



**МОЗ УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО**  
**«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА**  
**ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**  
**(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)**

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: [dec@dec.gov.ua](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_

від \_\_\_\_\_

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**емпагліфлозин**

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

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 08.11.2021.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 08.11.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

ДЖАРДІНС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; по 10 таблеток у перфорованому блистері; по 1 або 3 блистери у картонній коробці.

РП UA UA/14980/01/02 термін дії необмежений з 10.12.2020

РП UA UA/14980/01/01 термін дії необмежений з 10.12.2020

<sup>1</sup> <http://www.drlz.com.ua/>

**Виробник** - Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany.

**Заявник** - Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

ДЖАРДІНС®

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

Емпагліфлозин/Empagliflozin.

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

1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг;

*Допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; гідроксипропілцелюлоза; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка Opadry® Yellow 02B38190 (гіпромелоза 2910, титану діоксид (E171), тальк, макрогол 400, заліза оксид жовтий (E172)).

**5) форма випуску:**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блідо-жовтого кольору зі скошеними краями, з тисненням символу компанії «Boehringer Ingelheim» на одній стороні та тисненням «S10» на іншій;

таблетки по 25 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блідо-жовтого кольору зі скошеними краями, з тисненням символу компанії «Boehringer Ingelheim» на одній стороні та тисненням «S25» на іншій.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2)

Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при ЦД. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг.

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

В Державний реєстр лікарських засобів України станом на 08.11.2021 включено 2 варіанти в залежності від дозування:

1. ДЖАРДІНС® наказ МОЗ №905 від 11.05.2021, реєстраційне посвідчення: UA/14980/01/01, термін дії з 10.12.2020 по необмежений (25 мг);

2. ДЖАРДІНС® наказ МОЗ №905 від 11.05.2021, реєстраційне посвідчення: UA/14980/01/02, термін дії з 10.12.2020 по необмежений (10 мг).

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

Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Код АТХ А10В К03.

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

Застосування емпагліфлосину на додаток до метформіну (тобто, у комбінації з метформіном), як представника стандартної терапії, для лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 та ризиком серцево-судинних захворювань (далі – ССЗ), з метою глікемічного контролю та зниження ризику розвитку серцево-судинних (далі - СС) ускладнень.

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

*Цукровий діабет 2 типу*

Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії:

- як монотерапія у разі непереносимості метформіну;
- у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами.

*Серцева недостатність*

ДЖАРДІНС® показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

**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**

До пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться ЦД 2 типу та ССЗ. Показанням до медичного застосування лікарського засобу (ЛЗ), що оцінюється, є лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу.

**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)**

ЦД 2 типу віднесений до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022, затверджені наказом МОЗ України від 26.07.2019 № 1708.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я ЦД відноситься до глобальних медико-соціальних проблем. Тому вирішення проблем, пов'язаних із ЦД відноситься до першочергових завдань національних систем охорони здоров'я. Це обумовлено не лише прогресуючим зростанням кількості хворих на ЦД, а й з надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та смертності цієї категорії хворих.

Поширеність ЦД зростає у всьому світі і зараз вона складає близько 425 мільйонів осіб (8,8%) у віці 20-79 р., приблизно 79% з них проживають у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Але за умови збереження такої тенденції, згідно з прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, до 2045 року приблизно 629 мільйонів осіб у віці від 20 до 79 років будуть мати ЦД<sup>2</sup>.

Приблизно 4,0 (3,2-5,0) мільйони осіб у віці від 20-79 років оціночно померли від ЦД у 2017 році в світі, що еквівалентно одній смерті кожні 8 секунд. ЦД становив 10,7% загальної смертності від будь-яких причин серед осіб цієї вікової групи. Це перевищує загальну кількість смертей від інфекційних хвороб (1,1 мільйони смертей від ВІЛ/СНІД, 1,8 мільйонів від туберкульозу та 0,4 мільйони від малярії у 2015 році). Було виявлено, що передчасна смерть коштувала економіці США 19 млрд \$, а непрямі витрати через ЦД склали 69 млрд \$.

