

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
руксолітиніб

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: 13.05.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 13.05.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ДЖАКАВІ, таблетки по 15 мг по 14 таблеток у блістері; по 4 блістери у коробці з картону пакувального;

РП UA/13456/01/02, термін дії з 16.08.2019 по 16.08.2024.

ДЖАКАВІ, таблетки по 5 мг по 14 таблеток у блістері; по 4 блістери у коробці з картону пакувального;

РП UA/13456/01/01, термін дії з 16.08.2019 по 16.08.2024.

ДЖАКАВІ, таблетки по 20 мг по 14 таблеток у блістері; по 4 блістери у коробці з картону;

РП UA/13456/01/03, термін дії з 16.08.2019 по 16.08.2024.

Виробник Новартіс Фарма Штейн АГ (виробництво, контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії), Швейцарія; Фарманалітика СА (контроль якості за винятком визначення мікробіологічної чистоти), Швейцарія.

Заявник Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ДЖАКАВІ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ruxolitinib

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

діюча речовина: ruxolitinib;

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

1 таблетка містить 5 мг, 15 мг або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату);
допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілцелюлоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Заявником було зазначено, що за внутрішніми даними компанії, запитів на доступ до лікарського засобу ДЖАКАВІ в дозуванні 20 мг від лікарів та пацієнтів у 2022–2023 рр. Представництво «НОВАРТИС ФАРМА СЕРВІСІЗ АГ» не отримувало. Лікарський засіб ДЖАКАВІ в дозуванні 20 мг не постачається й не планується до поставки у найближчі роки.

5) форма випуску:

таблетки

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендовану початкову дозу препарату Джакаві при мієлофіброзі встановлюють з урахуванням кількості тромбоцитів, таблиця 1.

Таблиця 1. Початкові дози при мієлофіброзі

Кількість тромбоцитів	Початкова доза
Понад 200 000/мм ³ ($> 200 \times 10^9/\text{л}$)	20 мг перорально двічі на добу
від 100 000 до 200 000/мм ³ ($100 \times 10^9/\text{л} - 200 \times 10^9/\text{л}$)	15 мг перорально двічі на добу
75 000 до менше 100 000/мм ³ ($75 \times 10^9/\text{л} - < 100 \times 10^9/\text{л}$)	10 мг перорально двічі на добу
50 000 до менше 75 000/мм ³ ($50 \times 10^9/\text{л} - < 75 \times 10^9/\text{л}$)	5 мг перорально двічі на добу

Дози можна титрувати з урахуванням безпеки та ефективності застосування препарату.

Якщо ефективність застосування препарату вважається недостатньою, але кількісні показники крові при цьому знаходяться на відповідному рівні, дози препарату можна збільшити з 5 мг двічі на добу до максимальної дози 25 мг двічі на добу.

Лікування слід припинити при кількості тромбоцитів менше 50 000/мм³ ($50 \times 10^9/\text{л}$) або абсолютній кількості нейтрофілів менше 500/мм³ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Лікування мієлофіброзу руксолітинібом може бути подовжено доти, доки співвідношення користь-ризик залишається позитивним. Проте лікування необхідно припинити через 6 місяців, якщо після початку терапії не спостерігається зменшення розмірів селезінки або полегшення симптомів. Пацієнтам, які продемонстрували деякий ступінь клінічного поліпшення, лікування руксолітинібом рекомендується припинити, якщо у них спостерігається подальше збільшення розміру селезінки на 40% порівняно з розміром на вихідному рівні (що приблизно еквівалентно збільшенню об'єму селезінки на 25%), а також відсутнє подальше відчутне полегшення симптомів, пов'язаних із захворюванням.

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

ДЖАКАВІ, таблетки по 15 мг по 14 таблеток у блістері; по 4 блістери у коробці з картону пакувального; РП UA/13456/01/02, термін дії з 16.08.2019 по 16.08.2024.

ДЖАКАВІ, таблетки по 5 мг по 14 таблеток у блістері; по 4 блістери у коробці з картону пакувального; РП UA/13456/01/01, термін дії з 16.08.2019 по 16.08.2024.

ДЖАКАВІ, таблетки по 20 мг по 14 таблеток у блістері; по 4 блістери у коробці з картону; РП UA/13456/01/03, термін дії з 16.08.2019 по 16.08.2024.

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

Руксолітиніб є селективним інгібітором янус-кіназ (JAKs) JAK1 і JAK2 (значення IC₅₀ для ферментів JAK1 і JAK2 відповідно становлять 3,3 нмоль і 2,8 нмоль). Ці ферменти є посередниками в передачі сигналів ряду цитокінів і факторів росту, що є важливими для кровотворення та імунної системи. Мієлофіброз та істинна поліциємія є мієлопроліферативними новоутвореннями, що, як відомо, супроводжуються порушенням регуляції в передачі сигналів за участю JAK1 і JAK2. В основі порушення регуляції лежать високі рівні циркулюючих цитокінів, які активують шлях JAK–STAT–мутації, при яких білковий продукт експресії мутантного гена набуває нових і патологічних функцій, такі як мутація JAK2V617F, а також призводять до виключення негативних регуляторних механізмів. У пацієнтів з мієлофіброзом відзначається порушення регуляції в передачі сигналів за участю JAK незалежно від статусу щодо мутації JAK2V617F. Активаційні мутації JAK2 (V617F або екзон 12) спостерігаються більше ніж у 95 % пацієнтів з істинною поліциємією. Руксолітиніб інгібує передачу по JAK–STAT–шляху сигналів та проліферацію клітин у цитокінзалежних клітинних моделях гематологічних злоякісних новоутворень, а також цитокінзалежних проліферуючих клітин Ba/F3 шляхом експресії видозміненого білка JAK2V617F з IC₅₀, що знаходиться в діапазоні 80–320 нмоль.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інгібітори янус-кіназ (JAK). Код АТХ L01E J01.

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

Лікування захворювань, пов'язаних зі спленоменгальєю, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліциємії або мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії.

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

Мієлофіброз

Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії.

Істинна поліцитемія

Лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини.

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:

У досьє зазначено, що згідно з наказом МОЗ України від 07.10.2022. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки», онкологічні захворювання включені до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 рр.

Під час проведення експертизи з державної ОМТ встановлено, що мієлофіброз має код за МКХ-10 D47.1 Хронічна мієлопроліферативна хвороба (D47.1 Chronic myeloproliferative disease) та відноситься до інших новоутворень невизначеної або невідомої природи лімфоїдної, гематопоетичної та споріднених тканин (D47 Other neoplasms of uncertain or unknown behaviour of lymphoid, haematopoietic and related tissue)². Таким чином, оскільки онкологічні захворювання включені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки», показання до медичного застосування руксолітинібу, за яким подавалася заява відноситься до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я.

Хронічна мієлопроліферативна хвороба включена до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216³.

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)

Мієлофіброз – рідкісне небезпечне для життя захворювання, що супроводжується прогресивним заміщенням кісткового мозку фіброзною тканиною та надмірним утворенням цитокінів, що призводить до появи виражених симптомів пухлинної інтоксикації (конституційні симптоми) та

² <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/D37-D48>

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

спленомегалії. Патогенез мієлофіброзу пов'язаний із порушенням регуляції сигнального шляху JAK внаслідок мутації, що порушує нормальне утворення клітин крові, патологічно підвищує рівень цитокінів у крові, спричиняючи запальну системну реакцію, розвиває фіброз кісткового мозку. Подальше прогресування захворювання може призвести до небезпечних для життя ускладнень, таких як трансформація у гострий лейкоз та ранні летальні випадки.

У досьє зазначено, що поширеність мієлофіброзу в Україні згідно зі звітом Гематологічної Служби за 2015 рік становить 3,63 на 100 тис. осіб, що в абсолютних цифрах становить 1049 пацієнтів. У 2020 році поширеність мієлофіброзу становить 6,66 на 100 тис. осіб обох статей, що в абсолютних цифрах становить 1695 пацієнтів. Захворюваність на мієлофіброз становить від 0,40 на 100 тис. осіб у 2015 році, що в абсолютних цифрах становить 114 пацієнтів до 0,63 на 100 тис. населення, що в абсолютних цифрах становить 161 пацієнтів у 2020 році.

Згідно опитування фахівців у 2023 році, що було проведено заявником, середній вік пацієнтів з мієлофіброзом становив 55 років.

Визначеною заявником цільовою популяцією для призначення руксолітинібу є пацієнти з первинним та вторинним мієлофіброзом (що розвинувся після істинної поліциємії або есенціальної тромбоцитемії) з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS (International Prognostic Scoring System), DIPSS (англ. Dynamic International Prognostic Scoring System), DIPSS-Plus (Dynamic International Prognostic Scoring System-plus) та при наявності спленомегалії.

Також заявником зазначено, що згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Первинний, постполіциємічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз», затвердженого наказом МОЗ України від 29.07.2016 № 797, обов'язковим компонентом діагностики первинного мієлофіброзу є скринінг на наявність мутації V617F гена JAK2. Під час первинної клінічної оцінки хворого повинна бути визначена група ризику пацієнта за шкалою IPSS, що дозволить прогнозувати перебіг захворювання та обрати адекватну стратегію ведення пацієнта. Індукційна терапія є обґрунтованим лікувальним підходом щодо хворих (віком до 65-ти років), які належать до групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus. Зазначається, що терапія JAK2-інгібіторами, а саме руксолітинібом, є доцільною при спленомегалії та наявності симптомів, що пов'язані з нею, у хворих, які відносяться до групи високого та проміжного ризику-2 за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus. Таким чином, у пацієнтів з мієлофіброзом з мутацією JAK та при наявності високого та проміжного ризику-2 за шкалою IPSS або DIPSS, руксолітиніб застосовується у першій лінії терапії.

Для розрахунку потреби в лікарському засобі руксолітиніб заявником були використані показники діяльності гематологічної служби України в 2015 – 2020 рр., відповідно до яких поширеність пацієнтів з хронічною

мієлопроліферативною хворобою (МКХ-10 D47.1) становила 1049 – 1695 осіб, а захворюваність становила 114 – 161 осіб. На основі цих даних було проведено регресійний аналіз та побудовано прогноз захворюваності пацієнтів у 2024–2028 рр., яка становила від 224 до 275 пацієнтів, а поширеність – від 2360 до 3077 осіб.

Варто зауважити, що заявник зазначає, що оскільки прогноз поширеності та захворюваності було проведено на основі даних у вигляді квазі-випадкового ряду обмеженого розміру, то їх екстраполяція має вигляд скоріш тенденції, аніж набір точних даних.

Заявником також було враховано частку пацієнтів з проміжним-2 і високим ризиком – 49%⁴ та частку пацієнтів без тромбоцитопенії – 84%⁵. Загальна кількість пацієнтів, яким може бути застосований руксолітиніб наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Загальна кількість пацієнтів, яким може бути застосований руксолітиніб за даними досьє

Показник	2024	2025	2026	2027	2028
Поширеність, осіб	2360				
Захворюваність, осіб		234	245	255	265
Частка пацієнтів з проміжним-2 і високим ризиком, осіб	49%				
Кількість пацієнтів із проміжним-2 і високим ризиком, осіб	1157	115	120	125	130
Частка пацієнтів без тромбоцитопенії, осіб	84%				
Кількість пацієнтів без тромбоцитопенії, осіб	971	96	101	105	109

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

Для проведення регресійного аналізу та подальшого розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі заявником були використані дані щодо поширеності та захворюваності згідно з показниками діяльності гематологічної служби України та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України за 2015-2020 рр. за кодом МКХ-10 D47.1, що відповідає хронічній мієлопроліферативній хворобі. В результаті пошуку уповноваженим органом не було знайдено даних МОЗ та/або Центру медичної статистики МОЗ

⁴ Cervantes Fr., Dupriez B., Pereira A. et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. BLOOD, 26 MARCH 2009 v 113, no 13

⁵ Tam C.S., Kantarjian H., Corte J. et al. Dynamic Model for Predicting Death Within 12 Months in Patients With Primary or Post-Polycythemia Vera/Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. J of Clin Oncol, v. 27, no 33, Nov. 20, 2009

та/або Центру громадського здоров'я МОЗ щодо захворюваності та поширеності мієлофіброзу в Україні. Враховуючи відсутність інших доступних даних, підхід заявника щодо використання даних звітів гематологічної служби України та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України за кодом МКХ-10 D47.1 у даному випадку є прийнятним.

В результаті аналізу показників діяльності гематологічної служби України та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України за 2015-2020 рр. уповноваженим органом було встановлено, що відповідно до звіту за 2020 рік захворюваність на хронічну мієлопроліферативну хворобу (D47.1) становить 279 осіб, а поширеність – 2228, що не відповідає представленим даним у досьє та є більшими за дані використані заявником при розрахунках (захворюваність – 161, поширеність – 1695). Відповідно, при врахуванні коректних даних кількість пацієнтів збільшується на 13%-39% залежно від року прогнозування та становить 1099 осіб у 2024 році, 128 осіб у 2025 році, 136 осіб у 2026 році, 144 особи у 2027 році та 152 особи у 2028 році.

Загальна кількість пацієнтів, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб у 2024 році представлена заявником за показником поширеності, при цьому у подальших роках (2025-2028 рр.) зазначена кількість лише нововиявлених пацієнтів (показник захворюваності). Відповідно, таке представлення кількості пацієнтів, що потребуватимуть заявлений лікарський засіб не є коректним, оскільки лікування руксолітинібом відповідно до інструкції для медичного застосування триває доти, доки співвідношення користь-ризик залишається позитивним (тобто, не протягом фіксованого курсу лікування), а отже у 2025-2028 рр. лікування потребуватимуть не тільки нововиявлені у цих роках пацієнти (показник захворюваності).

Додатково варто зауважити, що відповідно до моделі фармакоекономічного аналізу заявника медіана часу, протягом якого пацієнти отримують лікування руксолітинібом становить два роки.

Щодо врахування показника смертності заявником було зазначено, що даний показник було враховано на етапі аналізу впливу на бюджет на основі результатів змодельованого аналізу.

Уповноваженим органом були надіслані листи із запитом до закладів охорони здоров'я щодо частки (%) серед пацієнтів з мієлофіброзом тих, хто має проміжний-2 та високий ризик, встановлений за шкалами IPSS, DIPSS або DIPSS-Plus та щодо частки (%) серед пацієнтів з мієлофіброзом тих, в кого немає тромбоцитопенії (рівень тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$). Загалом дані отримані від клінічних фахівців є послідовними з тими, що були використані заявником при розрахунках, однак децю відрізняються, що може бути пов'язано з розміром вибірки пацієнтів та локальними умовами в тій чи іншій медичній установі (таблиця 3).

