лікування тофацитинібом. Дорослим з активним захворюванням, які мають протипоказання до TNFi, в додаток до лікування НПЗП рекомендується лікування секукінумабом чи іксекізумабом замість лікування сульфасалазином, метотрексатом чи тофацитинібом. У разі активного захворювання, не дивлячись на досвід застосування в якості лікарського засобу першого ряду TNFi, рекомендовано лікування секукінумабом чи іксекізумабом замість лікування іншим TNFi у пацієнта із первинною відсутністю відповіді на TNFi. За наявності активного захворювання на фоні лікування TNFi рекомендується не додавати сульфасалазин чи метотрексат на користь іншого біологічного препарату. Не рекомендується лікування системними ГК.

Уповноваженим органом було додатково знайдено та проаналізовано наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування активного анкілозуючого спондиліту.

Керівництво Британського товариства ревматологів щодо лікування аксіального спондилоартриту біологічними та таргетними хворобомодифікуючими лікарськими засобами. The British Society for Rheumatology guideline for the treatment of axial spondyloarthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs, 2025²⁷

²⁶ <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.24025>

²⁷ <https://academic.oup.com/rheumatology/article/64/6/3242/8108015>

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), 20.11.2025

Інгібітори TNFi, IL-17 або JAK рекомендуються для людей з активним АС, які не реагують належним чином на нефармакологічне та традиційне фармакологічне лікування (1A, SoA 97%).

Активність захворювання повинна визначатися лікуючим лікарем на основі підтвердженого діагнозу та активності запального процесу, що підтверджується валідованими індексами, такими як індекс активності АС (ASDAS), BASDAI та біль у хребті (1B, SoA 97%).

Таким чином, 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.

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 тофацитинібу в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування тофацитинібу з найкращою підтримуючою терапією (НПТ) порівняно із лише НПТ (відсутністю хворобо-модифікуючої терапії) для лікування 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).

Вибір методу фармакоекономічного аналізу заявник обґрунтував такими ключовими аспектами як:

- якість життя як основний показник – метод “витрати-користь” дозволяє оцінити не лише тривалість життя пацієнтів, а й його якість. Пацієнти у стані лікування досягають зниження активності хвороби та підвищення функціональної активності, що значно покращує їх якість життя, тоді як при застосуванні НПТ ці показники є нижчими; та

- використання QALY – оскільки захворювання має хронічний характер, метод “витрати-користь” допомагає об'єднати різні аспекти здоров'я в один показник QALY, що дозволяє порівнювати втручання за їх впливом як на тривалість, так і на якість життя пацієнтів.

У моделі враховано як bDMARD-наївну, так і TNFi-IR підгрупу пацієнтів. Фармакоекономічний аналіз методом “витрати-користь” проведено шляхом поєднання:

- моделі “дерево рішень” протягом перших 16 тижнів і
- моделі Маркова з трьома станами (“терапія тофацитинібом”, “НПТ” і

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), 20.11.2025

“смерть”) для решти змодельованого часового горизонту з довжиною циклу 16 тижнів.

Часовий горизонт моделі становить 25 років. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, проведено корекцію напівциклу.

Використані у моделі клінічні параметри включають: відповідь на лікування (визначена на основі ASAS20), короткострокові та довгострокові зміни індексу BASDAI та функціонального індексу BASFI, довгострокове припинення лікування тофацитинібом та побічні реакції.

Вибір індексів ASAS, BASDAI та BASFI заявник обґрунтовує наявністю відповідних даних у ключових клінічних дослідженнях, їх практичною придатністю для моделювання та міжнародною верифікацією агенціями з ОМТ. Визначення відповіді на лікування саме за ASAS20 заявником обґрунтовано в першу чергу тим, що це була первинна кінцева точка в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД). Щодо індексів BASDAI та BASFI заявник зазначає, що вони широко застосовуються в економічних дослідженнях у зв'язку з тим, що мають встановлений та валідований зв'язок із показником користі (зокрема, через моделі, що ґрунтуються на EQ-5D).

У моделі наявні дві опції залежно від принципу переходу між станами:

- опція “non-mixed” (базовий аналіз), у якій враховано, що пацієнти припиняють лікування тофацитинібом, якщо станом на 16 тижнів не було досягнуто належної відповіді на терапію*; у розрахунках використано дані дослідження фази 3 (A3921120 (NCT03502616), публікація *Deodhar et al., 2021* та *Deodhar et al., 2023* (пост-хок аналіз)) та індивідуальні дані пацієнтів (англ. patient-level data, PLD) цього дослідження, що надав заявник;

**відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу тофацитиніб наявні дані свідчать про те, що клінічне покращення при АС спостерігається протягом 16 тижнів після початку терапії тофацитинібом. Для пацієнтів, у яких протягом цього періоду не спостерігається клінічного покращення, слід розглянути доцільність продовження терапії, ретельно зваживши всі переваги та ризики.*

- опція “mixed” (додатковий аналіз), у якій враховано, що пацієнти припиняють лікування тофацитинібом, якщо станом на 48 тижнів не було досягнуто належної відповіді на терапію, а протягом цих 48 тижнів лікування пацієнти припиняють лікування у тих пропорціях, як пацієнти припиняли лікування/участь у дослідженні фази 3; у розрахунках для підгрупи bDMARD-наївних пацієнтів використано об'єднані дані з дослідження фази 2 (A3921119 (NCT01786668), публікація *van der Heijde et al., 2017*) та дослідження фази 3, для підгрупи TNFi-IR пацієнтів – дані дослідження фази 3.

Доцільність проведення додаткового аналізу (опція “mixed”) заявник обґрунтовує тим, що результати РКД свідчать про те, що частина пацієнтів

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), 20.11.2025

отримує відповідь на терапію після 16 тижнів і, відповідно, у таких пацієнтів покращується якість життя, що підтверджується збільшенням різниці QALY порівняно з опцією “non-mixed”. На думку заявника такий підхід до припинення терапії, що використаний у додатковому аналізі (опція “mixed”), є більш пацієнт-орієнтованим. Також заявник зазначає, що рішення щодо завершення терапії тофацитинібом при державному забезпеченні приймає не заявник, а відповідна мультидисциплінарна група. Щодо об'єднання результатів дослідження фази 2 та фази 3 заявник зазначає, що такий підхід дозволяє підвищити точність економічного моделювання за рахунок інтеграції високоякісних доказових даних щодо ефективності та безпеки тофацитинібу, забезпечує стабільніші параметри для моделі та формує більш репрезентативну оцінку ефекту в цільовій популяції.