У 2017 році, за оцінками Міжнародної діабетичної федерації, загальні витрати на охорону здоров'я на ЦД досягли 727 млрд \$ у пацієнтів 20-79 років, що стало на 8% більше порівняно з оцінками 2015 року. При використанні розширеної вікової групи пацієнтів з 18 до 99 років витрати склали 850 млрд \$. Окрім того, очікується, що економічне навантаження ЦД буде продовжувати зростати. Згідно з прогнозами тієї ж Міжнародної діабетичної федерації, витрати на охорону здоров'я на ЦД досягнуть 776 млрд \$ до 2045 року у пацієнтів вікової категорії 20-79 р., що складе 7% зростання. А при врахуванні вікової групи 18-99 років загальні витрати на ЦД, очікується, сягнуть 958 млрд \$.

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, у 2019 році, діабет перебував на 8 місці в світі за кількістю втрачених років життя з поправкою на інвалідність (DALY – disability-adjusted life years)<sup>3</sup>.

За даними заявника загальні економічні втрати України в 2019 році склали 36-104 млрд грн на рік, що становить 1,0%-2,5% від ВВП. Прямі медичні витрати склали 65% від усіх цих коштів, 35% становлять витрати, пов'язані з передчасним вибуттям людей з ЦД із працездатного населення та ранніми смертями («Аналіз системи лікування та розрахунок економічних втрат від цукрового діабету в Україні» виконаного APRaD та Київською школою економіки).

Враховуючи вищезазначені виклики, пов'язані з профілактикою ускладнень ЦД 2 типу, як потенційного фактору з уникнення майбутніх витрат, міжнародні товариства з лікування ЦД 2 типу змінили підхід у алгоритмі лікування таких пацієнтів. Відтепер, такі організації як Американська діабетична асоціація та Європейська асоціація з вивчення діабету, розглядають хворих з ЦД 2 типу крізь призму двох підходів: глікемічного контролю та попередження ризику розвитку СС ускладнень за

<sup>2</sup><http://fndiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf>

<sup>3</sup><http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

рахунок вчасного виявлення таких пацієнтів, навіть, незважаючи на їх глікемічні показники. Тому міжнародна спільнота діабетологів приділяє окрему увагу визначенню СС ризиків (за шкалою оцінки ризиків) при встановленні діагнозу ЦД 2 типу.

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

Відповідно до поданої інформації в дос'є щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

**Популяція (P, population)** – дорослі пацієнти (від 18-ти років) із ЦД 2 типу та високим або дуже високим СС ризиком.

Визначення СС ризиків у пацієнтів із ЦД відповідає сучасній європейській класифікації<sup>4</sup>:

*Дуже високий ризик:* пацієнти із ЦД ТА встановленим діагнозом ССЗ АБО ураження іншого органу-мішені (протеїнурія, ниркова недостатність (рШКФ <30 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>), гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія), АБО три та більше основних факторів ризику (вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння).

*Високий ризик:* пацієнти із ЦД, що триває понад 10 років без ураження органів мішеней плюс інший додатковий фактор ризику.

**Втручання (I, intervention)** - метформін+емпагліфлозин (empagliflozin) по 10 або 25 мг 1 раз на день.

**Компаратор (C, comparator)** – метформін+плацебо 1 раз на день.

**Кінцеві точки (O, outcomes)** – з огляду на те, що сучасні підходи передбачають виділення групи пацієнтів із ЦД 2 типу та СС-ризиками, за кінцеві точки було обрано глікований гемоглобін, смертність (СС та загальна), інфаркт міокарда, інсульт та госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН), термінальна стадія хвороби нирок.