Таблиця 3. Результати проведеного опитування клінічних фахівців профільних установ

Установа	Частка пацієнтів з проміжним-2 та високим ризиком	Частка пацієнтів без тромбоцитопенії (рівень тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$)
Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС	50%	90%
КНП «Обласна клінічна лікарня імені О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради	-	90%
КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради»	10-20%	75-80%
КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» Виконавчого органу київської міської Ради (Київської міської державної адміністрації)	45%	75%
Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України*	31%	95%**

* надано дані за результатами аналізу групи пацієнтів з первинним МФ (62 особи);

** тромбоцитопенія нижче $100 \times 10^9/\text{л}$ встановлена у 3 випадках, глибшої тромбоцитопенії не виявлено.

Таким чином, дані щодо потреби для системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі представлено за показником поширеності у першому році та за показником захворюваності у наступних роках. Такий підхід до представлення потреби у заявленому лікарському засобі у даному випадку не є коректним, оскільки певна кількість пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії потребуватиме лікування і у наступних роках. Крім того, заявником було некоректно перенесено дані щодо захворюваності та поширеності хронічної мієлопроліферативної хвороби (D47.1) зі звіту показників діяльності гематологічної служби України та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України за 2020 рік⁶. Отже, потреба в заявленому лікарському засобі буде більшою.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти зі спленомегалією і мієлофіброзом.

Втручання (I, intervention) – руксолітиніб таблетки 15 або 20 мг два рази на день.

⁶ https://drive.google.com/file/d/1H6h9LPP5UcERu2aJ_D4rOh2PeAEZ41Bi/view

Компаратор (С, comparator) – гідроксикарбамід капсули по 500 мг; по 20–40 мг/кг/доб 1 р/добу.

Кінцеві точки (О, outcomes) – загальна виживаність, виживаність без прогресування, якість життя, відповідь на лікування, смертність, побічні реакції.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником враховано наступні критерії.

Гідроксикарбамід рекомендований уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз», затверджений наказом МОЗ України від 29.07.2016 № 797. Гідроксикарбаміду, згідно з національними клінічними рекомендаціями та протоколом лікування в Україні, відведено значуще місце в терапії первинного та вторинного (постполіцитемічного та посттромбоцитемічного) мієлофіброзу. Гідроксикарбамід рекомендується пацієнтам з мієлофіброзом низького ризику та проміжним ризиком рівня-1 в якості першої лінії терапії симптоматичної спленомегалії, мієлосупресивної терапії при гіпермієлопроліферативних формах мієлофіброзу; циторедуктивної терапії після спленектомії. При неефективності підтримувальної терапії пацієнтам пропонуються такі опції терапії: лікування експериментальними препаратами в рамках клінічних досліджень або застосування руксолітинібу^{7,8}.

Гідроксикарбамід включено до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216.

Згідно з опитуванням експертів в Україні у 2021 р.⁹, у першій лінії терапії первинного та вторинного мієлофіброзу 80% пацієнтів отримують гідроксисечовину, 20% – препарати інтерферону-альфа2α. У другій лінії терапії 20% пацієнтів отримують гідроксисечовину, 20% – препарати інтерферону-альфа2α, 40% – глюкокортикостероїди у вигляді монотерапії або у комбінації з талідомідом, 5% – руксолітиніб, 10% – стимулятори гемопоезу (еритропоетин, даназол, агоніст рецептора тромбопоєтину), 5% - бусульфан або 6-меркаптопурин.

Згідно з опитуванням лікарів-гематологів, що було проведено заявником, у 2023 році найбільш поширеною практикою лікування пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом, як перша лінія, є гідроксисечовина – 68% пацієнтів отримують цей лікарський засіб. Близько 32% пацієнтів одержують терапію

⁷ Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз. 2016; https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_797_ukpmd_mifbz.pdf

⁸ Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика та лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу. 2016.; https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_797_akn_mifbz.pdf

⁹ Товариство гематологів України. Інформаційне повідомлення щодо мієлофіброзу, Тематичний номер «Онкологія, Гематологія, Хіміотерапія» № 6 (73) 2021 р. <https://health-ua.com/article/68585-nformatcjne-povdomlennya-shodo-mlofbrozu>

інтерферонами. Як друга лінія терапії 36% пацієнтів отримують гідроксисечовину, 10% пацієнтів – інтерферони, 24-25% кортикостероїди у вигляді монотерапії або у комбінації з талідомідом, 32% – руксолініб.

За даними уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Первинний, постполіциємічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз”, затвердженого наказом МОЗ України від 29.07.2016 № 797 та опитування фахівців стосовно локальної клінічної практики в Україні заявником визначено, що гідроксикарбамід/гідроксисечовина є першою лінією терапії мієлофіброзу та має відповідні показання в інструкції для застосування.

Заявником також було зазначено, що в уніфікованому клінічному протоколі зазначається, «що у пацієнтів, які резистентні до гідроксикарбаміду, проте не є кандидатами для лікування JAK2-інгібіторами, альтернативними препаратами терапії симптоматичної спленомегалії з лейкоцитозом та/або тромбоцитозом є кладрибін, мелфалан та бусульфан. Зауважимо, що терапія погано переноситься та має низьку ефективність, тому не рекомендована у хворих на первинний мієлофіброз зі спленомегалією». Крім того бусульфан, мелфалан, кладрибін не мають показань для медичного застосування при мієлофіброзі. Інтерферон немає показань для застосування при мієлофіброзі, анагрелід має обмеження застосування при есенціальному тромбоцитозі у пацієнтів старше 60 років, які мали в анамнезі порушення кровообігу та тромбоемболії.

За даними електронної платформи публічних закупівель “Prozorro” лікарський засіб з торговельною назвою Гідроксисечовина Медак в 2023 році закуповувався ДП «Медичні закупівлі» в кількості 395 600 капсул¹⁰. Інші препарати гідроксикарбаміду станом на жовтень 2023 р. в межах централізованих закупівель не закуповувались.

Таким чином єдиний препарат, який відображає локальну клінічну практику при лікуванні мієлофіброзу, є гідроксикарбамід.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору в якості компаратора гідроксикарбаміду відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова).

Гідроксикарбамід включено до розділу X “Лікарські засоби, що впливають на кров” Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333, та до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров’я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216, за напрямом “Хіміотерапевтичні

¹⁰ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-03-17-010424-a>

препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”.

Відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарський засіб гідроксикарбамід з торговельною назвою ГІДРОКСИСЕЧОВИНА МЕДАК показаний для лікування пацієнтів, хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію у хронічній або прогресуючій стадії хвороби та пацієнтів, хворих на есенціальну тромбоцитемію або поліциємію з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень, з торговельною назвою ГІДРОКСИКАРБАМІД-ВІСТА – лікування пацієнтів, хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію та рак шийки матки у комбінації із променевою терапією, що не відповідає заявленому у досьє показанню. В той же час, відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Первинний, постполіциємічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз”, затвердженого наказом МОЗ України від 29.07.2016 № 797¹¹ гідроксикарбамід є препаратом вибору з метою контролю гіпермієлопроліферативної маніфестації первинного мієлофіброзу та є першим препаратом вибору для лікування симптоматичної спленоомегалії у хворих низького та проміжного ризику-1 за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus із тромбоцитозом та/або лейкоцитозом.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником були надані дані від клінічних фахівців щодо поширеної практики лікування первинного та вторинного мієлофіброзу у першій та другій лінії терапії, без уточнення щодо рівня ризику. За даними, отриманими уповноваженим органом від клінічних фахівців Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС найбільш призначуваною терапією для циторедукції та контролю симптомів/розмірів селезінки пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом у разі встановлення проміжного-2 та високого ступеню ризику є гідроксикарбамід (70% у першій лінії терапії; 25% у другій лінії терапії), руксолітиніб (30% у першій лінії терапії; 20% у другій лінії терапії). У другій лінії терапії також застосовується талідомід (30%), азацитидин (20%), аlogenна трансплантація кісткового мозку (5%). Клінічні фахівці КНП «Обласна клінічна лікарня імені О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради зазначили, що наразі найбільш призначуваним лікарським засобом в клінічній практиці є гідроксикарбамід. Втім, залежно від лінії лікування, встановленого ступеня ризику та коморбідності хворого використовуються: еритропоєтин, інтерферон альфа-2а, анагрелід, преднізолон, цитарабін (чи інші цитостатичні препарати, руксолітиніб (поодинокі випадки) в монотерапії чи в комбінації. За даними клінічних фахівців КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» в поточній практиці лікування пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом у разі встановлення проміжного-2 та високого ступеню ризику застосовують гідроксикарбамід, руксолітиніб, азацитидин; в другій лінії терапії відбувається заміна препаратів на ті, що попередньо не

¹¹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_797_ykpmf_mifbz.pdf

застосовувались, або застосування комбінацій. Клінічні фахівці КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» Виконавчого органу київської міської Ради (Київської міської державної адміністрації) зауважують, що найбільш широко в Україні у пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом у разі встановлення проміжного-2 та високого ризику в першій лінії з метою циторедукції та контролю симптомів/розмірів селезінки використовується гідроксикарбамід та руксолітиніб, для корекції анемії та тромбоцитопенії – еритропоетин, даназол, дексаметазон, трансфузії компонентів крові; у другій лінії терапії так само застосовуються гідроксикарбамід та руксолітиніб, лікарські засоби для корекції анемії та у разі бластної трансформації – азацитидин та аlogenна трансплантація кісткового мозку. Клінічні фахівці ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» відмічають, що препаратом першої лінії, що використовується практично у всіх пацієнтів з первинним мієлофіброзом в Україні є гідроксикарбамід. Єдиним препаратом таргетної терапії є руксолітиніб, який, відповідно до уніфікованого протоколу лікування мієлофіброзу, рекомендується для лікування пацієнтів проміжного-2 та високого ризику; на практиці руксолітиніб застосовують у пацієнтів не залежно від ризику в другій і наступних лініях, однак статистика невідома. При вторинному мієлофіброзі рекомендується проведення ало-ТГСК, руксолітиніб в монорежимі або в комбінації з ропегінтерфероном альфа, однак останній високоефективний режим майже недоступний.

Враховуючи вищезазначене, обраний заявником компаратор відображає локальну клінічну практику лікування пацієнтів визначеної досліджуваної популяції та широко призначається в умовах системи охорони здоров'я України.

Для виконання порівняльного клінічного аналізу ефективності застосування руксолітинібу у якості терапії мієлофіброзу порівняно із застосуванням гідроксикарбаміду заявником було проведено пошук прямих порівняльних клінічних досліджень у базах даних Кокранівської бібліотеки (реєстр РКД) і бази даних PubMed. В результаті пошуку прямих досліджень не було знайдено, тому було вирішено провести окремі пошукові стратегії для інтервенції і компаратора. За результатами пошуку прямих досліджень застосування гідроксикарбаміду у пацієнтів з мієлофіброзом порівняно з будь-яким компаратором не було знайдено релевантних публікацій. В результаті пошуку прямих досліджень застосування руксолітинібу у пацієнтів з мієлофіброзом порівняно з будь-яким компаратором на другому етапі вичитки було відібрано 44 публікації. Після детального аналізу відібраних публікацій було виявлено, що у публікації *Harrison et al., 2012*¹² (дослідження COMFORT II) є дані щодо частоти призначення різних можливих найкращих доступних терапій (англ. best available therapy, далі – НДТ) та зазначено, що 34 пацієнта з групи НДТ приймали гідроксикарбамід (46,6%).

¹² Harrison C., Kiladjan J.J., Al-Ali H.K., Gisslinger H., Waltzman R., Stalbovska V., McQuitty M., Hunter D.S., Levy R., Knoops L., Cervantes F., Vannucchi A.M., Barbui T., Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556

Оскільки відсутні інші клінічні дослідження, в яких описана загальна виживаність та виживаність без прогресування для пацієнтів з мієлофіброзом та спленомегалією при використанні гідроксикарбаміду, заявником було зроблено припущення, що наявні дані з дослідження COMFORT II для групи НДТ такі ж, як і для гідроксикарбаміду загалом. Враховуючи дане припущення та те, що серед знайдених на другому етапі вичитки досліджень COMFORT II – єдине рандомізоване клінічне дослідження, що порівнює клінічну ефективність та безпеку інтервенції (руксолітиніб) та компаратора (гідроксикарбамід), заявником було вирішено ґрунтувати подальший аналіз на дослідженні COMFORT II як такому, що має найбільший ступінь доказовості серед знайдених робіт.

Отже, **інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу руксолітиніб представлена в досьє за результатами рандомізованого багатоцентрового відкритого дослідження 3 фази COMFORT-II (NCT00934544; публікації Harrison et al., 2012, Harrison et al., 2013¹³, Cervantes et al., 2013¹⁴ та Harrison et al., 2016¹⁵).**

У даному дослідженні порівнювали руксолітиніб з найкращою доступною терапією в пацієнтів із первинним мієлофіброзом, мієлофіброзом після справжньої поліцитемії або мієлофіброзом після есенціальної тромбоцитемії відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я 2008 року.

Критеріями включення були: вік 18 років і старше; підтверджений первинний мієлофіброз, мієлофіброз після справжньої поліцитемії або мієлофіброз після есенціальної тромбоцитемії та пальпованою селезінкою на 5 см або більше нижче реберного краю, незалежно від статусу мутації JAK2 V617F; наявність 2-ох прогностичних факторів (проміжний ризик-2) або трьох або більше прогностичних факторів (високий ризик) згідно зі шкалою IPSS (в якій прогностичними факторами є вік >65 років, рівень гемоглобіну <10 г/дл, кількість лейкоцитів >25×10⁹/л, ≥1% циркулюючих мієлобластів та наявність конституціональних симптомів); кількість бластів в периферичній крові менше 10%; кількість тромбоцитів 100×10⁹/л або більше; статус ECOG 3 або менше (за шкалою від 0 до 5, де 0 означає, що пацієнт повністю активний); відсутність попереднього лікування інгібітором JAK; не придатність для аlogenної трансплантації стовбурових клітин на момент реєстрації.

Пацієнти, які мали лейкемічну трансформацію або пройшли опромінення селезінки, були виключені з дослідження.