Додатково зауважуємо, що доцільність продовження терапії у зв'язку з відсутністю клінічного покращення станом на 16 тижнів лікування дійсно має встановлюватись в індивідуальному порядку з урахуванням клінічної ситуації кожного пацієнта. Тому уповноважений орган погоджується із заявником щодо важливості аналізу результатів моделювання з урахуванням можливості продовження терапії у разі відсутності відповіді на лікування станом на 16 тижнів. Водночас об'єднання даних досліджень фази 2 та фази 3 заявником було проведено шляхом усереднення результатів двох досліджень без застосування належних статистичних методів інтеграції даних, що впливає на достовірність отриманих результатів.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі “дерево рішень” та моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати фармакоекономічного аналізу тофацитинібу із застосуванням моделі “дерево рішень” та моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: тофацитиніб + НПТ. Компаратор: НПТ. Модель “дерево рішень” та модель Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: 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)
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.
		Часовий горизонт моделювання становить 25 років.

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), 20.11.2025

		Базові характеристики пацієнтів (вік, стать) ґрунтуються на даних: • дослідження фази 3 у базовому аналізі (опція “non-mixed”), • дослідження фази 2 та 3 у додатковому аналізі (опція “mixed”).
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності та безпеки: • базовий аналіз (опція “non-mixed”) – дані дослідження фази 3 (A3921120 (NCT03502616), публікація <i>Deodhar et al., 2021</i> та <i>Deodhar et al., 2023</i> (пост-хок аналіз)) та PLD; • додатковий аналіз (опція “mixed”) – дані з публікацій досліджень фази 2 (A3921119 (NCT01786668), публікація <i>van der Heijde et al., 2017</i>) та фази 3. Дані щодо корисності: результати багатофакторної регресійної моделі, заснованої на взаємозв'язку між BASDAI, BASFI та EQ-5D з використанням PLD дослідження фази 3. За результатами економічної оцінки у межах 25-річного часового горизонту було отримано результат: • базовий аналіз (опція “non-mixed”) – 7,50 QALY для тофацитиніб + НПТ та 6,98 QALY для НПТ. Отже, тофацитиніб + НПТ забезпечує додаткові 0,52 QALY порівняно з НПТ для лікування 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); • додатковий аналіз (опція “mixed”) – 8,27 QALY для тофацитиніб + НПТ та 7,62 QALY для НПТ. Отже, тофацитиніб + НПТ забезпечує додаткові 0,65 QALY порівняно з НПТ для лікування 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).
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: • витрати на тофацитиніб, • витрати на моніторинг в амбулаторних умовах, • витрати на госпіталізацію, • витрати на супутнє лікування, • витрати на лікування побічних реакцій (ПР). Відповідно до Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби ціна за упаковку тофацитинібу, у формі випуску таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг №56, становить 28 460,84 грн (наказ МОЗ від 06.11.2024 № 1864).

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), 20.11.2025

		Витрати на тофацитиніб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить [REDACTED] грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг №56, що станом на 18.11.2024 становить [REDACTED] дол. США згідно курсу НБУ. Також заявник зазначає, що ціна на тофацитиніб у формі випуску таблетки пролонгованої дії по 11 мг №28 буде еквівалентна ціні двох таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг, тобто ціна визначеної добової дози (DDD) є однаковою. У моделі врахована вартість DDD 10 мг – [REDACTED] грн що станом на 18.11.2024 становить [REDACTED] дол. США згідно курсу НБУ. Відповідно, рік лікування одного пацієнта тофацитинібом становить [REDACTED] грн. Оскільки НПТ не передбачає застосування спеціалізованого лікування, що модифікує перебіг АС (зокрема – застосування біологічної терапії), то витрати на лікарський засіб відсутні. Витрати за результатами моделювання з часовим горизонтом 25 років та дисконтуванням 3%: <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Сукупні витрати, грн</th><th rowspan="2">Різниця витрат, грн</th></tr><tr><th>На заявлену медичну технологію</th><th>На медичну технологію порівняння</th></tr><tr><td>Базовий аналіз (опція “non-mixed”)</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>Додатковий аналіз (опція “mixed”)</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr></table>		Сукупні витрати, грн		Різниця витрат, грн	На заявлену медичну технологію	На медичну технологію порівняння	Базовий аналіз (опція “non-mixed”)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Додатковий аналіз (опція “mixed”)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Сукупні витрати, грн			Різниця витрат, грн												
	На заявлену медичну технологію	На медичну технологію порівняння														
Базовий аналіз (опція “non-mixed”)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]													
Додатковий аналіз (опція “mixed”)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]													
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: • базовий аналіз (опція “non-mixed”) – [REDACTED] грн/QALY, • додатковий аналіз (опція “mixed”) – [REDACTED] грн/QALY. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни вихідних параметрів моделі на +/-10%. Заявником встановлено, що • у базовому аналізі (опція “non-mixed”) показник ICER змінюється від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY. Найбільший вплив на ICER має ціна тофацитинібу, базовий показник BASDAI для підгрупи bDMARD-наївних пацієнтів у групі лікування тофацитинібом та у групі НПТ; • у додатковому аналізі (опція “mixed”) показник ICER змінюється від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY. Найбільший вплив на ICER має базовий показник BASDAI та базовий показник BASFI для підгрупи bDMARD-наївних														

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), 20.11.2025

		пацієнтів у групі лікування тофацитинібом, ціна тофацитинібу. Заявник зазначає, що базовий стан пацієнтів з ревматологічними захворюваннями при початку терапії хворобо-модифікуючими препаратами впливає на подальшу ефективність лікування, а отримані результати підтверджують, що чим раніше почати лікування хворобо-модифікуючим препаратом, зокрема, тофацитинібом, тим кращі будуть результати. Щодо впливу на результат ціни тофацитинібу, заявник зазначає, що стабільність ціни забезпечується в рамках договору між заявником і державним платником, що виключає можливість зміни ICER залежно від ціни.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<i>Припущення:</i> - Щороку 11% пацієнтів припиняють лікування тофацитинібом після 16 тижнів лікування у базовому аналізі (опція “non-mixed”) та після 48 тижнів лікування у додатковому аналізі (опція “mixed”). - При переході зі стану “терапія тофацитинібом” у стан “НПТ” використано припущення щодо повернення показників BASDAI та BASFI до рівнів, що відповідають результатам пацієнтів групи НПТ, у яких відсутня відповідь на НПТ. - Моделювання довгострокового показника BASDAI: - базовий аналіз (опція “non-mixed”) – оскільки дані довгострокових оцінок відсутні, у моделі зроблено припущення, що після 16 тижнів бал за BASDAI, досягнутий на 16 тиждів, буде незмінним до тих пір, поки пацієнти залишатимуться живими; - додатковий аналіз (опція “mixed”) – у зв'язку з відсутністю даних для НПТ після 16 тижнів та для тофацитинібу після 48 тижнів, у моделі зроблено припущення, що бал за BASDAI при застосуванні НПТ, досягнутий на 16 тиждів, буде незмінним до тих пір, поки пацієнти залишаються живими, при застосуванні тофацитинібу – бал за BASDAI, досягнутий на 48 тиждів, буде незмінним до тих пір, поки пацієнти залишаються живими. - У зв'язку з відсутністю довгострокових даних щодо зміни балу BASFI у базовому аналізі моделі (опція “non-mixed”) зроблено припущення, що зменшення балу BASFI становить 0,034 в рік при застосуванні тофацитинібу та 0,082 в рік при застосуванні НПТ після 16 тижня, у додатковому аналізі (опція “mixed”) – після 48 тижня (Corbett et al., 2016²⁸). - У додатковому аналізі моделі (опція “mixed”) зроблено припущення, що результати клінічної ефективності, отримані у фазі 2 станом на 12 тижнів еквівалентні потенційним результатам станом на 16 тижнів.