В дос'є надано обґрунтування вибору в якості компаратора плацебо на підставі даних спільної настанови Європейської асоціації кардіологів, Європейської асоціації з дослідження цукрового діабету та багатонаціонального мультицентрового дослідження EMPA-REG OUTCOME, відповідно до яких, сучасний європейський алгоритм медикаментозного лікування ЦД 2 типу, в першу чергу, передбачає стратифікацію пацієнтів відповідно до досвіду попереднього лікування (на наївних та тих, які отримують метформін) та СС ризиків (на тих, які мають високий та дуже високий ризик, та тих, які не мають ризику). Оскільки, згідно зареєстрованої інструкції для медичного застосування (РП UA/14980/01/02) емпагліфлозин не призначений для монотерапії ЦД 2 типу з метою зниження СС подій, то обрання компаратора в дос'є розглянуто для групи пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують лікування метформіном та мають високий чи дуже високий СС ризик (тобто, його застосування у комбінаціях). Згідно алгоритму медикаментозного лікування додатковим до метформіну ЛЗ може бути

<sup>4</sup><https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>

препарат із групи інгібіторів натрій-глюкозного котранспортеру типу 2 (SGLT2i; АТС-код: А10ВК) або із групи агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1 RA; АТС-код: А10ВJ). З огляду на те, що станом на 06.04.2021 емпагліфлозин, дапагліфлозин, ліраглутид не включено до Національного переліку та до Програми реімбурсації, потенційним ЛЗ порівняння в Україні є плацебо.

Отже, у якості ЛЗ-порівняння заявник розглядає кращу локальну стандартну практику, це – метформін як монотерапія.

Інформація щодо **клінічної ефективності та безпеки** заявленого ЛЗ емпагліфлозину представлена в досьє за результатами мережевого мета-аналізу (ММА) Tsapas, 2020<sup>5</sup>.

Систематичний огляд з мета-аналізом рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) Tsapas, 2020 мав за мету порівняння клінічних переваг та безпеки цукрознижуючих ЛЗ при лікуванні ЦД 2 типу у дорослих.

У публікації порівнювали 21 ЛЗ з 9 фармакотерапевтичних груп (метформін, препарати сульфонілсечовини, піоглітазон, інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4), аналоги рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1 RAs), інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2 (SGLT-2i), базальний інсулін, базально-болусні режими інсуліну (включаючи базальний-плюс режим інсуліну), комбіновані інсуліни, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, меглітиніди) та плацебо.

Заявник у досьє надає показники ефективності за основними визначеними у ММА кінцевими клінічними точками (OR – відношення шансів) схеми метформін з емпагліфлозином порівняно зі схемою метформін з плацебо у вигляді Таблиці 1.

**Таблиця 1.** Показники ефективності (OR – відношення шансів) схеми метформін з емпагліфлозином порівняно зі схемою метформін з плацебо

Показник	Ризик серцево-судинних захворювань	Метформін + емпагліфлозин* Точкова оцінка (95% CI)
Зміна рівня HbA1c від базальних значень	Основна мережа	<b>-0,57 (-0,71 до -0,42)</b>
	Аналіз чутливості	<b>-0,58 (-0,72 до -0,44)</b>
Смертність з усіх причин	Високий СС ризик	<b>0,67 (0,55 до 0,81)</b>
	Низький СС ризик	0,90 (0,40 до 2,02)
	Аналіз чутливості	1,98 (0,06 до 62,58)
Смертність через СС причини	Високий СС ризик	<b>0,61 (0,49 до 0,77)</b>
	Низький СС ризик	0,80 (0,24 до 2,61)
Інсульти	Високий СС ризик	1,19 (0,89 до 1,58)
	Низький СС ризик	0,77 (0,31 до 1,89)
ІМ	Високий СС ризик	0,92 (0,74 до 1,13)

<sup>5</sup>Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes, Systematic Review and Network Meta-analysis, A. Tsapas, MSc (Oxon), I. Avgerinos, T. Karagiannis, K. Malandris, A. Manolopoulos, P. Andreadis, A. Liakos, D. R. Matthews, E. Bekiari, AIM - 18 August 2020 Volume 173, Issue 4, Page: 278-286  
<https://doi.org/10.7326/M20-0864>