Початкова доза руксолітинібу становила 15 мг двічі на день, якщо кількість тромбоцитів 200×10⁹/л або менше, і 20 мг перорально двічі на день, якщо базова кількість тромбоцитів була більше ніж 200×10⁹/л. Визначений протоколом режим

¹³ Harrison C.N., Mesa R.A., Kiladjan J.J., Al-Ali H.K., Gisslinger H., Knoops L., Squier M., Sirulnik A., Mendelson E., Zhou X., Copley-Merriman C., Hunter D.S., Levy R.S., Cervantes F., Passamonti F., Barbui T., Barosi G., Vannucchi A.M. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(2):229-39. doi: 10.1111/bjh.12375. Epub 2013 May 14

¹⁴ Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovska V, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Harrison CN, Knoops L, Gisslinger H; COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2013 Dec 12;122(25):4047-53. doi: 10.1182/blood-2013-02-485888

¹⁵ Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjan J.J., Al-Ali H.K., Gisslinger H., Knoops L., Cervantes F., Jones M.M., Sun K., McQuitty M., Stalbovska V., Gopalakrishna P., Barbui T. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016 Aug;30(8):1701-7. doi: 10.1038/leu.2016.148. Epub 2016 May 23.

дозування вимагав зменшення дози з міркувань безпеки (у разі розвитку нейтропенії або тромбоцитопенії) та дозволяв підвищення дози для підвищення ефективності, хоча доза не могла перевищувати 25 мг двічі на день. У якості НДТ використовували комерційно доступну терапію, пероральну або парентеральну на розсуд дослідника, також НДТ включала варіант відсутності лікування. Пацієнти отримували руксолітиніб або НДТ поки не були досягнуті критерії прогресування захворювання. Пацієнти, які відповідали визначеним протоколом критеріям (перенесли спленектомію або мали збільшення об'єму селезінки на >25% від початкового значення протягом періоду дослідження) мали право на участь у фазі розширення. У фазі розширення усі пацієнти отримували руксолітиніб. Після первинного аналізу в січні 2011 року (*Harrison et al., 2012*) в протокол дослідження були внесені зміни (поправка 5), щоб дозволити всім пацієнтам увійти в фазу розширення, включаючи тих, хто не відповідав критеріям прогресування.

Первинною кінцевою точкою було зменшення об'єму селезінки на **35% або більше від вихідного рівня на 48-му тижні**. Об'єм селезінки оцінювали за допомогою магнітно-резонансної томографії або комп'ютерної томографії (у випадку пацієнтів, які не підходили для проведення магнітно-резонансної томографії) кожні 12 тижнів; зображення були інтерпретовані лікарем у центральному місці, який не знав про групові призначення. Об'єми селезінки та печінки оцінювали шляхом окреслення окружності органу та визначення об'єму за допомогою аналізу найменших квадратів. Довжину селезінки оцінювали за допомогою ручної пальпації під час кожного відвідування дослідження.

Вторинною кінцевою точкою було зменшення об'єму селезінки на **35% або більше від вихідного рівня на 24-му тижні**. Додаткові вторинні кінцеві точки включали: тривалість часу, протягом якого зберігалось зменшення об'єму селезінки щонайменше на 35%, час до зменшення в об'ємі селезінки на 35% або більше від вихідного рівня, виживаність без прогресування, виживаність без лейкемії, загальна виживаність та зміна в гістоморфологічних характеристиках кісткового мозку.

До дослідження було включено **219 пацієнтів**, які були стратифіковані відповідно до прогностичного балу та рандомізовані у співвідношенні 2:1 до групи руксолітинібу (**n=146**) та групи НДТ (**n=73**). Вихідні демографічні показники, клінічні характеристики були добре збалансовані між двома групами. Приблизно половина пацієнтів була старше 65 років. Більшість пацієнтів (>85%) мали початковий статус ECOG 0 або 1. Приблизно у половини пацієнтів був первинний мієлофіброз, близько у третини – мієлофіброз після справжньої поліцитемії, а у решти – мієлофіброз після есенціальної тромбоцитемії. Приблизно 40% пацієнтів у кожній групі дослідження були класифіковані як такі, що мають захворювання проміжного ризику-2, а 60% – високого ризику. Три чверті пацієнтів мали мутацію JAK2 V617F під час початкового скринінгу. Понад дві третини пацієнтів раніше отримували терапію гідроксикарбамідом.

Загалом дослідження тривало 5 років. У публікації *Harrison et al., 2012* представлено результати на дату зрізу даних 4 січня 2011 року з медіаною спостереження 12 місяців.

У 28% пацієнтів у групі руксолітинібу спостерігалось щонайменше 35% зменшення об'єму селезінки на 48-му тижні порівняно з 0% у групі, яка отримувала НДТ ($p < 0,001$); відповідні відсотки на 24-му тижні становили 32% і 0% ($p < 0,001$). Через 48 тижнів пацієнти в групі руксолітинібу мали зменшення довжини селезінки в середньому на 56% порівняно з групою НДТ, де довжина селезінки в середньому зросла на 4%. Медіана тривалості відповіді на лікування руксолітинібом не була досягнута, у 80% пацієнтів все ще зберігалась відповідь при медіані спостереження 12 місяців.

На дату зрізу даних при медіані спостереження 12 місяців 124 пацієнтів, які були рандомізовані до групи руксолітинібу, і 50 пацієнтів, які були рандомізовані до групи НДТ, були живі і продовжували спостерігатися для оцінки результатів за встановленими вторинними кінцевими точками виживаності після 48 тижнів. В аналізі час до події, проведеному на 48-му тижні, 44 пацієнти у групі руксолітинібу (30%) мали прогресування порівняно з 19 (26%) у групі НДТ (HR 0,81; 95% СІ від 0,47 до 1,39). В аналізі виживаності без лейкемії та загальної виживаності загалом було зареєстровано 10 подій (всі вони були летальними): 6 подій (4%) при застосуванні руксолітинібу порівняно з 4 подіями (5%) при застосуванні НДТ (HR для виживання без лейкемії при застосуванні руксолітинібу – 0,65; 95% СІ від 0,18 до 2,31; HR для загальної виживаності – 0,70; 95% СІ від 0,20 до 2,49).

В аналізі, проведеному для планового оновлення даних з безпеки, з приблизно 2 місяцями додаткового спостереження (медіана 61,1 тижня), загалом повідомлялося про 11 летальних випадків (8%) у групі руксолітинібу та 4 (5%) у групі, яка отримувала НДТ (HR 1,01; 95% СІ від 0,32 до 3,24). Медіана виживаності не була досягнута.

Аналіз оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (health-related quality of life, HRQoL) та симптомів, пов'язаних із захворюванням, протягом медіани спостереження 12 місяців у досьє представлено за результатами додаткового дослідницького post-hoc дослідження COMFORT-II (публікація *Harrison et al., 2013*).

Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальника якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC), що складається з 30 основних пунктів (QLQ-C30), та Функціональної оцінки терапії раку – лімфома (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma, FACT-Lym), яка включає загальну шкалу FACT (FACT-General, FACT-G) та субшкалу лімфоми (lymphoma subscale, LymS). Опитувальники EORTC QLQ-C30 та FACT-Lym збирались на початковому етапі та на 8, 16, 24 і 48 тижнях. Показники HRQoL не оцінювали у пацієнтів, які вийшли з дослідження або вступили у фазу розширення дослідження, а також не збирали дані після 48 тижня. Базові характеристики

рандомізованих пацієнтів щодо показників HRQoL були добре збалансовані між двома групами.

Показники загального стану здоров'я/QoL були значно вищими у групі руксолітинібу, ніж у групі НДТ на 8-му, 16-му та 48-му тижнях. Скоригована середня різниця між лікуванням становила 8,8 (95% CI, 3,9-13,7; $p=0,0005$). Щодо фізичного та рольового функціонування відмінності у лікуванні були значущими на користь руксолітинібу, починаючи з 8-го тижня ($p<0,05$) і залишалися значущими на 48-му тижні ($p<0,05$). Значна перевага руксолітинібу порівняно з НДТ також спостерігалася у соціальному функціонуванні на початку лікування (8-й і 16-й тижні). Не було виявлено суттєвої різниці у показниках емоційного функціонування або когнітивного функціонування. З усіх симптомів, оцінених за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30, шість були значно покращені у групі руксолітинібу порівняно з групою НДТ: втрата апетиту (скоригована середня різниця в лікуванні -16,3; 95% CI від -21,5 до -11,2), диспепсія (-11,6; 95% CI від -17,6 до -5,7), втома (-10,2; 95% CI від -15,8 до -4,5), безсоння (-9,5; 95% CI від -16,4 до -2,7), біль (-9,0; 95% CI від -14,9 до -3,1) і діарея (-8,4; 95% CI від -14,0 до -2,8). Відмінності в лікуванні щодо втоми та втрати апетиту були значущими ($p<0,05$) при всіх оцінках з 8-го по 48-й тиждень.

Послідовні результати спостерігалися за оцінкою сумарних показників FACT-Lym. Показники FACT-G, LymS, FACT-Lym trial outcome index (FACT-Lym TOI) та загалом показник FACT-Lym були значно кращими у групі руксолітинібу, починаючи з 8-го тижня і зберігалися надалі. Середня різниця в лікуванні на користь руксолітинібу становила 6,4 (95% CI 3,1-9,8, FACT-G), 5,7 (95% CI, 3,9-7,5, LymS), 10,1 (95% CI 6,7-13,6, FACT-Lym TOI) та 12,0 (95% CI 7,2-16,7, FACT-Lym).

Результати 3-річного періоду спостереження дослідження COMFORT-II представлено у досьє за даними публікації *Cervantes et al., 2013* (зріз даних станом на 4 грудня 2012 року). Загалом 73% пацієнтів (106 з 146) у групі руксолітинібу та 62% (45 з 73) у групі НДТ увійшли у фазу розширення для отримання руксолітинібу, і на момент проведення даного аналізу 45% (66 з 146) з тих, хто спочатку був рандомізований для отримання руксолітинібу, продовжували лікування. Середня тривалість спостереження становила 151 тиждень (руксолітиніб – 151 тиждень; НДТ – 122 тижні), а середня тривалість впливу лікування у групах становила 136 тижнів для руксолітинібу (рандомізована фаза та фаза розширення) і 45 тижнів для НДТ (лише рандомізоване лікування).

У 51% (75 з 146) пацієнтів у групі руксолітинібу спостерігалася зменшення об'єму селезінки щонайменше на 35%, 6 пацієнтів досягли відповіді за оцінкою об'єму селезінки після первинного аналізу на 48 тижні та були включені в даний аналіз. Один пацієнт у групі НДТ досягнув зменшення об'єму селезінки на 35% на 15-му тижні, але відповідь на 48-му тижні не збереглась.

В аналізі загальної виживаності за принципом ІТТ (intention-to-treat)

пацієнти, які з групи НДТ перейшли на прийом руксолітинібу, аналізувались як такі, що були рандомізовані до групи НДТ. На дату зрізу 4 грудня 2012 року смертність у групі руксолітинібу становила 19,9% (29 пацієнтів із 146), а в групі НДТ 30,1% (22 пацієнти з 73), медіана виживаності ще не була досягнута в жодній з груп. Пацієнти, рандомізовані до групи руксолітинібу, мали довшу загальну виживаність, ніж пацієнти, рандомізовані до групи НДТ; ризик смерті в групі руксолітинібу був нижчий на 52% порівняно з групою НДТ (HR 0,48; 95% CI 0,28-0,85; $p=0,009$).

Фінальні результати 5-річного спостереження дослідження COMFORT-II представлені у досьє за даними публікації *Harrison et al., 2016*.

Після первинного аналізу на 48-му тижні всі пацієнти, які залишилися в дослідженні, увійшли до фази розширення, включаючи 45 пацієнтів, які спочатку були рандомізовані до групи НДТ та в подальшому перейшли на прийом руксолітинібу (медіана часу до переходу за оцінкою Каплана–Майєра 75 тижнів). По завершенню дослідження 39 пацієнтів (26,7%) у групі руксолітинібу та 11 із 45 пацієнтів (24,4%), які перейшли з групи НДТ на прийом руксолітинібу, завершили 5 років лікування під час дослідження. Середня тривалість спостереження становила 4,3 року від моменту рандомізації до дати останнього контакту: руксолітиніб 4,7 роки (діапазон, 0,08-5,5); НДТ 2,9 роки (діапазон, 0,04-5,41).

Загалом 78 пацієнтів (53,4%) у групі руксолітинібу досягли зменшення об'єму селезінки на $\geq 35\%$ у будь-який час лікування та 97,1% пацієнтів (132/136) серед тих, хто мав оцінку об'єму селезінки після оцінки на початковому етапі дослідження, відчували клінічну користь з певним ступенем зменшення об'єму селезінки. Крім того, 75,6% пацієнтів (34/45), які перейшли на лікування руксолітинібом з групи НДТ мали зменшення об'єму селезінки з моменту останньої оцінки до переходу, а 42,2% (19/45) мали зменшення на $\geq 35\%$ у будь-який час після початку терапії руксолітинібом. У пацієнтів, рандомізованих для лікування руксолітинібом, зменшення селезінки на $\geq 35\%$ зберігалось при тривалій терапії (медіана тривалості 3,2 роки); імовірність збереження відповіді за оцінкою розміру селезінки становила 0,51 (95% CI, 0,38-0,62) через 3 роки і 0,48 (95% CI, 0,35-0,60) через 5 років для пацієнтів, початково рандомізованих до групи руксолітинібу.

Повідомлялося про 59 (40,4%) та 35 (47,9%) летальних випадків у групах руксолітинібу та НДТ відповідно. Медіана загальної виживаності не була досягнута в групі руксолітинібу і становила 4,1 роки в групі НДТ. В аналізі ІТТ пацієнти, рандомізовані в групу руксолітинібу, мали довшу загальну виживаність порівняно з пацієнтами, рандомізованими в групу НДТ. Зниження ризику смерті при лікуванні руксолітинібом становить 33% (HR 0,67 (95% CI, 0,44-1,02); $p=0,06$); ймовірність виживання за оцінкою Каплана–Майєра впродовж 5 років становила 56% при лікуванні руксолітинібом та 44% при застосуванні НДТ.