²⁸ Corbett M, Soares M, Jhuti G, et al. Tumour necrosis factor-α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016 Feb. (Health Technology Assessment, No. 20.9.) Chapter 6, Independent economic assessment: York model. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343692/>

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), 20.11.2025

		6. Оскільки в дослідженні після 16 тижнів група плацебо була відсутня, для стану “НПТ” було зроблено припущення, що динаміка змін частоти ПР є не гіршою, ніж в стані “терапія тофацитинібом”. Якщо в стані “терапія тофацитинібом” частота ПР після 16 тижня зменшувалась, такий же рівень змін було застосовано і для відповідної ПР в стані “НПТ”. Якщо в стані “терапія тофацитинібом” частота ПР після 16 тижня збільшувалась, відповідна ПР в стані “НПТ” залишалася без змін. 7. Враховуючи відсутність даних щодо ризику хірургічних втручань у пацієнтів з АС, у тому числі на тлі прийому специфічного лікування, а також те, що ризик пошкодження хребта та суглобів пов’язаний з активністю хвороби, у моделі зроблено припущення, що хірургічні втручання на хребті та кульшових суглобах будуть проводитись у пацієнтів, які не отримують специфічного лікування, тобто в стані “НПТ”. 8. В моделі враховано, що частина пацієнтів в стані “терапія тофацитинібом” та “НПТ” будуть отримувати НПЗП для зменшення резидуального болю (залишкового болю на тлі прийому або відсутності прийому хворобо-модифікуючої терапії). У моделі зроблено припущення, що використання НПЗП корелює з динамікою больового синдрому в кожній групі на основі пост-хок аналізу дослідження фази 3 за показником загального болю в спині (total back pain). <i>Обмеження:</i> 1. Відсутність довгострокових даних, специфічних для кожної групи лікування (наприклад, показники BASDAI та BASFI, ймовірність припинення лікування). 2. Відсутність доступу у розробника моделі до якісних, точних та актуальних локальних статистичних епідеміологічних даних як загалом щодо пацієнтів з АС, так і щодо підгруп. 3. У модель включено базові характеристики пацієнтів, що брали участь у дослідженні, що можуть відрізнятися від умов при практичній реалізації технології; з іншого боку, при проведенні зовнішньої валідації моделі було встановлено узгодженість базових характеристик пацієнтів досліджень з наявними локальними даними реальної клінічної практики. 4. Ефективність НПТ, розрахована на основі даних плацебо-контрольованого РКД, може не відповідати реальній клінічній практиці в Україні. Через відсутність національних протоколів та цільової програми медичної допомоги при АС, ефективність терапії може бути меншою, ніж прогнозує фармакоекономічна модель. 5. Відсутність нормативно врегульованого процесу збору заявником інформації про вартість витрат виключає можливість деталізації витрат, призводить до застосування припущень та усереднених даних про вартість послуг, які ґрунтуються на вартості пакетів гарантованих медичних послуг.
--	--	--

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), 20.11.2025

		6. Відсутність локальних даних щодо якості життя пацієнтів з АС. 7. Фармакоеконімічний аналіз не враховує інші перспективи, окрім перспективи платника (МОЗ України), що відповідає вимогам до ОМТ в Україні, однак не враховує прямі немедичні та непрямі витрати та не відображає соціально-етичну перспективу. Враховуючи те, що АС є інвалідизуючим захворюванням, яке обмежує працездатність, існують вагомі підстави для розширення в майбутньому подібних аналізів до соціальної перспективи.
--	--	--

Модель заявника передбачає можливість дослідити результати при застосуванні альтернативних опцій щодо:

- базових характеристик пацієнтів (вік, стать), а саме врахування у базовому аналізі (опція “non-mixed”) базових характеристик пацієнтів дослідження фази 2 та 3;

- моделі розрахунку показників корисності, а саме з урахуванням взаємозв'язку BASDAI², BASFI², віку та статі;

- врахування підгруп, а саме дослідження результатів окремо для підгрупи bDMARD-наївних пацієнтів та підгрупи TNFi-IR пацієнтів.

Уповноважений орган погоджується із заявником щодо опцій, використаних у моделі фармакоеконімічного аналізу (а саме – використання даних дослідження фази 3 у базовому аналізі (опція “non-mixed”) та дослідження фази 2 та 3 у додатковому аналізі (опція “mixed”) для розрахунку базових характеристик пацієнтів; використання моделі розрахунку показників корисності, що не передбачає взаємозв'язок з BASDAI², BASFI², віком та статтю, оскільки така модель має найменше значення інформаційного критерія Акаїке (AIC)). Проте для комплексної оцінки у висновку будуть також представлені результати для bDMARD-наївних пацієнтів та TNFi-IR пацієнтів окремо.

Отже, за розрахунками заявника за результатами базового аналізу (опція “non-mixed”) застосування тофацитинібу з НПТ для лікування 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) забезпечує додаткові 0,52 QALY порівняно із застосуванням лише НПТ, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 25-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника за результатами базового аналізу (опція “non-mixed”) значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні тофацитинібу з НПТ порівняно з лише НПТ становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY.

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), 20.11.2025

За результатами додаткового аналізу (опція “mixed”) застосування тофацитинібу з НПТ для лікування 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) забезпечує додаткові 0,65 QALY порівняно із застосуванням лише НПТ, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 25-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника за результатами додаткового аналізу (опція “mixed”) значення ICER при застосуванні тофацитинібу з НПТ порівняно з лише НПТ становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY.

З вищенаведеного можна зробити висновок, що значення ICER обох сценаріїв є подібними.