	Низький СС ризик	0,41 (0,17 до 1,02)
Госпіталізація з приводу СН	Високий СС ризик	<b>0,65 (0,50 до 0,85)</b>
	Низький СС ризик	0,48 (0,01 до 24,17)
Діабетична ретинопатія	Високий СС ризик	0,78 (0,54 до 1,13)
	Низький СС ризик	1,67 (0,28 до 9,85)
Ампутації	Високий СС ризик	1,02 (0,71 до 1,47)
	Низький СС ризик	Дані відсутні
Термінальна стадія ниркової недостатності**	Високий СС ризик	<b>0,46 (0,22 до 0,98)</b>
Тяжка гіпоглікемія	Основна мережа	0,84 (0,58 до 1,22)
<p>Примітка: CI – довірчий інтервал;                      Смертність та судинні кінцеві точки аналізувалися спираючись на дані початкового СС ризику. Рівень HbA1c та частота тяжких гіпоглікемій аналізувалися в основній мережі незалежно від початкового СС ризику. Аналіз чутливості було проведено з використанням даних РКД з низьким ризиком систематичної помилки для двох первинних результатів (рівня HbA1c та загальної смертності).                      * Точковою оцінкою для Hb A1c була різниця середніх; точковою оцінкою для дихотомічних результатів – відношення шансів.                      ** Дані про термінальну стадію ниркової недостатності отримані в результаті post-hoc аналізу.</p>		

За даними досьє результати проведеного мережевого мета-аналізу свідчать про те, що додаткове призначення емпагліфлозину (до метформіну) достовірно покращує зменшення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c). В групі пацієнтів із високим початковим СС ризиком додавання емпагліфлозину до метформіну достовірно зменшує загальну та СС смертність, зменшує кількість госпіталізацій з приводу СН. Існує велика ймовірність, що додавання емпагліфлозину до метформіну буде сприяти віддаленню в часі настання термінальної стадії ниркової недостатності у пацієнтів із високим базальним ризиком СС ризиків.

Як зазначено у досьє переважну кількість цільової групи пацієнтів (дорослі із ЦД2 та СС ризиками) склала група пацієнтів із дослідження EMPA-REG OUTCOME B.Zinman, 2015<sup>6</sup> (плацебо – 2333; емпагліфлозин – 4687), тому для розуміння базових характеристик пацієнтів доцільним буде орієнтуватися саме на цю групу пацієнтів.

Відповідно до об'єднаних даних базових характеристик учасників дослідження EMPA-REG OUTCOME пацієнти в середньому мали наступні характеристики (середнє та стандартне відхилення): вік – 63,1 (8,7); глікований гемоглобін – 8,07 (0,85); індекс маси тіла – 30,6 (5,2); маса тіла – 86,3 (19,0). Пацієнти були переважно чоловічої статі (71,5). За тривалістю ЦД2 на момент початку дослідження учасники розподілялися наступним чином: менше 1 року – 2,54%; від 1-го року до 5-ти – 15,43%; від 5-ти до 10-ти років – 24,87%; довше 10 років – 57,14%. Групи плацебо та емпагліфлозину були схожі між собою за середнім рівнем HbA1c, середнім індексом маси тіла, середньою масою тіла, середньою тривалістю ЦД2, середнім віком, відсотком осіб чоловічої статі.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості публікацій Tsapas, 2020 та Zinman, 2015 за допомогою листа оцінки SIGN. За оцінкою заявника публікації MMA Tsapas, 2020 має прийнятну методологічну якість, а

<sup>6</sup>Bernard Zinman. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med . 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/>

результати можуть бути екстрапольовані на дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу та СС ризиками в Україні. Публікація Zinman, 2015 також має прийнятну методологічну якість, з високою ймовірністю спостережувані ефекти обумовлені емпагліфлозином, доданим до стандартного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та СС ризиками, а результати можуть застосовуватися в Україні до дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та СС ризиками.