Оскільки дизайн дослідження з переходом (crossover design) обмежує

порівняння лікування за оцінкою загальної виживаності в аналізі ІТТ, було використано метод моделювання за допомогою аналізу часу структурної відмови зі збереженням рангу (rank-preserving structural failure time, RPSFT) для наближення повного впливу руксолітинібу на виживаність порівняно з НДТ. Після того, як у моделі RPSFT було враховано поправку на перехресний дизайн дослідження кількість смертей у групі НДТ становила 32, а медіана виживаності – 2,7 року, а скоригований HR за оцінкою загальної виживаності склав 0,44 (95% CI, 0,18-1,04) на користь руксолітинібу проти НДТ.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження COMFORT-II за 5-бальною шкалою Jadad та визначено помірну якість дослідження (3 бали з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

Таким чином, відповідно до проведеного аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником зроблено наступні висновки. Первинний аналіз дослідження COMFORT-II показав, що лікування руксолітинібом призвело до швидкого та тривалого ефекту щодо зменшення об'єму селезінки, полегшення симптомів і покращення показників якості життя. П'ятирічні результати показують, що початкові поліпшення щодо зниження спленомегалії підтримуються безперервною тривалою терапією. Пацієнти, рандомізовані до групи НДТ, після переходу на руксолітиніб також досягли значного зменшення розмірів селезінки, подібного до того, що спостерігалось в групі руксолітинібу. Пацієнти, що отримували руксолітиніб, мали очевидну перевагу у виживаності порівняно з пацієнтами, рандомізованими до групи НДТ (медіана не досягнута проти медіани 4,1 року з НДТ), незважаючи на те, що більшість пацієнтів з НДТ переходили на отримання руксолітинібу під час дослідження. Це спостереження свідчить про вірогідну клінічну перевагу та перевагу у виживаності при ранньому призначенні лікування. На додаток до цього у деяких пацієнтів спостерігалось зниження алельного навантаження JAK2 V617F, і у значної частки пацієнтів фіброз кісткового мозку залишався на початковому рівні або ж характеризувався покращенням показників (48%) при тривалому застосуванні руксолітинібу.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу руксолітиніб, що представлена в досьє.

У досьє представлено результати порівняльного профілю безпеки руксолітинібу та гідроксикарбаміду (НДТ) за даними фінального зрізу дослідження COMFORT-II (публікація *Harrison et al., 2016*).

При тривалому спостереженні не спостерігалось достовірного збільшення частоти виникнення побічних реакцій (далі – ПР) порівняно з попередніми звітами (*Harrison et al., 2012, Cervantes et al., 2013*), не було виявлено нових або неочікуваних ПР. Найпоширенішими негематологічними ПР у пацієнтів, які отримували руксолітиніб у будь-який час (під час рандомізованого лікування, у фазі розширення або після переходу з НДТ) були діарея (35,6%) та периферичні набряки (33,0%). Інфекції, що становили особливий інтерес для пацієнтів, які

отримували лікування руксолітинібом, включали інфекцію сечовивідних шляхів (24,6%), пневмонію (13,1%), оперізувальний герпес (11,5%), сепсис і септичний шок (7,9%) та туберкульоз (1,0%). Частота тромбоемболічних явищ під час дослідження була незначущою і подібною між групами препаратів, що застосовували руксолітиніб та НДТ (тромбоз ворітної вени – 1,0 проти 1,4%; тромбоз аорти – 0 проти 1,4%; тромбоз вен/глибокі тромбози – 1,0 проти 1,4%).

У всіх пацієнтів, які отримували руксолітиніб (у тому числі пацієнти після переходу з групи НДТ), спостерігалися нові випадки або погіршення до ступеня 3/4 зниження гемоглобіну та лімфоцитів (зниження гемоглобіну – 46,1% (88/191); зниження лімфоцитів – 31,4% (60/191)); погіршення інших гематологічних показників до ступеня 3/4 тяжкості спостерігалось у < 20% пацієнтів, які отримували руксолітиніб (тромбоцитопенія - 18,8%; нейтропенія – 8,9%; лейкопенія – 6,3%).

Найпоширеніші ПР 3/4 ступеня включали анемію (22,5%), тромбоцитопенію (15,2%), пневмонію (5,8%), погіршення загального фізичного стану (4,2%) та задишку (4,2%). Приблизно у половини зареєстрованих пацієнтів (55,0% загалом, 58,2% пацієнтів, які отримували руксолітиніб у дослідженні та фазі пролонгації, та 44% пацієнтів, які перейшли з НДТ на руксолітиніб) спостерігалася серйозні ПР. Серйозні ПР включали анемію (6,3%), пневмонію (6,3%), біль у животі (3,7%), тромбоцитопенію (3,1%) та серцеву недостатність (3,1%). Серйозні ПР, пов'язані з кровотечею, були нечастими і спостерігалися у 2% пацієнтів, які отримували руксолітиніб у будь-який час. У восьми пацієнтів (5,5%), що отримували руксолітиніб та п'яти пацієнтів (6,8%), що отримували НДТ розвинувся лейкоз. Загалом, у 25 пацієнтів (17,1%), що отримували руксолітиніб та 2 пацієнтів (2,7%) у групі НДТ було встановлено вперше діагностований немеланомний рак (базальноклітинний рак).

ПР, що призводили до припинення прийому препарату, були зареєстровані приблизно у 25% пацієнтів (24,7 % пацієнтів, які отримували терапію руксолітинібом плюс фаза розширення та 26,7 % пацієнтів, які перейшли з НДТ на руксолітиніб). Вони включали тромбоцитопенію (n=7 (3,7%)) та анемію, спленомегалію, пневмонію і рак передміхурової залози (n=2 для кожної (1,0% для кожної)), що виникли у > 1 пацієнта; всі інші ПР, що призвели до відміни препарату, виникли у 1 пацієнта кожна. Серйозні ПР, що виникли після припинення лікування у > 1 пацієнта, які отримували руксолітиніб у будь-який період дослідження включали гостру ниркову недостатність (n=3), серцеву недостатність (n=3), крововилив у мозок (n=2), пневмонію (n=2), надшлуночкову тахікардію (n=2) та тромбоцитопенію (n=2). У двох пацієнтів з крововиливом у мозок кількість тромбоцитів становила 116 і 43×10⁹/л на момент подій, і жодна з них не пов'язана з лікуванням.

Заявником зазначено, що оскільки у публікації *Harrison et al., 2016* не представлено окремо серйозні ПР для руксолітинібу у табличному вигляді та вказані ПР ≥3 ступеня лише з частотою виникнення 5% і більше, було вирішено використовувати для аналізу кількість та частоту серйозних ПР з реєстру

клінічних випробувань ClinicalTrials.gov за NCT00934544 (дослідження COMFORT-II).

Заявником були використані дані щодо ПР виключно для тих пацієнтів, які були рандомізовані в групу руксолітинібу та продовжили отримувати руксолітиніб у фазі розширення та для пацієнтів, які були рандомізовані до групи НДТ. Згідно з публікацією *Harrison et al., 2016* середня тривалість впливу руксолітинібу становила 2,6 років (0,02–5,3), а НДТ – 0,87 років (45 тижнів), оскільки лікування НДТ завершувалось переходом на руксолітиніб, що було дозволено протоколом.

Серйозні ПР, які виникали з частотою $\geq 1\%$ при застосуванні руксолітинібу та гідроксикарбаміду (НДТ) у пацієнтів з первинним мієлофіброзом, мієлофіброзом після поліцитемії або мієлофіброзом після есенціальної тромбоцитемії та селезінкою, що пальпується на 5 см або більше нижче реберного краю наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Серйозні ПР з частотою виникнення $\geq 1\%$ за даними дослідження COMFORT-II (NCT00934544)

Побічні реакції	Руксолітиніб (N=146)		Гідроксикарбамід (N=73)	
	n	%	n	%
Порушення з боку крові та лімфатичної системи				
Анемія	10	6,85	4	5,48
Коагулопатія	0	0	1	1,73
Панцитопенія	2	1,37	0	0
Спленомегалія	2	1,37	1	1,37
Тромбоцитопенія	2	1,37	1	1,37
Серцеві розлади				
Гострий коронарний синдром	2	1,37	0	0
Миготлива аритмія	4	2,74	1	1,37
Тріпотіння передсердь	0	0	1	1,37
Серцева недостатність	5	3,42	1	1,37
Інфаркт міокарда	2	1,37	0	0
Надшлуночкова тахікардія	3	2,05	1	1,37
Захворювання вуха та внутрішнього вуха				
Запаморочення (вертіго)	0	0	1	1,37
Шлунково-кишкові розлади				
Біль у животі	6	4,11	2	2,74
Асцит	1	0,68	2	2,74
Закреп	0	0	1	1,37
Діарея	2	1,37	0	0
Геморагічний гастрит	2	1,37	0	0
Шлунково-кишкова кровотеча	1	0,68	1	1,37
Паралітичний ілеус	0	0	1	1,37
Пахова грижа	0	0	1	1,37
Перитонеальна кровотеча	0	0	2	2,74
Субілуес	0	0	1	1,37
Шлунково-кишкова кровотеча верхніх відділів	1	1,37	0	0
Варикозне розширення вен стравоходу	4	2,74	0	0

Загальні розлади				
Астенія	1	0,68	1	1,37
Біль у грудях	2	1,37	0	0
Погіршення загального фізичного здоров'я	4	2,74	1	1,37
Пірексія	5	3,42	1	1,37
Захворювання печінки				
Холецистит	2	1,37	0	0
Печінкова недостатність	2	1,37	0	0
Гепатомегалія	0	0	1	1,37
Тромбоз ворітної вени	2	1,37	1	1,37
Інфекції та інвазії				
Бронхіт	4	2,74	1	1,37
Бронхопневмонія	0	0	1	1,37
Інфекція спричинена <i>Campylobacter</i>	0	0	1	1,37
Гастроентерит	3	2,05	0	0
Гастроентерит клостридіальний	0	0	1	1,37
Інфекція	3	2,05	0	0
Легенева інфекція	2	1,37	0	0
Перитоніт	2	1,37	0	0
Пневмонія	11	7,53	4	5,48
Інфекції дихальних шляхів	3	2,05	0	0
Сепсис	2	1,37	0	0
Септичний шок	2	1,37	0	0
Інфекція шкіри	2	1,37	0	0
Туберкульоз	2	1,37	0	0
Інфекція сечовивідних шляхів	2	1,37	0	0
Бактеріальна інфекція сечовивідних шляхів	2	1,37	0	0
Уросепсис	3	2,05	0	0
Травми, отруєння та процедурні ускладнення				
Перелом стегна	2	1,37	0	0
Травма	2	1,37	0	0
Перелом поперекового хребця	2	1,37	0	0
Післяпроцедурна кровотеча	2	1,37	0	0
Порушення метаболізму та харчування				
Гіперурикемія	3	2,05	0	0
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти і поліпи)				
Базальноклітинна карцинома	4	2,74	0	0
Злоякісне новоутворення легень	1	0,68	1	1,37
Мієлофіброз	0	0	1	1,37
Рак передміхурової залози	4	2,74	0	0
Плоскоклітинний рак шкіри	5	3,42	1	1,37
Захворювання нервової системи				
Крововилив у мозок	2	1,37	0	0
Цереброваскулярний інсульт	4	2,74	0	0
Епілепсія	0	0	1	1,37
Психічні розлади				
Делірій (стан розгубленості)	3	2,05	0	0
Розлади нирок та сечовиділення				
Преренальна недостатність	0	0	1	1,37
Ниркова недостатність	2	1,37	0	0
Гостра ниркова недостатність	4	2,74	1	1,37

Хронічна ниркова недостатність	0	0	1	1,37
Порушення функції нирок	0	0	1	1,37
Інфаркт нирки	0	0	1	1,37
Розлади дихання, грудної клітки та середостіння				
Задишка	4	2,74	3	4,11
Порушення роботи легень	2	1,37	0	0
Плевральний випіт	1	0,68	1	1,37
Плеврит	2	1,37	0	0
Тромбоемболія легеневої артерії	4	2,74	0	0
Набряк легенів	0	0	1	1,37
Дихальний дистрес	0	0	1	1,37
Дихальна недостатність	1	0,68	2	2,74
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини				
Актинічний кератоз	0	0	2	2,74
Судинні розлади				
Аневризма аорти	0	0	1	1,37
Тромбоз аорти	0	0	1	1,37

Заявником проведено узагальнення аналізу профілю безпеки руксолітинібу порівняно із гідроксикарбамідом (НДТ) та розраховано відносний ризик (relative risk, RR) і відмінності ризиків (risk difference, RD) за допомогою онлайн калькулятора¹⁶. В таблиці 5 наведено результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії руксолітинібом та терапії гідроксикарбамідом (НДТ).

Таблиця 5. Результати узагальнення аналізу безпеки терапії руксолітинібом та терапії гідроксикарбамідом (НДТ)

Показник	Руксолітиніб (N=146) n (%)	Гідроксикарбамід (N=73) n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Загальна кількість ПР*	230 (157,53)	86 (117,81)	1,337 ⁿ	0,397 ⁿ
Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)**	85 (58,22)	22 (30,14)	1,932 від 1,327 до 1,753	0,281 від 0,149 до 0,413
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР***	17 (11,6)	4 (5,5)	2,125 від 0,742 до 6,087	0,062 від -0,012 до 0,135
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	36 (24,7)	-	-	-
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	-	-	-	-

*Інформація отримана шляхом об'єднання кількості серйозних і несерйозних побічних реакцій з clinicaltrials.gov NCT00934544; технічно розрахунки є коректними, однак зауважуємо, що в даному випадку було враховано загальну кількість ПР, а не кількість пацієнтів, в яких виникли ПР, тому розрахунки відносного ризику (relative risk) та відмінності

¹⁶ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

ризиків (risk difference) не є репрезентативними.

ⁿ Значення 95 % CI не розраховані.

** Інформація з clinicaltrials.gov NCT00934544.

*** Інформація з Таблиці 2 в додаткових матеріалах до публікації *Harrison et al.*, 2016.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу порівняно з гідроксикарбамідом та зазначає наступне.

Відповідно до схеми PICO, що була використана заявником при формуванні стратегії пошуку, цільовою популяцією були дорослі пацієнти зі спленомегалією і мієлофіброзом. Заявником зазначено, що було побудовано чутливу пошукову стратегію, що відповідає загальноприйнятим підходам систематизованого збору інформації. В результаті пошуку було відібрано рандомізоване багатоцентрове відкрите дослідження 3 фази COMFORT-II, що включало дорослих пацієнтів з первинним мієлофіброзом, мієлофіброзом після справжньої поліцитемії або мієлофіброзом після есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS та з пальпованою селезінкою на 5 см або більше нижче реберного краю. Характеристики пацієнтів включених до дослідження COMFORT-II відповідають визначеній заявником цільовій популяції, а саме пацієнти з мієлофіброзом, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліцитемії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus при наявності спленомегалії.

Варто зазначити, що найбільш поширеними варіантами лікування в групі НДТ були гідроксикарбамід (47%) та глюкокортикоїди (16%).

Також пацієнти отримували антианемічні препарати (епоетин альфа 6,8%), імуномодуючі агенти (талідомід 4,1%, леналідомід 2,7%), аналоги пурину (5,5%), даназол (4,1%), інтерферони (4,1%), мелфалан (2,7%) та цитарабін (2,7%). Пацієнти могли отримувати більше ніж один вид лікування, як НДТ. Загалом 33% пацієнтів не отримували жодної терапії у групі НДТ. Оскільки визначеним у досьє компаратором є гідроксикарбамід, а заявником було зроблено припущення про те, що дані з дослідження COMFORT II для групи НДТ такі ж, як і для гідроксикарбаміду загалом, уповноваженим органом було проведено пошук даних для підтвердження чи спростування коректності даного припущення.