Також зауважуємо, що хоча заявник і вважає недоцільним розподіл пацієнтів з активним АС на групи bDMARD-наївних та TNFi-IR, модель дозволяє дослідити результати окремо для bDMARD-наївних та TNFi-IR пацієнтів. Заявник зазначає, що цільова популяція для державного фінансування – це сумарна кількість всіх пацієнтів, що потребують терапії тофацитинібом. Об'єднання цих підгруп пацієнтів, на думку заявника, знижує ризик викривлення результатів через незначну кількість пацієнтів у підгрупах, дозволяє оцінити економічну ефективність терапії на узагальненій популяції, яка відповідає реальній структурі хворих в Україні.

Як вже було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку уповноважений орган приймає визначену заявником цільову популяцію, проте для комплексної оцінки зазначає результати базового аналізу (опція “non-mixed”) окремо для bDMARD-наївних та TNFi-IR пацієнтів:

- використання тофацитинібу з НПТ у bDMARD-наївних пацієнтів порівняно із застосуванням лише НПТ забезпечує додаткові 0,58 QALY, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 25-річного часового горизонту. Відповідно, ICER при застосуванні тофацитинібу з НПТ порівняно з лише НПТ у bDMARD-наївних пацієнтів становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY;

- використання тофацитинібу з НПТ у TNFi-IR пацієнтів порівняно із застосуванням лише НПТ забезпечує додаткові 0,42 QALY, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 25-річного часового горизонту. Відповідно, ICER при застосуванні тофацитинібу з НПТ порівняно з лише НПТ у TNFi-IR пацієнтів становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY.

Отже, результати аналізу підгруп свідчать про те, що показник ICER для bDMARD-наївних пацієнтів є більшим, ніж для TNFi-IR пацієнтів. Хоча додаткові витрати у bDMARD-наївній підгрупі пацієнтів порівняно з додатковими витратами у підгрупі TNFi-IR пацієнтів є більшими, водночас

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), 20.11.2025

більшою є і різниця ефективності (що вимірюється у показнику *QALY*). Водночас варто зауважити, що клінічні результати в підгрупі TNFi-IR пацієнтів базуються на невеликій кількості пацієнтів.

Заявник зауважує, що отримані результати демонструють клінічні та економічні переваги використання лікарського засобу тофацитиніб. Нова технологія покращує якість життя пацієнтів порівняно з використанням тільки НПТ. Очевидно, що загальні витрати на лікування пацієнтів із застосуванням тофацитинібу є більшими ніж без препарату. Втім, з використанням заявленої цінової пропозиції та інших визначених у моделі параметрів економічна доцільність використання даної технології знаходиться в діапазоні 3-5 ВВП на душу населення (641 317,94 грн – 1 068 863,23 грн) в обох сценаріях моделі. Заявник зазначає, що ефективність витрат може бути предметом обговорення при укладанні договору керованого доступу (ДКД).

ВВП на душу населення заявником розраховано на основі даних щодо номінального ВВП на душу населення у 2023 році, джерелом яких є Міністерство фінансів України²⁹, з подальшою конвертацією у національну валюту з використанням офіційного курсу гривні щодо долару США за даними Національного банку України станом на 03.10.2024³⁰, та становить 213 772,65 грн.

Звертаємо увагу, що відповідно до Настанови ВВП на душу населення розраховується на базі номінального ВВП останнього року за даними Державної служби статистики України³¹. Відповідно, за умови використання даних ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³² (останні доступні опубліковані дані), значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), тобто витрати на тофацитиніб є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до обох аналізів, представлених заявником (опція “non-mixed” та опція “mixed”).

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

1. 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

²⁹ <https://index.minfin.com.ua/ua/economy/gdp/>

³⁰ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

³¹ <http://www.ukrstat.gov.ua/>

³² <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

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), 20.11.2025

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 [REDACTED] заниження результату базового аналізу (опція “non-mixed”).

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.

2. У досьє заявником зазначено, що АС є хронічним захворюванням з довготривалим перебігом, що може впливати на пацієнтів протягом усього життя, відповідно максимальний часовий горизонт, який можна застосувати у моделі, становить 58 років (тобто, позитивний часовий горизонт). Водночас заявник зазначає, що зі збільшенням тривалості часового горизонту зростає невизначеність результатів моделювання, особливо в умовах недостатньої кількості даних на таких тривалих періодах. Також в інструкції для медичного застосування лікарського засобу тофацитиніб зазначено, що враховуючи підвищений ризик виникнення серйозних інфекцій, інфаркту міокарда й злоякісних новоутворень у разі застосування тофацитинібу пацієнтам старше 65 років, тофацитиніб слід застосовувати таким пацієнтам лише за відсутності відповідних альтернативних методів лікування. Відповідно, заявником обрано 25-річний часовий горизонт, що, на думку заявника, знижує рівень невизначеності та підвищує точність результатів. Отже, в останньому циклі моделі вік пацієнтів становить 66 років.

Уповноважений орган приймає підхід заявника щодо вибору часового горизонту моделі, проте зазначає, що використання у моделі позитивного часового горизонту призводить до [REDACTED] зменшення значення ICER як у базовому аналізі (опція “non-mixed”), так і додатковому аналізі моделі (опція “mixed”) та не призводить до зміни якісної характеристики рівня витрат на тофацитиніб.

Отже, за результатами проведеної оцінки було встановлено, що ICER перевищує показник 5 ВВП на душу населення (на основі даних ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України), тобто витрати на тофацитиніб + НПТ порівняно з НПТ є неефективними. Варто зауважити, що неправильне врахування

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), 20.11.2025

розподілу пацієнтів на bDMARD-наївних та TNFi-IR у базовому аналізі (опція “non-mixed”), а також використання не позитивного часового горизонту [REDACTED] впливає на значення ICER та не змінює якісну характеристику рівня витрат на тофацитиніб.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до базового аналізу наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу тофацитинібу з НПТ порівняно з лише НПТ для лікування дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП та bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років) можливе, якщо ціна на тофацитиніб буде знижена не менш 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 менш 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 тофацитинібу на основі недисконтованих прямих витрат, що розраховані за результатами моделі з часовим горизонтом 5 років (на основі результатів базового аналізу (опція “non-mixed”)).

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку.

Заявником представлено два аналізи впливу на показники бюджету – аналіз, який передбачає покроковий доступ до тофацитинібу і аналіз, який передбачає 100% забезпечення тофацитинібом та був розроблений заявником на запит уповноваженого органу.

У моделі впливу на бюджет з покроковим доступом до тофацитинібу передбачається, що протягом першого року 100% доступ буде забезпечуватися новим пацієнтами з АС, яким щойно встановлено факт відсутності відповіді на лікування (286 пацієнтів щороку) та частці пацієнтів (з поступовим щорічним зростанням), які вже тривалий час страждають на захворювання і не мають альтернативи для лікування. Планується, що протягом 5 років до препарату отримають доступ всі пацієнти, які були визначені станом на перший рік і які залишатимуться живими.