Уповноваженим органом було знайдено та проаналізовано публікацію *Mesa et al.*, 2014¹⁷, в якій представлено *post hoc* аналіз ефективності та безпеки плацебо (COMFORT-I) порівняно з НДТ (COMFORT-II). Дослідження COMFORT-I було рандомізованим (1:1), подвійним сліпим, багатоцентровим дослідженням, в якому порівнювали безпеку та ефективність руксолітинібу 15 або 20 мг двічі на добу (n=155) з плацебо (n=154) у пацієнтів з первинним мієлофіброзом, мієлофіброзом після есенціальної поліцитемії або мієлофіброзом після есенціальної тромбоцитемії. Пацієнти включені до обох досліджень

¹⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23911705/>

(COMFORT-I та COMFORT-II) мали проміжний-2 або високий ризик. Перехід на лікування руксолітинібом (crossover) був дозволений у кожному дослідженні відповідно до визначених протоколом критеріїв. Даний post hoc аналіз проводився, коли всі включені пацієнти завершили 24-й тиждень дослідження COMFORT-I (дата зрізу – 2 листопада 2010 року) або 48-й тиждень дослідження COMFORT-II (дата зрізу – 4 січня 2011 року) або були виключені з дослідження. За результатами даного post hoc аналізу пацієнти, які отримували НДТ та пацієнти, які отримували плацебо, мали подібний рівень збільшення розміру селезінки та не мали клінічно значущого покращення якості життя або симптомів. Автори вказують на те, що представлені дані є обмеженими, оскільки вони отримані з двох різних досліджень, хоча незважаючи на деякі відмінності в популяціях пацієнтів та критеріях відбору і включення в дослідження COMFORT-I і COMFORT-II, загальна схожість кінцевих точок досліджень, періоду накопичення даних та результатів щодо досягнення відповіді на лікування при застосуванні руксолітинібу в кожному з цих досліджень дозволяє проводити певні змістовні порівняння. За висновками авторів отримані результати демонструють, що традиційні терапевтичні альтернативи для пацієнтів з мієлофіброзом не полегшують тягар симптомів захворювання значущим чином, що підкреслює потребу в більш ефективних методах лікування.

Враховуючи вищезазначене, відсутність інших прямих порівняльних рандомізованих досліджень заявленого лікарського засобу та визначеного компаратору припущення заявника про те, що дані з дослідження COMFORT II для групи НДТ такі ж, як і для гідроксикарбаміду загалом, може бути застосовано у даному випадку, однак уповноважений орган зауважує, що дане припущення впливає на невизначеність щодо результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу саме з гідроксикарбамідом.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження COMFORT II за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій¹⁸.

У дослідженні COMFORT II, результати якого представлено у публікаціях Harrison et al., 2012, Cervantes et al., 2013 та Harrison et al., 2016, вивчається чітко визначене клінічне питання. Дослідження є відкритим, розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим, застосовано стратифікацію за прогностичним балом. Групи лікування і контролю є схожими на початку дослідження, єдиною різницею між групами було досліджуване лікування. Режим дозування досліджуваного ЛЗ (15 або 20 мг двічі на день) залежав від рівня тромбоцитів, спосіб введення та частота детально визначені. Протоколом передбачалось зменшення дози з міркувань безпеки (у разі розвитку нейтропенії або тромбоцитопенії) та підвищення дози для підвищення ефективності (не більше 25 мг двічі на день). Що стосується групи контролю, пацієнти отримували комерційно доступну терапію на розсуд дослідника. НДТ

¹⁸ https://moz.gov.ua/uploads/10/50328-dn_1741_06102023_dod.pdf

включала також варіант відсутності лікування (33% пацієнтів не отримували жодної терапії у групі НДТ). Крім того, пацієнти могли отримувати більше ніж один вид лікування, як НДТ. Найбільш поширеним варіантом лікування в групі НДТ було застосування гідроксисечовини (47%). Режим дозування, спосіб введення та частота усіх застосованих лікарських засобів детально не описана. Протоколом дослідження було передбачено перехід пацієнтів із НДТ до застосування руксолітинібу. В протоколі вказано, що будь-яке супутнє лікування має бути задокументоване, однак у публікаціях інформація відсутня. Результати вимірюються у стандартний, валідний, надійний спосіб та представлені за всіма визначеними кінцевими точками. Аналіз клінічної ефективності проводився за принципом ІТТ (intention-to-treat) з використанням даних усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію. Не всі результати клінічної ефективності представлено з довірчими інтервалами (95% CI) та P-value. У підсумковому аналізі загальної виживаності (5 років спостереження; публікація Harrison et al., 2016) було використано метод моделювання за допомогою аналізу часу структурної відмови зі збереженням рангу (rank-preserving structural failure time, RPSFT) для компенсації впливу перехресного дизайну, що є прийнятним. Оцінка профілю безпеки включала всіх пацієнтів у групі руксолітинібу, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу та всіх пацієнтів у групі НДТ; статистична оцінка профілю безпеки відсутня, результати наведено описово і деталізовано. За результатами оцінки встановлено, що дослідження має прийнятну методологічну якість.

Таким чином, за результатами дослідження COMFORT II встановлено, що зменшення об'єму селезінки $\geq 35\%$ на 48-му тижні було досягнуто у більшій частці пацієнтів зі статистично значущою різницею в групі руксолітинібу порівняно з НДТ (28% vs 0%, $p < 0,001$); зменшення селезінки на $\geq 35\%$ зберігалося при тривалій терапії (медіана тривалості 3,2 роки) у пацієнтів, початково рандомізованих до групи руксолітинібу, імовірність збереження відповіді за оцінкою розміру селезінки становила 0,51 (95% CI, 0,38-0,62) через 3 роки і 0,48 (95% CI, 0,35-0,60) через 5 років. Загалом за результатами фінального 5-річного аналізу 78 пацієнтів (53,4%) у групі руксолітинібу досягли зменшення об'єму селезінки на $\geq 35\%$ у будь-який час лікування. За результатами аналізу на 48-ому тижні 44 пацієнти (30%) у групі руксолітинібу мали прогресування захворювання порівняно з 19 (26%) у групі НДТ (HR 0,81; 95% CI від 0,47 до 1,39). Медіана виживаності не була досягнута в жодній з груп як за результатами через 12 місяців так і через 3 роки. За результати 3-річного аналізу пацієнти, рандомізовані до групи руксолітинібу, мали довшу загальну виживаність порівняно з пацієнтами у групі НДТ; ризик смерті в групі руксолітинібу порівняно з групою НДТ був нижчий на 52% зі статистично значущою різницею (HR 0,48; 95% CI 0,28-0,85; $p = 0,009$). За результатами фінального 5-річного аналізу медіана загальної виживаності не була досягнута в групі руксолітинібу і становила 4,1 роки в групі НДТ. Пацієнти, рандомізовані в групу руксолітинібу, мали довшу загальну виживаність порівняно з пацієнтами, рандомізованими в

групу НДТ; ризик смерті при лікуванні руксолітинібом є нижчим на 33% без статистично значущої різниці (HR 0,67 (95% CI, 0,44-1,02); $p=0,06$). Після врахування поправки на перехресний дизайн у моделі RPSFT кількість смертей у групі НДТ становила 32, а медіана виживаності – 2,7 року, скоригований HR за оцінкою загальної виживаності склав 0,44 (95% CI, 0,18-1,04) на користь руксолітинібу без статистично значущої різниці.

За оцінкою якості життя, представленої у *post hoc* аналізі дослідження COMFORT II (Harrison et al., 2013) протягом періоду спостереження 48 тижнів застосування руксолітинібу порівняно із НДТ значно покращувало якість життя та полегшувало симптоми, пов'язані із захворюванням.

За результатами аналізу безпеки за даними фінального зрізу дослідження COMFORT II найпоширенішими ПР 3/4 ступеня при застосуванні руксолітинібу були анемія (22,5%), тромбоцитопенія (15,2%), пневмонія (5,8%), погіршення загального фізичного стану (4,2%) та задихка (4,2%); серйозні ПР включали анемію (6,3%), пневмонію (6,3%), біль у животі (3,7%), тромбоцитопенію (3,1%) та серцеву недостатність (3,1%). ПР, що призводили до припинення прийому препарату, були зареєстровані приблизно у 25% пацієнтів, що отримували руксолітиніб в будь-який період дослідження; найбільш поширеними з них (виникли у > 1 пацієнта) були тромбоцитопенія (3,7%), анемія (1,0%), спленомегаалія (1,0%), пневмонія (1,0%) та рак передміхурової залози (1,0%). У 8 пацієнтів (5,5%), що отримували руксолітиніб та 5 пацієнтів (6,8%), що отримували НДТ розвинувся лейкоз. У 25 пацієнтів (17,1%), що отримували руксолітиніб та у 2 пацієнтів (2,7%) в групі НДТ було встановлено вперше діагностований немеланомний рак (базальноклітинний рак).

Варто зазначити, що найпоширенішим лікуванням у групі НДТ було застосування гідроксикарбаміду (46,6%). Уповноважений орган зауважує, що припущення заявника про те, що дані з дослідження COMFORT II для групи НДТ такі ж, як і для гідроксикарбаміду загалом, може бути застосовано у даному випадку, про що зазначено вище, однак дане припущення впливає на невизначеність щодо результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу саме з гідроксикарбамідом. Крім того, у зв'язку з перехресним дизайном дослідження та моделюванням фінальних результатів загальної виживаності з поправкою на перехід пацієнтів з групи НДТ на застосування руксолітинібу результати клінічної ефективності руксолітинібу порівняно з НДТ є невизначеними.

Руксолітиніб не включено до 23 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** для дорослих, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)¹⁹.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України руксолітиніб не включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418²⁰).

¹⁹ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

²⁰ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²¹ наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз», затверджений наказом МОЗ України від 29.07.2016 р. № 797. Відповідно до даного протоколу руксолітиніб рекомендовано при симптоматичній спленомегалії у хворих, які належать до групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus, проте не є кандидатами для проведення алоТСК або її очікують. Руксолітиніб також рекомендовано пацієнтам з конституційними симптомами, які належать до групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus.

У досьє представлені наступні міжнародні клінічні рекомендації, настанови щодо ведення пацієнтів із мієлофіброзом.

1. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Мієлопроліферативні новоутворення (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version. 2, 2023 – Myeloproliferative neoplasms). Під час верифікаційного аналізу уповноваженим органом знайдена оновлена версія Version 1.2024²², дані з якої представлені нижче.

Руксолітиніб може застосовуватися у пацієнтів як з низьким, так і з високим ризиком.

Лікування мієлофіброзу низького ризику включає:

1) В разі відсутності симптомів: спостереження або клінічне дослідження

2) За наявності симптомів:

- клінічне дослідження або
- **руксолітиніб** або
- пегінтерферон альфа-2а або
- гідроксисечовина або
- пакрітиніб (якщо к-ть тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$) або
- момелотиніб (категорія 2В).

Лікування мієлофіброзу високого ризику

Якщо пацієнти є кандидатами до проведення алоТСК (алогенна трансплантація стовбурових клітин) - проводять трансплантацію.

Пацієнт не кандидат на трансплантацію:

1) Якщо к-ть тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$:

- клінічне дослідження або
- бажаний режим - пакрітиніб (категорія 1) або
- інший рекомендований режим - момелотиніб (категорія 2В).

2) Якщо к-ть тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (наявність симптоматичної спленомегалії та/або конституційних симптомів):

- клінічне дослідження або

²¹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf

- **руксолітиніб** (категорія 1) або
- **федратиніб** (категорія 1) або
- **момелотиніб** або
- **пакрітиніб** (категорія 2В).

2. Оновлені рекомендації щодо застосування руксолітинібу для лікування мієлофіброзу, Бельгія, 2022 (Updated recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis)²³.

У Бельгії руксолітиніб показаний і відшкодовується пацієнтам з мієлофіброзом, які не підлягають трансплантації, та мають проміжний-2 та високий ризик, а також у разі встановлення проміжного-1 ризику зі спленоменгалією. Рекомендовано також забезпечити доступ до лікування препаратом руксолітиніб у передтрансплантаційний період для пацієнтів із мієлофіброзом зі спленоменгалією або тяжкими симптомами.

3. Пан-Лондонські гематоонкологічні клінічні рекомендації щодо гострих лейкемій та мієлоїдних новоутворень, Частина 4: Мієлопроліферативні новоутворення, 2020 (Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines January 2020 Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 4: Myeloproliferative Neoplasms)²⁴.

Інгібітор JAK2 руксолітиніб наразі доступний для застосування першої або другої лінії у пацієнтів із симптоматичним мієлофіброзом/пацієнтів із спленоменгалією для пацієнтів із проміжним-2 ризиком і вище за IPSS або DIPSS.

Дані досліджень COMFORT-I і COMFORT-II показують, що руксолітиніб ефективний у зменшенні розміру селезінки та пов'язаних із цим симптомів, покращує загальну якість життя, а також загальну виживаність. З основного щодо руксолітинібу:

- високоефективний препарат для багатьох пацієнтів та клінічно вивчений;
- анемія та тромбоцитопенія можуть обмежувати ефективне дозування;
- інфекції: 5% оперізувальний лишай, атипові інфекції;
- недавній зв'язок із дещо вищим ризиком розвитку неходжкінської лімфоми – потребує більшої ясності;
- відсутність доказів модифікації захворювання мієлофіброзу з низьким ризиком на даний момент;
- визначення щодо невдачі лікування руксолітинібом різняться залежно від клінічного дослідження і не є точно визначеним у клінічній практиці.

4. Перегляд настанов з лікування мієлопроліферативних новоутворень 2020 року, Корея (The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms)²⁵.

Алгоритм лікування первинного мієлофіброзу в Кореї залежно від встановленого ризику за шкалами IPSS та DIPSS.

Низький та проміжний-1 ризик:

²³ Updated recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis T. Devos, D. Selleslag, N.Granacher et al. HEMATOLOGY 2022, VOL. 27, NO. 1, 23–31 <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.2009645>

²⁴ <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-MPN-Guidelines-Jan-2020.pdf>

²⁵ The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms S-Y. Kim, S. Hwa Bae, Soo-M. Bang et al. Korean J Intern Med 2021;36:45-62; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33147902/>

- у разі відсутності симптомів спостереження або гідроксикарбамід з метою циторедукції;

- за наявності симптомів гідроксикарбамід або руксолітиніб.

Проміжний-2 та високий ризик:

- у разі придатності пацієнта до трансплантації рекомендовано проведення трансплантації (руксолітиніб перед трансплантацією може бути розглянуто для полегшення симптомів і спленомегалії);

- у разі непридатності пацієнта до трансплантації застосовують руксолітиніб.

5. Використання інгібіторів JAK в лікуванні мієлофіброзу: перегляд Рекомендацій з виявлення та лікування мієлофіброзу Британського комітету стандартів у гематології 2012 р. (Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012)²⁶, 2014 р.

Відповідно до попередніх рекомендацій (Reilly et al., 2012²⁷) терапію інгібіторами JAK розглядали для пацієнтів, у яких терапія гідроксикарбамідом була невдалою і які не придатні для трансплантації кісткового мозку, або для пацієнтів із тяжкими конституційними симптомами. З огляду на нові докази, руксолітиніб рекомендовано як терапію першої лінії для симптоматичної спленомегалії та/або конституційних симптомів, пов'язаних з мієлофіброзом, незалежно від статусу мутації JAK2 V617F (ступінь доказовості 1A), коли необхідність лікування перевищує ризик побічних ефектів.

Руксолітиніб рекомендовано за таких показань:

- Симптоматична спленомегалія (рівень доказовості 1A).
- Симптоми, пов'язані з мієлофіброзом, які впливають на якість життя (рівень доказовості 1B)
- Руксолітиніб зменшує гепатомегалію та портальну гіпертензію через мієлофіброз (Verstovsek et al, 2010), і його можна розглядати за цими показаннями (рівень доказовості 2B).

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

Рекомендації з клінічної практики Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження: Ph-негативні хронічні мієлопроліферативні новоутворення, 2015 (Clinical practice guidelines Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015)²⁸.

Оскільки не існує іншої лікувальної терапії, окрім аlogenної трансплантації при первинному та вторинному мієлофіброзі, лікування є, по суті, паліативним

²⁶ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.12985>

²⁷ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2012.09179.x>

²⁸ <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/philadelphia-chromosome-negative-chronic-myeloproliferative-neoplasms>

і, як правило, визначається переважаними симптомами, анемією та спленоомегалією.

У разі встановлення низького та проміжного-1 ризику за шкалами DIPSS і DIPSS-plus у разі відсутності симптомів рекомендоване спостереження за пацієнтом, за наявності симптомів – стандартне лікування (гідроксикарбамід при симптоматичній спленоомегалії в країнах, де руксолітиніб не схвалений для пацієнтів із низьким ризиком; Якщо проблемою є анемія застосування еритропоєтину, кортикостероїдів, даназолу, імуномодуляторів або спленектомія) або руксолітиніб (для пацієнтів із симптоматичною спленоомегалією та/або конституціональними симптомами)

У разі встановлення проміжного-2 та високого ризику, якщо пацієнт придатний до проведення аlogenної трансплантації рекомендовано проведення трансплантації. Якщо пацієнт не придатний для проведення аlogenної трансплантації рекомендовано застосування руксолітинібу (для пацієнтів із симптоматичною спленоомегалією та/або конституціональними симптомами), відповідних лікарських засобів у разі анемії або участь у клінічному дослідженні.

Мієлофіброз: Рекомендації з клінічної практики, Канада 2021 (Myelofibrosis: Clinical Practice Guideline LYHE-011 – Version 2, Canada)²⁹.

Єдиним варіантом лікування для пацієнтів з мієлофіброзом є аlogenна трансплантація стовбурових клітин (алоТСК).

Однак через пов'язані ускладнення і смертність алоТСК зазвичай обмежується пацієнтами з високим ризиком. Сучасні звичайні методи лікування використовуються для контролю симптомів і спрямовані на лікування двох найбільш яскравих симптомів мієлофіброзу: спленоомегалії та анемії.

Лікування. Рекомендації:

1. Терапія еритропоєтином пропонується пацієнтам з низьким/середнім ризиком з рівнем еритропоєтину <125и/л. Початкові дози Eprex 20 000 U-40 000 SC щотижня або Дарбопоєтин 150 мкг/тиждень можна випробувати, і дози подвоюють, якщо немає відповіді протягом 4 тижнів. Лікування слід припинити через 12-16 тижнів (при максимальній дозі), якщо не досягнуто відповіді.

2. Андрогенна терапія, така як Даназол, може бути розглянута у пацієнтів, які не відповідають вимогам або не реагують на препарати Епо. Рекомендована початкова доза 600 мг на добу та мінімальний період лікування 6 місяців. Пацієнтам, які реагують на лікування, слід продовжувати терапію та титрувати дозу до відповідної для підтримки відповіді (зазвичай 200 мг на добу). Пацієнти-чоловіки потребують скринінгу на рак передміхурової залози та нагляду, а токсичність для печінки слід ретельно контролювати у всіх пацієнтів.

3. ІМiDs у комбінації з низькими дозами стероїдів пропонується як альтернатива лікування ізольованої анемії та/або тромбоцитопенії при мієлофіброзі з низьким/інтелектуальним ризиком. Можна використовувати або

²⁹ <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe011-mf.pdf>

талідомід (100-200 мг/добу), або леналідомід (5-10 мг на добу) з низькою дозою преднізолону: 0,5 мг/кг на добу протягом 3 місяців зі зниженою дозою.

4. Андрогени, IMiDS з або без стероїдів також застосовуються як варіанти лікування тромбоцитопенії.

5. Пацієнтам з інтенційним або високого ризику MF з анемією слід розглянути терапію руксолітинібом, а препарати еритропоєтину можна використовувати в комбінації в умовах тяжкої анемії з переливаннями або без них.

Спленоомегалія та конституціональні симптоми. Рекомендації:

1. Інгібітори JAK слід використовувати як лікування першої лінії для симптоматичної спленоомегалії або для пацієнтів із конституційними симптомами із захворюванням середнього або високого ризику. І руксолітиніб, і федратиніб схвалені як варіанти лікування першої лінії.

2. Альтернативний інгібітор JAK або гідроксисечовина може бути другою лінією у пацієнтів з непереносимістю або резистентністю до руксолітинібу. Бажано, щоб федратиніб розглядався як варіант лікування другої лінії після неефективності руксолітинібу.

3. Гідроксисечовину можна вважати першою лінією для MF низького ризику/int-1 ризику, якщо пацієнти безсимптомні з тромбоцитозом та/або лейкоцитозом, що потребує циторедукації.

4. Опромінення селезінки є паліативним методом лікування рефрактерної до ліків спленоомегалії у пацієнтів з адекватною кількістю тромбоцитів (>50 x 10⁹/л) і може забезпечити тимчасове поліпшення симптомів.

Лікування мієлофіброзу: Настанова Британського товариства гематологів, 2024 (The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline, 2024)³⁰.

Лікування інгібіторами JAK. Руксолітиніб. Рекомендації.

- Руксолітиніб показаний для лікування спленоомегалії або симптомів, пов'язаних з мієлофіброзом (рівень доказів 1A).

- Застосування руксолітинібу пов'язане із потенційно підвищеним ризиком опортуністичних інфекцій. Перед початком лікування слід оцінити наявність гепатиту В і С, а також ВІЛ-статус. Необхідно оцінити фактори ризику мікобактеріальної інфекції та реактивації оперізуючого герпесу (рівень доказів 1B).

- Слід розглянути індивідуально профілактичні стратегії, спрямовані на реактивацію герпесвірусів (рівень доказів 2C).

- Початкове дозування залежить від кількості тромбоцитів, дозування слід регулярно оптимізувати шляхом клінічної оцінки та моніторингу показників крові (рівень доказів 1B).

- Рекомендується оцінка відповіді на лікування шляхом об'єктивного моніторингу симптомів та оцінки розміру селезінки за допомогою пальпації (рівень доказів 1B).

³⁰ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.19186>

• Руксолітиніб пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку немеланомного раку шкіри. Необхідно розглянути можливість спостереження за шкірою у відібраних пацієнтів високого ризику (ті, у кого в анамнезі рак шкіри та ті, хто має актинічний кератоз) (рівень доказів 2C).

• Прийом руксолітинібу не слід припиняти раптово, щоб уникнути можливого виникнення синдрому системної запальної відповіді (*systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) (рівень доказів 1C).

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 руксолітинібу в досьє була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (*cost-effectiveness*) та витрати-користь (*cost-utility*), у яких оцінювалися додані роки життя (*LYG*) та додані роки життя, скориговані на якість (*QALY*), які додає пацієнту застосування руксолітинібу. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу витрати-ефективність обґрунтовується різницею в показниках виживаності, яка досягається застосуванням руксолітинібу порівняно з НДТ, що було встановлено на етапі клінічного аналізу. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу витрати-користь як окремий вид аналізу витрати-ефективність обґрунтований різницею в показниках корисності при застосуванні руксолітинібу та НДТ.

Фармакоекономічні розрахунки методом витрати-ефективність та витрати-користь базуються на моделі Маркова з 28-денними циклами та часовим горизонтом тривалістю 35 років. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, корекція напівциклу не застосовувалась.

Структура моделі фармакоекономічного аналізу передбачає три стани: “на лікуванні”, “без лікування”, “смерть”. Стан “без лікування” передбачає застосування наступної лінії терапії після припинення застосування інтервенції і компаратора. Згідно інформаційного повідомлення ГО “Товариство гематологів України” найпоширенішою практикою лікування пацієнтів із мієлофіброзом у другій лінії терапії є кортикостероїди – 40% пацієнтів отримують кортикостероїди у монотерапії або в комбінації з талідомідом³¹. Відповідно, у моделі фармакоекономічного аналізу у стані “без лікування” враховані витрати на терапію преднізолоном. Додатково в межах стану “на лікуванні” та “без лікування” модель передбачає два тунельних (перехідних) стани – “трансфузія еритроцитів” та “гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ)”. У моделі враховано, що середня маса тіла пацієнта становить 71 кг³², середній вік пацієнта – 55 років (внутрішні дані заявника – дані опитування фахівців-онкогематологів).

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 6.

³¹ <https://health-ua.com/article/68585-nformatcjne-povdomlennya-shodo-mlofbrozu>

³² Walpole, S.C., Prieto-Merino, D., Edwards, P. *et al.* The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health* 12, 439 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-439>

Таблиця 6. Результати фармакоеконічного аналізу руксолітинібу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: руксолітиніб. Компаратор: НДТ, а саме гідроксикарбамід. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: пацієнти з мієлофіброзом, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліциємії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії.</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 35 років.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: COMFORT-II (NCT00934544; публікації: Harrison et al., 2012, Cervantes et al., 2013, Harrison et al., 2016, Vandewalle et al., 2016³³).</p> <p>Дані щодо безпеки: COMFORT-II (NCT00934544; інформація з реєстру клінічних випробувань ClinicalTrials.gov).</p> <p>Дані щодо корисності: дані з внутрішнього конфіденційного звіту компанії³⁴.</p> <p>Дані щодо зменшення корисності: Hodgson et al., 2015³⁵.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 35-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,38 LYG для НДТ (гідроксикарбамід) та 5,70 LYG для руксолітинібу; • 1,00 QALY для НДТ (гідроксикарбамід) та 3,87 QALY для руксолітинібу. <p>Руксолітиніб забезпечує для пацієнтів з мієлофіброзом, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліциємії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії з дисконтуванням додаткові 3,32 LYG та 2,87 QALY порівняно з НДТ (гідроксикарбамід).</p>
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: <ul style="list-style-type: none"> • витрати на ЛЗ;

³³ Vandewalle B, Andreozzi V, Almeida J, Félix J. Pharmacoeconomics of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis. J Med Econ. 2016;19(4):424-31. doi: 10.3111/13696998.2015.1133430. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26743907.

³⁴ A valuation of health related quality of life in myelofibrosis using the standard gamble method, Adams and Bailey, 2013.

³⁵ Hodgson R, Wade R, Biswas M, Harden M, Woolacott N. Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis (review of TA289): A Single Technology Appraisal. CRD and CHE Technology Assessment Group, 2015.

		<ul style="list-style-type: none"> • витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; • витрати на лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення; • витрати на наступну лінію терапії після припинення застосування руксолітинібу та НДТ (гідроксикарбамід); • витрати на трансфузію еритроцитів; • витрати на лікування ГМЛ. <p>Відповідно до реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ вартість руксолітинібу становить 47 229,67 грн за упаковку таблеток по 5 мг № 56 (наказ МОЗ України від 03.04.2024 № 566) та 72 592,46 грн за упаковку таблеток по 15 мг № 56 (наказ МОЗ України від 06.08.2021 № 1673). Витрати на руксолітиніб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, яка становить ██████ доларів США за упаковку таблеток по 5 мг № 56 та ██████ доларів США за упаковку таблеток по 15 мг № 56, що з використанням курсу НБУ станом на 08.08.2023 становить ██████ грн та ██████ грн відповідно. Отже, з урахуванням припущення, що протягом перших 28 днів початкову дозу 15 мг двічі на добу потребуватиме 38% пацієнтів, відповідно дозу 20 мг двічі на добу – 68% пацієнтів, а в подальшому пацієнт отримуватиме дозу 15 мг двічі на добу (згідно з даними COMFORT-II), витрати на лікування одного пацієнта руксолітинібом у перший рік становлять ██████ грн, а в наступні роки – по ██████ грн.</p> <p>Витрати на НДТ (гідроксикарбамід) розраховано заявником на основі ціни з електронної системи публічних закупівель “Prozorro”, що становить 528,00 грн за упаковку капсул по 500 мг № 100³⁶. З урахуванням того, що маса тіла пацієнта становить 71 кг, а доза гідроксикарбаміду – 30 мг/кг/добу (максимальна доза – 2 г/добу), витрати на рік лікування одного пацієнта гідроксикарбамідом становлять 7 687,68 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG, • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, в рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни на +/-20% таких</p>

³⁶ Ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Гідроксикарбамід 500 мг)”, замовник – ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 06.04.2023 №09/33-04/2023: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-03-17-010424-a>