Щодо додатково наданого заявником аналізу, який передбачає повний перехід на заявлену медичну технологію, заявник звертає увагу на існування ризиків для державного платника, пов'язаних з реалізацією 100% охоплення пацієнтів уже в перший рік. У досьє заявник наводить такі аргументи, що пояснюють доцільність поступового впровадження тофацитинібу з точки зору

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), 20.11.2025

клінічної, організаційної та економічної обґрунтованості:

1) невизначеність у складі популяції – існує ризик необґрунтованих витрат з державного бюджету, оскільки підхід повного забезпечення передбачає покриття потреби на основі розрахункової кількості пацієнтів, тоді як фактична кількість може бути значно меншою;

2) практичні обмеження системи охорони здоров'я – система охорони здоров'я не зможе одночасно забезпечити повний перехід усіх пацієнтів. Перехід потребує часу на оновлення даних пацієнтів, перебудування клінічних маршрутів та механізмів моніторингу з урахуванням централізованого забезпечення, навчання лікарів щодо обліку використання ЛЗ, інформування пацієнтів. Таким чином, впровадження терапії на всю цільову популяцію вже в перший рік є організаційно нереалістичним з огляду на логістичні, клінічні та інституційні бар'єри;

3) динамічність популяції пацієнтів – кількість пацієнтів, які реально потребують лікування заявленим ЛЗ, уточнюється в процесі впровадження. Через невизначеність у розмірі реальної популяції пацієнтів з АС та тих, які клінічно потребують саме цей ЛЗ, стратегія покрокового впровадження дозволяє більш точно адаптувати обсяг закупівель до фактичної потреби, запобігаючи необґрунтованим витратам;

4) принцип бюджетної сталості/управління ризиками – одночасне фінансування всіх пацієнтів в перший рік створює значне щорічне навантаження на державний бюджет і, що буде найбільш відчутно, – різкий пік витрат в перший рік фінансування. Це суперечить принципу рівномірного бюджетного навантаження і підвищує ризик раптового припинення доступу в разі дефіциту бюджету. Рівномірний розподіл витрат протягом 5 років через покрокову імплементацію відповідає принципу бюджетної сталості, дозволяє краще планувати державні ресурси та знижує ризик дефіциту фінансування;

5) відповідність міжнародним підходам – поетапне впровадження забезпечення пацієнтів новим лікуванням узгоджується з міжнародними підходами до ОМТ;

6) пріоритезація пацієнтів з вищою клінічною потребою – моделі поетапного забезпечення дозволяють надати пріоритет тим пацієнтам, які мають вищу клінічну потребу (наприклад, неефективність НПЗП або низька якість життя).

Отже, заявник вважає, що покрокове забезпечення дозволяє ефективніше управляти бюджетними ризиками, забезпечити сталість фінансування та адаптувати обсяг закупівель до фактичної потреби. Тому заявник пропонує поетапне забезпечення доступу як найбільш оптимальний підхід.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій при поступовому переході на тофацитиніб для лікування дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП

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), 20.11.2025

та bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років), представлено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій при поступовому переході на тофацитиніб для лікування дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП та bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років)

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів*					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування	2 684	2 934	3 180	3 407	3 635
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	2 684	2 934	3 180	3 407	3 635
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати тофацитиніб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	2 409	1 830	1 264	532	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати тофацитиніб	184	633	997	1 358	1 634
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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), 20.11.2025

Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
• з них витрати на тофацитиніб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

*Зазначені у таблиці кількості пацієнтів відповідають кількості пацієнтів, які потребують лікування і залишаються живими станом на кінець року

Результати додаткового аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій при повному переході на тофацитиніб для лікування дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП та bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років), представлено у таблиці 9.

Таблиця 9. Результати додаткового аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій при повному переході на тофацитиніб для лікування дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП та bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років)

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів*					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування	2 684	2 934	3 180	3 407	3 635
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	2 684	2 934	3 180	3 407	3 635
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати тофацитиніб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість	0	0	0	0	0

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), 20.11.2025

пацієнтів, які використовують стандартну терапію					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати тофацитиніб	1 299	1 319	1 319	1 264	1 272
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ					
• з них витрати на тофацитиніб					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

*Зазначені у таблиці кількості пацієнтів відповідають кількості пацієнтів, які потребують лікування і залишаються живими станом на кінець року

Заявник зазначає, що застосування лікарського засобу тофацитиніб призводить до економії витрат на супровідну терапію, витрат, пов'язаних із госпіталізацією та амбулаторним моніторингом. Беззаперечно, що застосування тофацитинібу пов'язано з додатковими витратами, які і спричиняють вплив на бюджет. Категоризація розрахованого впливу на бюджет шляхом порівняння прямих витрат на заявлену медичну технологію із рекомендованою шкалою впливу на бюджет навряд чи має сенс, на думку заявника, оскільки несе ризик неправильного трактування результатів для державного платника (величина впливу на бюджет і витрати на досліджувану технологію не є тотожними величинами).

Щодо аналізу у контексті співставлення отриманих результатів з порогом фінансової спроможності заявник зазначає, що порівняння результатів впливу на бюджет, розрахованого за цінами 2024 року з порогом, який визначався у 2020 році (157 млн грн) призведе до невизначеностей при формуванні бюджету. Тому заявник пропонує вважати поріг платоспроможності невизначеністю, яка потребує уточнення з боку державного платника. За розрахунками заявника на основі різниці курсу гривні до долара США у 2020 році (28,1 грн за долар США³³)

³³ <https://index.minfin.com.ua/ua/exchange/archive/2020-12-20/>

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), 20.11.2025

та 2024 році (41,26 грн за долар США³⁴) поріг фінансової спроможності може становити близько 230 млн грн. Якщо порівняти результати аналізу поступового переходу на тофацитиніб щодо щорічного впливу на бюджет з порогом в 230 млн грн, то протягом перших 5-ти років отримані результати не перевищують зазначений поріг, а протягом перших 3-х років технологія має незначний вплив на бюджет навіть порівняно з порогом у 157 млн грн – вплив на бюджет протягом перших 3-х років буде прийнятним (в перший рік – незначним, в другий – помірним, в третій – великим, але таким, що не перевищує порогове значення фінансової спроможності державного платника). Заявник зауважує, що після зменшення невизначеності щодо чисельності когорти, що теж забезпечується покроковим підходом, вплив на бюджет протягом наступних років може бути відкориговано. Враховуючи, що ДКД охоплює 3-річний період, такий підхід заявник вважає доцільним.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету заявника встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому переході пацієнтів на терапію тофацитинібом, який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн та при повному переході (додатковий аналіз) пацієнтів на терапію тофацитинібом, який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу.