		<p>вхідних параметрів як ціна руксолітинібу, ціна гідроксикарбаміду, частота виникнення ПР, вартість лікування ПР, вартість діагностики, вартість перебування у стані “без лікування”, вартість преднізолону, вартість трансфузії еритроцитів, вартість лікування ГМЛ, маса тіла пацієнта, показник зменшення корисності, а також вплив зміни часового горизонту моделі на ± 5 років, вплив зміни показників корисності в межах стандартного відхилення та вплив зміни добової дози руксолітинібу в межах 10 мг - 49 мг (відповідно до даних дослідження COMFORT-II). Заявником встановлено, що показник ICER змінюється від - [REDACTED] грн/QALY до + [REDACTED] грн/QALY, тобто коливається від [REDACTED] грн/QALY до [REDACTED] грн/QALY; найбільший вплив на ICER має доза руксолітинібу, корисність у стані “без лікування” у групі застосування руксолітинібу та ціна руксолітинібу.</p> <p>За результатами однофакторного аналізу чутливості заявник робить висновок про стійкість фармакоекономічних розрахунків до зміни параметрів моделі.</p> <p><i>Додатково зауважуємо, що відповідно до отриманих заявником результатів однофакторного аналізу чутливості при нижній межі значення ICER ([REDACTED] грн/QALY) витрати на руксолітиніб порівняно з НДТ (гідроксикарбамід) характеризуються як дуже ефективні (менше 1 ВВП на душу населення), відповідно до верхньої межі значення ICER ([REDACTED] грн/QALY) – витрати є малоефективними (3-5 ВВП на душу населення) згідно з шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні.</i></p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ймовірність залишитись у стані “на лікуванні” визначається як різниця між одиницею та сумою ймовірностей переходу в інші стани; - всі пацієнти починають рух в моделі Маркова зі стану “на лікуванні”; - відповідно до Vandewalle et al., 2016 кількість трансфузій еритроцитів у категорії “дві і більше” становить 2,4 трансфузії для групи застосування руксолітинібу та 2,5 трансфузії для групи застосування НДТ (гідроксикарбамід); - відповідно до Vandewalle et al., 2016 середня кількість трансфузій еритроцитів після періоду лікування руксолітинібом вважалася фіксованою та дорівнювала 0,52 трансфузії на одного пацієнта протягом одного циклу. Оскільки відповідні дані не зазначені для НДТ, було зроблено припущення, що кількість трансфузій на пацієнта на цикл для НДТ (гідроксикарбамід) після закінчення лікування також становитиме 0,52; - при моделюванні виживаності за розподілом Вейбулла були використані вікові коефіцієнти смертності (ВКС) в Україні як референтні значення. В точці, коли ВКС перевищували змодельовані дані смертності, подальше моделювання проводилось за ВКС. <p>Обмеження дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у дослідженні COMFORT-II в групі пацієнтів, що отримували НДТ, лише 46,6% пацієнтів отримували гідроксикарбамід, при цьому

		<p>згідно повідомлення ГО “Товариство гематологів України” найпоширенішою практикою лікування пацієнтів із мієлофіброзом в Україні є гідроксикарбамід, як представник НДТ, який отримують 80% хворих. Таким чином, у побудованій моделі з метою проведення ОМТ в умовах системи охорони здоров'я України ЛЗ гідроксикарбамід було обрано як представник НДТ;</p> <p>- за 5-річними результатами дослідження COMFORT-II застосування руксолітинібу порівняно з НДТ має перевагу за показником OS за RPSFT з поправкою на перехресний дизайн дослідження (crossover), хоча статистично достовірної різниці в показниках OS між групами лікування досягнуто не було: HR = 0,44 (95% CI: 0,18 – 1,04);</p> <p>- оскільки офіційні дані щодо вікового розподілу хворих на мієлофіброз в Україні відсутні, середній вік пацієнтів у моделі був визначений на основі проведеного опитування фахівців-онкогематологів.</p>
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування руксолітинібу забезпечує додаткові 3,32 LYG та 2,87 QALY порівняно із застосуванням НДТ (гідроксикарбамід), а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 35-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні руксолітинібу для лікування пацієнтів з мієлофіброзом, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліцитемії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS, або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є ефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00 грн – 395 832,00 грн). Значення показника ефективності витрат ICER/QALY становить ██████████ від 3 ВВП на душу населення та ██████████ від 1 ВВП на душу населення.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁷.

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

1. Як було зазначено вище, у побудованій моделі з метою проведення ОМТ в умовах системи охорони здоров'я України ЛЗ гідроксикарбамід було обрано заявником як представник НДТ. У дослідженні COMFORT II, яке лягло в основу моделі фармакоеконімічного аналізу заявника, пацієнти у групі НДТ отримували комерційно доступну терапію (гідроксикарбамід (47%),

³⁷ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

глюкокортикоїди (16%), епоетин альфа (6,8%), талідомід (4,1%), леналідомід (2,7%), аналоги пурину (5,5%), даназол (4,1%), інтерферони (4,1%), мелфалан (2,7%), цитарабін (2,7%), відсутність медикаментозної терапії (33%). Отже, як було зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку уповноважений орган зауважує, що припущення заявника про те, що дані з дослідження COMFORT II для групи НДТ такі ж, як і для гідроксикарбаміду загалом, може бути застосовано у даному випадку, однак впливає на невизначеність щодо результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу саме з гідроксикарбамідом; крім того, у зв'язку з перехресним дизайном дослідження та моделюванням фінальних результатів загальної виживаності з поправкою на перехід пацієнтів з групи НДТ на застосування руксолітинібу результати клінічної ефективності руксолітинібу порівняно з НДТ є дещо невизначеними, що, відповідно, впливає на невизначеність результатів фармакоеконімічного аналізу.

2. У зв'язку з відсутністю відповідних даних для умов України, джерелом показників корисності (utilities) для розрахунку QALY слугував внутрішній конфіденційний звіт компанії, у якому показники корисності було обчислено на основі даних, отриманих за результатами опитування респондентів загальної популяції Австралії з використанням методу “standard gamble”. У той же час у клінічному розділі досьє заявником було надано опис публікації Harrison et al., 2013, що присвячена вивченню якості життя, пов'язаної зі здоров'ям на основі даних дослідження COMFORT-II.

Зауважуємо, що згідно Настанови при виборі джерел вхідних даних щодо показників корисності та показників зниження корисності перевага надається даним, що збиралися у пацієнтів дослідження, або досліджень, з яких були отримані дані щодо порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології та медичної технології порівняння. Враховуючи це, уповноважений орган звертався до заявника з рекомендацією провести додатковий аналіз з використанням даних щодо показників корисності з дослідження COMFORT-II з проведенням критичної оцінки використання обох підходів та зазначенням, який з них доцільно розглядати як базовий сценарій. Заявником не було проведено додатковий аналіз та зазначено, що у публікації Harrison et al., 2013 результати не надано у вигляді показників корисності, що застосовуються у аналізі витрати-користь. Уповноважений орган підтверджує тезу заявника, проте зазначає про можливість використання методу “mapping algorithm” для трансформації цих даних у показники корисності.

Додатково варто зауважити, що за результатами однофакторного аналізу чутливості, проведеного заявником, показники корисності мають значний вплив на показник ICER/QALY – показник корисності у стані “без лікування” у групі застосування руксолітинібу є другим по значимості фактором впливу на ICER/QALY, показник корисності у стані “на лікуванні” у групі застосування руксолітинібу – четвертим, показник корисності у стані “без лікування” у групі застосування НДТ (гідроксикарбамід) – п'ятим,

показник корисності у стані “на лікуванні” у групі застосування НДТ (гідроксикарбамід) – шостим.

Отже, на розраховані заявником показники QALY для інтервенції та компаратора і, відповідно, на ICER/QALY впливають обрані заявником дані щодо показників корисності, що не відповідають рекомендаціям Настанови. У зв'язку з тим, що у досє відсутня порівняльна критична оцінка використання інших доступних даних, уповноважений орган не може підтвердити обґрунтованість використаних заявником показників корисності у моделі фармакоеконічного аналізу.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування руксолітинібу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів, що потребують руксолітиніб становить у 2024 році – 971 особа (показник поширеності), у 2025 році – 96 осіб, у 2026 році – 101 особа, у 2027 році – 105 осіб, у 2028 році – 109 осіб (показники захворюваності).

Аналіз впливу на показники бюджету був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховує когортний розподіл пацієнтів за станами моделі. Оскільки аналіз впливу на бюджет був проведений на основі результатів змодельованого аналізу, що дає уявлення про кількість живих і померлих пацієнтів щороку, то на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають.

Для врахування в аналізі впливу на бюджет результатів змодельованого економічного аналізу кількість пацієнтів в перший рік враховувала показники поширеності (всі пацієнти зі встановленим діагнозом) та показники захворюваності в наступні роки (нові пацієнти зі встановленим діагнозом в поточному році вперше). Таким чином, в аналізі впливу на бюджет враховані витрати на пацієнтів, що розпочнуть лікування оцінюваними медичними технологіями у кожному році моделювання впливу на бюджет, перебуватимуть у визначеному стані моделі та потребуватимуть відповідного лікування за умовами моделі в кожному із її циклів у межах оцінюваного 5-річного часового горизонту.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують НДТ (гідроксикарбамід), та “новий сценарій”, який передбачає поступовий щорічний 20% перехід на терапію руксолітинібом.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування пацієнтів з мієлофіброзом, включаючи первинний мієлофіброз і

вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліцитемії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування пацієнтів з мієлофіброзом, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліцитемії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії

	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ*	971	96	101	105	109
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію*	971	96	101	105	109
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію*	777	58	40	21	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ*	194	38	61	84	109
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 руксолітиніб	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	████████	████████	████████	████████	████████

*кількість пацієнтів на перший рік аналізу була розрахована на основі показника поширеності, а прогнозована кількість пацієнтів на 2-5 роки аналізу була розрахована лише для нововиявлених пацієнтів, тобто на основі показника захворюваності, проте відповідно до розрахунків заявника пацієнти, що розпочали лікування, продовжують його отримувати у наступні роки аналізу

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію руксолітинібом, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію руксолітинібом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактор, що має вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлений у підпункті 3 пункту 3 висновку (перший фактор), також впливає на результати аналізу впливу на показники бюджету.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок заявника щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ є заниженим.

3. У проведеному заявником аналізі впливу на показники бюджету кількість пацієнтів на перший рік аналізу була розрахована на основі показника поширеності, а прогнозована кількість пацієнтів на 2-5 роки аналізу – на основі показника захворюваності. При цьому застосовано стратегію поступового переходу пацієнтів на заявлений ЛЗ протягом п'яти років, при чому у перший рік аналізу заявлений ЛЗ отримає 20% пацієнтів від загального числа хворих в Україні (за показником поширеності), у другий рік заявлений ЛЗ продовжать отримувати ті пацієнти, які почали лікування руксолітинібом у перший рік аналізу, а також 40% нововиявлених пацієнтів (за показником захворюваності) і так далі у наступні роки аналізу впливу на показники бюджету. Отже, варто враховувати, що станом на 5 рік аналізу впливу на показники бюджету не вся популяція пацієнтів, яка потребує лікування заявленим лікарським засобом, отримає доступ до лікування руксолітинібом, адже 777 пацієнтів, які у першому році аналізу заявника отримують НДТ (гідроксикарбамід), продовжать його отримувати у роках 2-5. Відповідно, розроблений заявником "новий сценарій" аналізу впливу на показники бюджету створює нерівний доступ до лікування та

занижує можливий вплив на бюджет руксолітинібу. Варто зауважити, що при покритті розрахованої заявником загальної кількості пацієнтів хворих на мієлофіброз, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліциємії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії в Україні (971 пацієнт, що було розраховано для першого року аналізу) витрати на руксолітиніб становитимуть ██████████ грн, тобто відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде великим (більше 100 млн грн) та в ██████████ рази перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

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

У досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу лікарським засобом порівняння було обрано гідроксикарбамід. Вибір компаратора є коректним, оскільки відображає локальну клінічну практику лікування пацієнтів визначеної досліджуваної популяції та широко призначається в умовах системи охорони здоров'я України.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу у пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом (що розвинувся після істинної поліциємії або есенціальної тромбоцитемії) з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії представлено у досьє за даними рандомізованого багатоцентрового відкритого дослідження 3 фази COMFORT-II (NCT00934544), відповідно до якого руксолітиніб порівнювали з НДТ (найпоширенішим лікуванням у групі НДТ було застосування гідроксикарбаміду – 46,6%). Зроблене заявником припущення про те, що дані з дослідження COMFORT II для групи НДТ такі ж, як і для гідроксикарбаміду загалом, може бути застосовано у даному випадку, про що зазначено у висновку вище. Однак дане припущення впливає на невизначеність щодо результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу саме з гідроксикарбамідом.

За результатами дослідження COMFORT II заявником зроблено висновки про те, що лікування руксолітинібом призводить до швидкого та тривалого ефекту щодо зменшення об'єму селезінки, полегшення симптомів і покращення показників якості життя. П'ятирічні результати показують, що початкові поліпшення щодо зниження спленомегалії підтримуються безперервною тривалою терапією. Пацієнти, рандомізовані до групи НДТ, після переходу на руксолітиніб також досягли значного зменшення розмірів селезінки, подібного до того, що спостерігалось в групі руксолітинібу. Пацієнти, що отримували

руксолітиніб, мали очевидну перевагу у виживаності порівняно з пацієнтами, рандомізованими до групи НДТ (медіана не досягнута проти медіани 4,1 року з НДТ), незважаючи на те, що більшість пацієнтів з НДТ переходили на отримання руксолітинібу під час дослідження.

Варто зазначити, що оцінка загальної виживаності була проведена в ІТТ-популяції і за результатами п'ятирічного аналізу пацієнти, що отримували руксолітиніб дійсно мали довшу загальну виживаність порівняно з пацієнтами, рандомізованими в групу НДТ, однак без статистично значущої різниці (HR 0,67 (95% CI, 0,44-1,02); p=0,06). Після врахування поправки на перехресний дизайн у моделі RPSFT медіана виживаності у групі НДТ склала 2,7 року, скоригований HR 0,44 (95% CI, 0,18-1,04) на користь руксолітинібу без статистично значущої різниці. У зв'язку з перехресним дизайном дослідження та моделюванням фінальних результатів загальної виживаності з поправкою на перехід пацієнтів з групи НДТ на застосування руксолітинібу результати клінічної ефективності руксолітинібу порівняно з НДТ є невизначеними.

Результати профілю безпеки представлені у досьє за даними фінального зрізу дослідження COMFORT-II (публікація Harrison et al., 2016). При проведенні фармакоеконічного аналізу було використано дані щодо серйозних ПР з частотою виникнення $\geq 1\%$ для тих пацієнтів, які були рандомізовані в групу руксолітинібу та продовжили отримувати руксолітиніб у фазі розширення та для пацієнтів, які були рандомізовані до групи НДТ за даними реєстру клінічних випробувань ClinicalTrials.gov за NCT00934544 (дослідження COMFORT-II), що є коректним.