Уповноважений орган підтримує необхідність актуалізації рекомендованих порогових значень показників впливу на бюджет лікарських засобів в Україні. Проте станом на дату підготовки даного висновку рекомендовані порогові значення показників впливу на бюджет лікарських засобів в Україні встановлено на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році³⁵. Отже, відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на терапію тофацитинібом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб є незначним (менше 20 млн грн) у першому році аналізу, середнім (38 - 100 млн грн) у другому році аналізу, великим (понад 100 млн грн) у третьому-п'ятому роках аналізу та перевищує поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] та [REDACTED] рази у четвертому та п'ятому році відповідно; при повному переході пацієнтів на терапію тофацитинібом – вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб є великим (понад 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу та у кожному році перевищує поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED] - [REDACTED] рази залежно від року прогнозування.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу

³⁴ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

³⁵ <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/оновлені-рекомендовані-порогові-значення-показників-впливу-на-бюджет-лікарських-засобів-в-україні-2021-р.pdf>

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), 20.11.2025

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.

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету заявника при поступовому переході та при повному переході пацієнтів на терапію тофацитинібом (додатковий аналіз) встановлено додатковий вплив на бюджет. Вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб при поступовому переході на тофацитиніб є незначним у першому році аналізу, середнім у другому році аналізу та великим у третьому-п'ятому роках аналізу; при повному переході пацієнтів на терапію тофацитинібом – великим у кожному з п'яти років аналізу. Проте використання заявником в аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова 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.

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

Цільова популяція включає 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). Як було зазначено вище у висновку, оскільки відповідно до міжнародних рекомендацій, 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.

У досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу тофацитинібу за показанням лікування дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП або bDMARDs, або пацієнтів, у

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), 20.11.2025

яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років) компаратором було визначено найкращу підтримуючу терапію. Вибір компаратора є коректним, відповідає рекомендаціям Настанови та реальній клінічній практиці України з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу порівняно з НПТ представлена в досьє за даними рандомізованого, багатоцентрового, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3 **A3921120**, публікація *Deodhar et al., 2021*, та пост-хок аналізу даного дослідження, публікація *Deodhar, Atul et al., 2023*, а також додатково представлена за даними дослідження фази 2 **A3921119**, публікація *van der Heijde et al., 2017*. У дослідженнях фази 3 та фази 2 пацієнти в обох групах отримували супутню терапію, яка включала застосування НПЗП та csDMARDs та відповідає найкращій підтримуючій терапії, що є обраним компаратором.

На основі наведених даних (дослідження фази 3, його пост-хок аналіз та дослідження фази 2), тофацитиніб продемонстрував клінічну перевагу порівняно з НПТ серед пацієнтів з активним АС, які мали недостатню відповідь на НПЗП або bDMARDs. Це проявлялося у клінічно значущому зменшенні симптомів і проявів захворювання, оціненому за індексами ASAS20, ASAS40, ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI, ASAS 5/6. Тофацитиніб продемонстрував перевагу над НПТ як серед bDMARD-naïve пацієнтів, так і серед пацієнтів з TNFi-IR. Інформація щодо наявності клінічної переваги застосування заявленого лікарського засобу порівняно з НПТ надана коректно.

Аналіз даних щодо профілю безпеки був проведений за результатами дослідження фази 3, пост-хок аналізу даного дослідження та дослідження фази 2, а також за даними періодично-оновлюваного звіту. Загалом частота побічних реакцій при застосуванні тофацитинібу була вищою в порівнянні з НПТ, результати були подібними як в підгрупі bDMARD-naïve, так і в підгрупі TNFi-IR пацієнтів. При довготривалому періоді спостереження були виявлені важливі ідентифіковані ризики, що не спостерігались при короткому періоді спостереження у клінічних дослідженнях, про які зазначено вище.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування тофацитинібу з НПТ для лікування дорослих пацієнтів з АС, у яких зберігається активність хвороби, незважаючи на застосування НПЗП та bDMARDs, або пацієнтів, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість попередньої терапії (призначення вперше до 65 років) має додану користь, проте є більш витратним порівняно із НПТ, що є коректним. Уповноваженим органом встановлено, що інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) (██████████ грн/QALY у базовому аналізі (опція “non-mixed”) та ██████████ грн/QALY у додатковому аналізі (опція “mixed”)) перевищує 5 ВВП на душу населення (за даними ВВП на душу населення станом

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), 20.11.2025

на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України), тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Варто зауважити, що неправильне врахування розподілу пацієнтів на bDMARD-наївних та TNFi-IR у базовому аналізі (опція “non-mixed”), а також використання не позитивного часового горизонту [REDACTED] впливає на значення ICER та не змінює якісну характеристику рівня витрат на тофацитиніб.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування тофацитинібу з НПТ є більш витратним, ніж НПТ, що є коректним, – додатковий вплив на бюджет протягом 5 років аналізу при поступовому переході пацієнтів на терапію тофацитинібом коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн та при повному переході (додатковий аналіз) – від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Уповноваженим органом встановлено, що вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб (відповідно до рекомендованої шкали на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році) при поступовому переході на тофацитиніб є незначним (менше 20 млн грн) у першому році аналізу, середнім (38 - 100 млн грн) у другому році аналізу, великим (понад 100 млн грн) у третьому-п'ятому роках аналізу та перевищує поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED] та [REDACTED] рази у четвертому та п'ятому році відповідно; при повному переході пацієнтів на терапію тофацитинібом – великим (понад 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу та у кожному році перевищує поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED]-[REDACTED] рази залежно від року прогнозування. 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.

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

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), 20.11.2025

договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу тофацитиніб (станом на 20.11.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, РП UA/14485/01/01 термін дії з 27.06.2025 по 27.06.2030 та КСЕЛЬЯНЗ – таблетки, пролонгованої дії по 11 мг, UA/14485/02/01 термін дії з 11.04.2025 по 11.04.2030) 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) щодо можливості включення препарату до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) 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 та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів.

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 тофацитинібу 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), 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)

Наразі відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, чинний уніфікований клінічний протокол лікування АС, а лікування пацієнтів з АС із неадекватною відповіддю на традиційну терапію станом на дату підготовки висновку не забезпечуються за кошти державного бюджету, оскільки bDMARDs відсутні в регуляторних переліках (Національний перелік та Постанова КМУ №216). Щодо реальної клінічної практики в Україні клінічні фахівці КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова”, КНП

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), 20.11.2025

“СвятоМихайлівська клінічна лікарня”, КНП “Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського” та КНП “Київська міська клінічна лікарня №3” зазначають, що для лікування пацієнтів з активним АС, у яких не було отримано відповідь на стандартну терапію, рекомендовано застосовувати хворобо-модифікуючі лікарські засоби, зокрема TNFi або IL-17, які не забезпечуються за кошти державного бюджету.

Клінічні фахівці вищеперерахованих закладів охорони здоров'я зазначили, що при лікуванні пацієнтів з активним АС використовують клінічну настанову засновану на доказах “Аксіальний спондилоартрит” 2017 року, а також міжнародні клінічні настанови, зокрема Американського коледжу ревматологів (ACR), 2019 року та оновлені рекомендації щодо лікування анкілозуючого спондилоартриту, розроблені робочою групою ASAS/EULAR, 2022 року. Варто зауважити, що відповідно до рекомендацій ASAS/EULAR оптимальне лікування пацієнтів з аксіальним спондилоартритом вимагає поєднання нефармакологічних та фармакологічних методів лікування; пацієнтів слід заохочувати до регулярних фізичних вправ і відмови від куріння, а також слід розглянути можливість фізіотерапії. Відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматологів (ACR), 2019 року рекомендовано лікування з фізичною терапією, на відміну від відсутності такого лікування. Уповноважений орган зазначає, що найкраща підтримуюча терапія для пацієнтів з активним АС включає комплексний підхід. Зокрема, рекомендовано згідно ASAS/EULAR, 2022 р. регулярне виконання фізичних вправ, спрямованих на підтримання рухливості хребта та функціональної активності, відмову від тютюнопаління, а також застосування НПЗП з метою симптоматичного лікування та у разі наявності периферичного артрити можливим є додаткове призначення метотрексату, сульфасалазину та короточасного використання глюкокортикостероїдів для контролю запального процесу. 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. Для аналізу клінічної ефективності заявником було відібрано дослідження фази 3 (A3921120) з відповідним пост-хок аналізом, а також проведено додатковий аналіз результатів дослідження фази 2 (A3921119). Дослідження A3921120, що представлено у публікації Deodhar et al., 2021, проводилося в 75 центрах у 14 країнах з 7 червня 2018 року по 20 серпня 2020 року, у тому числі в Україні. У дослідженні вивчались ефективність і безпека тофацитинібу у пацієнтів з активним АС. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для застосування тофацитинібу 5 мг 2 рази на добу або плацебо 2 рази на добу протягом 16 тижнів (подвійна сліпа фаза). Рандомізація була стратифікована за історією лікування bDMARD: пацієнти, які раніше не отримували біологічну терапію (далі – bDMARD-naïve) та пацієнти з попередньою терапією TNFi та неадекватною відповіддю або непереносимістю TNFi (inadequate response or intolerance, далі – TNFi-IR).

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), 20.11.2025

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). Зокрема, у дослідженні фази 3 були як bDMARD-naïve, так і TNFi-IR пацієнти, а дослідження фази 2 включало тільки bDMARD-naïve пацієнтів. Загалом за результатами дослідження фази 3 A3921120, в якому 77% пацієнтів були bDMARD-naïve, а 23% пацієнтів були TNFi-IR, тофацитиніб в ІТТ-популяції продемонстрував вищу ефективність в порівнянні з плацебо на 16-му тижні спостереження за індексами ASAS20, ASAS40, ASDAS-CRP, ASAS 5/6, BASDAI, BASFI. На основі наведених даних (дослідження фази 3, його пост-хок аналіз та дослідження фази 2), тофацитиніб продемонстрував клінічну перевагу порівняно з НПТ серед пацієнтів з активним АС, які мали недостатню відповідь на НПЗП або bDMARDs. Це проявлялося у клінічно значущому зменшенні симптомів і проявів захворювання, оціненому за індексами ASAS20, ASAS40, ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI, ASAS 5/6 та іншими вторинними кінцевими точками, представленими в дослідженнях. Тофацитиніб продемонстрував перевагу над НПТ як серед bDMARD-naïve пацієнтів, так і серед пацієнтів з TNFi-IR. 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. Ефективність тофацитинібу стала помітною вже на 16-й тиждень і або зберігалася на стабільному рівні, або продовжувала зростати протягом періоду від 16-го до 48-го тижня.

Безпечність

Аналіз порівняльної безпеки представлено за даними досліджень фази 3, пост-хок аналізу фази 3 та фази 2, а також за даними періодично оновлюваного звіту переваг-ризиків (PSUR), інформація з якого є конфіденційною. 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. За результатами пост-хок аналізу тофацитиніб продемонстрував подібний профіль безпеки як в підгрупі bDMARD-naïve, так і в підгрупі TNFi-IR пацієнтів. За результатами дослідження фази 2, де всі пацієнти були bDMARD-naïve, протягом 12 тижнів кількість побічних реакцій, що виникли під час лікування в групі тофацитинібу складала 53,8%, а у групі плацебо 43,1%. Однак, відповідно до PSUR за період спостереження з 06.11.2022 року по 05.11.2023 року, тобто

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), 20.11.2025

вже у постмаркетинговий період, при застосуванні тофацитинібу у пацієнтів з АС були виявлені важливі [REDACTED]

[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.

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

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів на терапію тофацитинібом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб є незначним (менше 20 млн грн) у першому році аналізу, середнім (38 - 100 млн грн) у другому році аналізу, великим (понад 100 млн грн) у третьому-п'ятому роках аналізу та перевищує поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] та [REDACTED] рази у четвертому та п'ятому році відповідно; при повному переході пацієнтів на терапію тофацитинібом – вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб є великим (понад 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу та у кожному році перевищує поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED]-[REDACTED] рази залежно від року прогнозування. За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування тофацитинібу з НПТ є більш витратним, ніж НПТ, що є коректним, – додатковий вплив на бюджет протягом 5 років аналізу при поступовому переході пацієнтів на терапію тофацитинібом коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн та при повному переході (додатковий аналіз) – від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Уповноваженим органом встановлено, що вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб (відповідно до рекомендованої шкали на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році) при поступовому переході на тофацитиніб є незначним (менше 20 млн грн) у першому році аналізу, середнім (38 - 100 млн грн) у другому році аналізу, великим (понад 100 млн грн) у третьому-п'ятому роках аналізу та перевищує поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED] та [REDACTED] рази у четвертому та п'ятому році відповідно; при повному переході пацієнтів на терапію тофацитинібом – великим (понад 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу та у кожному році перевищує поріг фінансової доступності в Україні у [REDACTED]-[REDACTED] рази залежно від року прогнозування. Проте використання заявником в аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова, де було неправильно враховано відсотковий розподіл пацієнтів

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), 20.11.2025

на bDMARD-наївних та TNFi-IR, призводить до зниження 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.