Представлений заявником розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі за показником поширеності у першому році та за показником захворюваності у наступних роках не є коректним, оскільки певна кількість пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії потребуватиме лікування і у наступних роках. Крім того, заявником було некоректно перенесено дані зі звіту показників діяльності гематологічної служби України та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України за 2020 рік. Отже, потреба в заявленому лікарському засобі буде більшою.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу руксолітиніб для пацієнтів з мієлофіброзом, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліциємії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS, або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосуванням НДТ (гідроксикарбамід), що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення, такі витрати є ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Однак невизначеність щодо

результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу порівняно з НДТ (гідроксикарбамід), а також використання заявником у моделі фармакоеконімічного аналізу показників корисності, джерело яких не відповідає рекомендаціям Настанови, можуть впливати на розрахований заявником ICER та, відповідно, на висновки щодо характеристики рівня ефективності витрат.

За результатами аналізу впливу на бюджет було встановлено, що застосування руксолітинібу пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням НДТ (гідроксикарбамід), що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію руксолітинібом коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію руксолітинібом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу. Проте варто враховувати, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному ЛЗ може бути більшою, а також те, що в аналізі впливу на показники бюджету заявника поступовий 20% перехід застосовується у першому році до показника поширеності захворювання, у наступні роки – до показника захворюваності, тобто не всі пацієнти отримують доступ до лікування руксолітинібом протягом часового горизонту аналізу, розрахований заявником вплив на бюджет є заниженим. Відповідно, при покритті розрахованої заявником загальної кількості пацієнтів хворих на мієлофіброз, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліцитемії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії в Україні (971 пацієнт, що було розраховано для першого року аналізу) витрати на руксолітиніб становитимуть ██████████ грн, тобто відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде великим (більше 100 млн грн) та в ██████████ рази перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

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

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

Відповідно до пп.1 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу руксолітиніб, таблетки по 5 мг, по 15 мг щодо можливості включення до Переліку лікарських засобів лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», у тому числі шляхом укладання договорів керованого доступу відповідно до Порядку укладання, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 №61, за показанням лікування пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом (що розвинувся після істинної поліцитемії або есенціальної тромбоцитемії) з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії.

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 дослідження COMFORT-II встановлено, що застосування руксолітинібу порівняно з найкращою доступною терапією (46,6% пацієнтів отримували гідроксикарбамід) має клінічну перевагу щодо зменшення об'єму селезінки $\geq 35\%$ на 48-му тижні (28% пацієнтів vs 0%, зі статистично значущою різницею $p < 0,001$). Зменшення селезінки на $\geq 35\%$ зберігалось при тривалій терапії (медіана тривалості 3,2 роки) у пацієнтів, початково рандомізованих до групи руксолітинібу, імовірність збереження відповіді за оцінкою розміру селезінки становила 0,51 (95% CI, 0,38-0,62) через 3 роки і 0,48 (95% CI, 0,35-0,60) через 5 років. Прогресування захворювання на 48-ому тижні мали 30% пацієнти у групі руксолітинібу порівняно з 26% у групі найкращої доступної терапії без статистично значущої різниці, HR 0,81; 95% CI від 0,47 до 1,39. За результатами фінального 5-річного аналізу (ITT-популяція) медіана загальної виживаності не була досягнута в групі руксолітинібу і становила 4,1 роки в групі найкращої доступної терапії. Пацієнти, рандомізовані в групу руксолітинібу, мали довшу загальну виживаність порівняно з пацієнтами, рандомізованими в групу найкращої доступної терапії, HR 0,67, 95% CI, 0,44-1,02; без статистично значущої різниці $p = 0,06$. Після врахування поправки на перехресний дизайн у моделі за допомогою аналізу часу структурної відмови зі збереженням рангу (rank-preserving structural failure time, RPSFT) медіана виживаності у групі найкращої доступної терапії склала 2,7 року, скоригований HR 0,44 (95% CI, 0,18-1,04) на користь руксолітинібу без статистично значущої різниці.

За оцінкою якості життя, представленої у post hoc аналізі дослідження COMFORT II (Harrison et al., 2013) протягом періоду спостереження 48 тижнів застосування руксолітинібу порівняно із найкращою доступною терапією значно покращувало якість життя та полегшувало симптоми, пов'язані із захворюванням.

За результатами аналізу безпеки за даними фінального зрізу дослідження COMFORT II найпоширенішими побічними реакціями 3/4 ступеня при застосуванні руксолітинібу були анемія (22,5%), тромбоцитопенія (15,2%), пневмонія (5,8%), погіршення загального фізичного стану (4,2%) та задишка (4,2%); серйозні побічні реакції включали анемію (6,3%), пневмонію (6,3%), біль у животі (3,7%), тромбоцитопенію (3,1%) та серцеву недостатність (3,1%). Побічні реакції, що призводили до припинення прийому препарату, були зареєстровані приблизно у 25% пацієнтів, що отримували руксолітиніб в будь-який період дослідження; найбільш поширеними з них (виникли у > 1 пацієнта) були тромбоцитопенія (3,7%), анемія (1,0%), спленомегалія (1,0%), пневмонія (1,0%) та рак передміхурової залози (1,0%). У 8 пацієнтів (5,5%), що отримували руксолітиніб та 5 пацієнтів (6,8%), що отримували найкращу доступну терапію розвинувся лейкоз. У 25 пацієнтів (17,1%), що отримували руксолітиніб та у 2 пацієнтів (2,7%) в групі найкращої доступної терапії було встановлено вперше діагностований немеланомний рак (базальноклітинний рак).

Припущення заявника про те, що дані з дослідження COMFORT II для групи найкращої доступної терапії такі ж, як і для гідроксикарбаміду загалом, може бути застосовано у даному випадку, про що зазначено у висновку вище, однак дане припущення впливає на невизначеність щодо результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу саме з гідроксикарбамідом. Крім того, у зв'язку з перехресним дизайном дослідження та моделюванням фінальних результатів загальної виживаності з поправкою на перехід пацієнтів з групи найкращої доступної терапії на застосування руксолітинібу результати клінічної ефективності руксолітинібу порівняно з найкращою доступною терапією є невизначеними.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування руксолітинібу забезпечує додаткові 3,32 додані роки життя (LYG) та 2,87 додані роки життя, скориговані на якість (QALY) порівняно із застосуванням найкращої доступної терапії (гідроксикарбамід), а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 35-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні руксолітинібу для лікування пацієнтів з мієлофіброзом, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліциємії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS, або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії становить ██████████ грн на один додатково набутий LYG та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних

значень ICER в Україні такі витрати є ефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00 грн – 395 832,00 грн). Однак невизначеність щодо результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу порівняно з найкращою доступною терапією (гідроксикарбамід), а також використання заявником у моделі фармакоеконічного аналізу показників корисності, джерело яких не відповідає рекомендаціям Настанови, можуть впливати на розрахований заявником ICER та, відповідно, на висновки щодо характеристики рівня ефективності витрат.

Застосування руксолітинібу пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням найкращої доступної терапії (гідроксикарбамід) – додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію руксолітинібом коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію руксолітинібом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу. Проте варто враховувати, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному ЛЗ може бути більшою, а також те, що в аналізі впливу на показники бюджету заявника поступовий 20% перехід застосовується у першому році до показника поширеності захворювання, у наступні роки – до показника захворюваності, тобто не всі пацієнти отримають доступ до лікування руксолітинібом протягом часового горизонту аналізу, розрахований заявником вплив на бюджет є заниженим. Відповідно, при покритті розрахованої заявником загальної кількості пацієнтів хворих на мієлофіброз, включаючи первинний мієлофіброз і вторинний мієлофіброз, який розвинувся внаслідок істинної поліцитемії і есенціальної тромбоцитемії групи високого та проміжного-2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus та при наявності спленомегалії в Україні (971 пацієнт, що було розраховано для першого року аналізу) витрати на руксолітиніб становитимуть ██████████ грн, тобто 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 вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) та в ██████████ рази перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення лікарського засобу руксолітиніб до Переліку лікарських засобів лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», у тому числі шляхом укладання договорів керованого

доступу відповідно до Порядку укладання, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 №61, за показанням лікування пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом (що розвинувся після істинної поліцитемії або есенціальної тромбоцитемії) з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії встановлено:

- наявність міжнародних клінічних рекомендацій щодо застосування руксолітинібу при лікуванні пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом (що розвинувся після істинної поліцитемії або есенціальної тромбоцитемії) з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії (NCCN Version 1.2024; Pan-London Haemato-Oncology, 2020 р.; Перегляд настанов з лікування мієлопроліферативних новоутворень 2020 р., Корея; ESMO, 2015; British Committee for Standards in Haematology, 2014 р. Clinical Practice Guideline LYHE-011 Version 2, Canada 2021 р.);

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності руксолітиніб має клінічну перевагу порівняно з найкращою доступною терапією (46,6% пацієнтів отримували гідроксикарбамід) у пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом (що розвинувся після істинної поліцитемії або есенціальної тромбоцитемії) з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії щодо зменшення об'єму селезінки $\geq 35\%$ на 48-му тижні (28% пацієнтів vs 0%, зі статистично значущою різницею $p < 0,001$), зменшення селезінки на $\geq 35\%$ зберігалось при тривалій терапії. За результатами фінального 5-річного аналізу загальна виживаність була довшою при застосуванні руксолітинібу порівняно з найкращою доступною терапією, проте без статистично значущої різниці як за результатами в ІТТ-популяції (HR 0,67, 95% CI 0,44-1,02, $p = 0,06$) так і за результатами моделювання з врахуванням поправки на перехресний дизайн (скоригований HR 0,44, 95% CI 0,18-1,04). Проте прогресування захворювання на 48-ому тижні мали 30% пацієнти у групі руксолітинібу порівняно з 26% у групі найкращої доступної терапії, але без статистично значущої різниці, HR 0,81; 95% CI від 0,47 до 1,39. В той же час застосування руксолітинібу порівняно із найкращою доступною терапією значно покращувало якість життя та полегшувало симптоми, пов'язані із захворюванням протягом періоду спостереження 48 тижнів. Однак у зв'язку з перехресним дизайном дослідження та моделюванням фінальних результатів загальної виживаності з поправкою на перехід пацієнтів з групи найкращої доступної терапії на застосування руксолітинібу результати клінічної ефективності руксолітинібу порівняно з найкращою доступною терапією є невизначеними;

- найпоширенішими побічними реакціями 3/4 ступеня при застосуванні руксолітинібу були анемія (22,5%), тромбоцитопенія (15,2%), пневмонія (5,8%), погіршення загального фізичного стану (4,2%) та задишка (4,2%); серйозні побічні реакції включали анемію (6,3%), пневмонію (6,3%), біль у животі (3,7%), тромбоцитопенію (3,1%) та серцеву недостатність (3,1%). ПР,

що призводили до припинення прийому препарату, були зареєстровані приблизно у 25% пацієнтів, що отримували руксолітиніб в будь-який період дослідження; найбільш поширеними з них (виникли у > 1 пацієнта) були тромбоцитопенія (3,7%), анемія (1,0%), спленомегалія (1,0%), пневмонія (1,0%) та рак передміхурової залози (1,0%). У 5,5% пацієнтів, що отримували руксолітиніб та 6,8%, що отримували найкращу доступну терапію розвинувся лейкоз. У 17,1% пацієнтів, що отримували руксолітиніб порівняно з 2,7% пацієнтів, що отримували найкращу доступну терапію було встановлено вперше діагностований немеланомний рак (базальноклітинний рак);

- якість доказових даних (помірна методологічна якість);
- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні руксолітинібу порівняно з найкращою доступною терапією (гідроксикарбамід) свідчать, що витрати на заявлену медичну технологію є ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER (██████████ грн/QALY) знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00 грн – 395 832,00 грн). Однак невизначеність щодо результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки руксолітинібу порівняно з НДТ (гідроксикарбамід), а також використання заявником у моделі фармакоеконічного аналізу показників корисності, джерело яких не відповідає рекомендаціям Настанови, можуть впливати на розрахований заявником ICER та, відповідно, на висновки щодо характеристики рівня ефективності витрат;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію руксолітинібом коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб є середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн) у кожному з п'яти років аналізу. Проте варто враховувати, що оскільки потреба охорони здоров'я у досліджуваному ЛЗ може бути більшою, а також те, що в аналізі впливу на показники бюджету заявника поступовий 20% перехід застосовується у першому році до показника поширеності захворювання, у наступні роки – до показника захворюваності, тобто не всі пацієнти отримують доступ до лікування руксолітинібом протягом часового горизонту аналізу, розрахований заявником вплив на бюджет є заниженим. Відповідно, при покритті розрахованої заявником загальної кількості пацієнтів (971 пацієнт, що було розраховано для першого року аналізу) вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) та в ██████████ рази перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я);

- орієнтовна кількість пацієнтів (за розрахунками заявника кількість пацієнтів, яким може бути застосований руксолітиніб у 2024 році становить 971 пацієнт, у 2025 році – 96 пацієнтів, у 2026 році – 101 пацієнт, у 2027 році – 105 пацієнтів, у 2028 році – 109 пацієнтів; однак оскільки з 2025 по 2028 рр. враховано лише показник захворюваності, дані за 2020 рік, що були необхідні для проведення регресійного аналізу, перенесено некоректно зі звіту показників діяльності гематологічної служби України та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України, потреба в заявленому лікарському засобі буде більшою);
- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу руксолітиніб відсутні.

Враховуючи невизначеність порівняльних клінічних результатів щодо загальної виживаності між руксолітинібом та найкращою доступною терапією, в тому числі припущення про порівняльну ефективність гідроксикарбаміду з найкращою доступною терапією в цілому, що, відповідно, впливає на невизначеність результатів фармакоеконічного аналізу, як і обрані заявником дані щодо показників корисності, занижену розраховану заявником потребу починаючи з другого року застосування руксолітинібу і, відповідно, занижений вплив на бюджет, а також те, що заявником було надано до розгляду конфіденційну цінову пропозицію, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу руксолітиніб (таблетки по 5 мг та 15 мг) для лікування пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом (що розвинувся після істинної поліцитемії або есенціальної тромбоцитемії) з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії.

Також рекомендовано збір та накопичення реальних доказових даних з подальшим аналізом показників клінічної ефективності (виживаності без прогресування та загальної виживаності) та безпеки застосування руксолітинібу в локальних умовах клінічної практики в Україні у пацієнтів з первинним та вторинним мієлофіброзом (що розвинувся після істинної поліцитемії або есенціальної тромбоцитемії) з груп проміжного-2 та високого ризику за шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus при наявності спленомегалії.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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