Також зауважуємо, що хоча заявник і вважає недоцільним розподіл пацієнтів з активним АС на групи bDMARD-наївних та TNFi-IR, модель дозволяє дослідити результати окремо для bDMARD-наївних та TNFi-IR пацієнтів. Заявник зазначає, що цільова популяція для державного фінансування – це сумарна кількість всіх пацієнтів, що потребують терапії тофацитинібом. Об'єднання цих підгруп пацієнтів, на думку заявника, знижує ризик викривлення результатів через незначну кількість пацієнтів у підгрупах, дозволяє оцінити економічну ефективність терапії на узагальненій популяції, яка відповідає реальній структурі хворих в Україні.

Як вже було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку уповноважений орган приймає визначену заявником цільову популяцію, проте для комплексної оцінки зазначає результати базового аналізу (опція “non-mixed”) окремо для bDMARD-наївних та TNFi-IR пацієнтів:

- використання тофацитинібу з НПТ у bDMARD-наївних пацієнтів порівняно із застосуванням лише НПТ забезпечує додаткові 0,58 QALY, а додаткові витрати становлять ████████ грн протягом 25-річного часового горизонту. Відповідно, ICER при застосуванні тофацитинібу з НПТ порівняно з лише НПТ у bDMARD-наївних пацієнтів становить ████████ грн на один додатково набутий QALY;

- використання тофацитинібу з НПТ у TNFi-IR пацієнтів порівняно із застосуванням лише НПТ забезпечує додаткові 0,42 QALY, а додаткові витрати становлять ████████ грн протягом 25-річного часового горизонту. Відповідно, ICER при застосуванні тофацитинібу з НПТ порівняно з лише НПТ у TNFi-IR пацієнтів становить ████████ грн на один додатково набутий QALY.

Отже, результати аналізу підгруп свідчать про те, що показник ICER для bDMARD-наївних пацієнтів є більшим, ніж для TNFi-IR пацієнтів. Хоча додаткові витрати у bDMARD-наївній підгрупі пацієнтів порівняно з додатковими витратами у підгрупі TNFi-IR пацієнтів є більшими, водночас більшою є і різниця ефективності (що вимірюється у показнику QALY). Водночас варто зауважити, що клінічні результати в підгрупі TNFi-IR пацієнтів базуються на невеликій кількості пацієнтів.

Якість доказових даних

Для аналізу клінічної ефективності заявником було відібрано дослідження фази 3 (A3921120) з відповідним пост-хок аналізом, а також проведено додатковий аналіз результатів дослідження фази 2 (A3921119). Оскільки результати верифікаційного пошуку, проведеного уповноваженим органом, не виявили інших клінічних досліджень тофацитинібу в порівнянні з найкращою

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), 20.11.2025

підтримуючою терапією для лікування пацієнтів з активним АС, аналіз порівняльної клінічної ефективності, який був проведений заявником, включає найбільш актуальні та релевантні дані та є прийнятним. Уповноваженим органом підтверджено оцінену заявником високу методологічну якість дослідження фази 3 (A3921120) та фази 2 (A3921119), за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів на етапі фахової експертизи.

Організаційні критерії

Відповідно до клінічної настанови, заснованої на доказах, «Аксіальний спондилоартрит» 2017 року, традиційне лікування передбачає застосування щонайменше двох НПЗП у максимальних терапевтичних дозах протягом 4 тижнів, а відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства оцінки спондилоартриту та Європейської ліги проти ревматизму щодо лікування аксіального спондилоартриту 2022 року (Assessment of SpondyloArthritis International Society та European League Against Rheumatism, далі – ASAS-EULAR), традиційне лікування (англ. conventional treatment) аксіального спондилоартриту передбачає комплекс нефармакологічних заходів, а також застосування щонайменше двох НПЗП у максимальній рекомендованій дозі протягом загального періоду не менше 4 тижнів/

На підставі Постанови КМУ від 25 червня 2025 року № 74711, з 1 січня 2026 року передбачається розділ “Лікарські засоби для лікування громадян, хворих на резистентну форму ювенільного ревматоїдного артрити та анкілозивний спондиліт” з препаратом адаліумаб, що є bDMARD, для пацієнтів з АС.

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

Зазначається, що визначити точну поширеність та захворюваність АС за даними офіційної статистики в Україні складно у зв'язку з відсутністю виокремлення АС за кодом МКХ-10 M45 у статистичних звітах Центру громадського здоров'я МОЗ та Центру медичної статистики МОЗ, окрім Звіту юридичної особи незалежно від її організаційно-правової форми та фізичної особи-підприємця, які провадять господарську діяльність із медичної практики за 2022 рік (форма № 20). У вказаному звіті, починаючи з 2019 року виокремлено АС (M45), але тільки для показників щодо кількості виписаних хворих, кількості проведених виписаними ліжко-днів, кількості померлих в стаціонарі, що не дає уявлення про поширеність, захворюваність та загальний рівень смертності в популяції пацієнтів з АС. Для оцінки поширеності та захворюваності на АС в Україні заявником було використано дані поширеності та захворюваності, отримані з лікарень та медичних центрів регіонів та надані в листі-підтвердженні МОЗ України. Якщо припустити, що за наступні роки ці показники могли б збільшитись, то це збільшення, на думку заявника, було нівельовано виїздом певної частини населення за межі України у зв'язку з повномасштабним вторгненням. Відповідно до даних, які було представлено у досьє, поширеність становить 9500 пацієнтів, а захворюваність – 800 пацієнтів щорічно.

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), 20.11.2025

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

Лікарський засіб КСЕЛЬЯНЗ (тофацитиніб) відсутній у сімнадцятому випуску Державного формуляру лікарських засобів затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2025 року № 971. Лікарський засіб Ксельянз (тофацитиніб) не включений до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines). Тофацитиніб як засіб для лікування пацієнтів із активним анкілозуючим спондилітом, у яких не була досягнута належна відповідь на стандартну терапію входить в міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн. 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.

Також необхідно врахувати:

1) що ЕМА у липні 2021 році³⁶ попередило (Direct healthcare professional communication) відповідних фахівців (грунтуючись на даних КД А3921133), 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 року³⁷ 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;

3) 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;

³⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse-cardiovascular-events-malignancies-use-tofacitinib>

³⁷ www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death

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), 20.11.2025

4) згідно з інструкцією до медичного застосування ЛЗ Ксельянз: «Тофацитиніб показаний для лікування дорослих пацієнтів із активним анкілозуючим спондилітом (АС), у яких не була досягнута належна відповідь на стандартну терапію» (або ті, хто попередньо міг отримувати як НПЗП так і bDMARD) при цьому у представленому КД (A3921120) більша частка пацієнтів, що отримували тофацитиніб, були bDMARD-naïve (77%), а у КД A3921119 взагалі всі пацієнти були bDMARD-naïve.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 30.10.2025, було надано наступні рекомендації.

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 КСЕЛЪЯНЗ) 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.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу
Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.