*Під час проведення фахової експертизи досьє ЛЗ емпагліфлозин уповноваженим органом з державної ОМТ для верифікації даних проведена оцінка методологічної якості заявленого систематичного огляду з мережевим мета-аналізом Tsaras, 2020 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ ЛЗ. За оцінкою уповноваженого органу з державної ОМТ встановлено, що в опублікованому непрямому мета-аналізі обґрунтована актуальність спільного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, систематичний пошук проведений незалежно двома експертами, розходження були вирішені шляхом консенсусу з іншими рецензентами, не менше ніж у двох базах даних із застосуванням стратегії пошуку, ключових слів, із зазначенням проміжку часу пошуку/дати останнього пошуку. Ключові характеристики включених досліджень у ММА надані не у повному об'ємі, не вказано з якими СС ризиками було включено пацієнтів у кожне РКД.*

*У ММА непослідовне визначення СС ризику серед включених досліджень, зокрема зазначено про включення у підмережу досліджень за участі пацієнтів із підвищеним СС ризиком, а саме: встановлене ССЗ або захворювання нирок, або наявність кількох факторів СС ризику, однак не визначено яка саме категорія пацієнтів має низький СС ризик.*

*У ММА включені РКД, які вивчали ефективність та безпеку емпагліфлозину 5 мг, 10 мг, 15 мг, 25 мг (досьє подано на 10 мг та 25 мг); кінцеві точки ефективності представлені за МНН без зазначення дози емпагліфлозину для двох підмереж (пацієнти з високим ризиком та низьким ризиком).*

*Методологічна якість всіх включених досліджень була оцінена авторами ММА. Автори огляду не повідомили про джерела фінансування досліджень, включених до огляду. ММА проведений при фінансовій підтримці Європейського фонду вивчення лікування діабету, орієнтованого на пацієнта, для підтримки цілісного підходу до програми ЦД 2 типу (РАСТ Programme), за підтримки необмеженого освітнього гранту від AstraZeneca.*

*Необхідно зазначити, що пацієнти, які приймали участь у включених РКД були або наївні щодо лікування метформіном, або отримували метформін (у вигляді монотерапії або комбінованої терапії).*

*Заявник у таблиці 1 надає показники ефективності (OR – відношення шансів) схеми метформін з емпагліфлозином порівняно із схемою метформін з плацебо, однак це не є коректним представленням результатів, оскільки результати таблиці 1 - це результати, представлені у ММА для пацієнтів, які отримують метформін у вигляді або моно-, або комбінованої терапії.*



Отже, додаткове призначення пацієнтам з високим СС ризиком емпагліфлозину до метформіну (моно або у комбінації) достовірно покращує зменшення рівня глікованого гемоглобіну (OR -0,57; 95% від -0,71 до -0,42). В групі пацієнтів із високим СС ризиком додавання емпагліфлозину до метформіну (моно або комбінації) достовірно зменшує загальну (OR 0,67 (0,55 до 0,81) та СС смертність (OR 0,61 (0,49 до 0,77), зменшує кількість госпіталізацій з приводу СН (OR 0,65; 95% від 0,50 до 0,85).

Результати представлені у ММА для пацієнтів, які отримували терапію метформіном (моно або у комбінації) з низьким СС ризиком, не мали статистично достовірної різниці щодо смертності з усіх причин, смертності через СС причини, інсульту, ІМ, госпіталізація з приводу СН, діабетичної ретинопатії, ампутації при додаванні емпагліфлозину порівняно з плацебо на фоні терапії метформіном (моно- або комбінованої терапії).

У ММА Tsaras A, 2020 було включено 12 РКД ефективності емпагліглозину 10 мг та/або 25 мг у пацієнтів, які отримували терапію на основі метформіну (моно або у комбінації), з них у 6 дослідженнях монотерапію метформіном та у 6 дослідженнях комбіновану терапію метформіном.

Серед включених у ММА 6-и досліджень комбінованої терапії метформіну рандомізоване, багатоцентрове контрольоване клінічне дослідження EMPA-REG OUTCOME (публікація Zinman, 2015<sup>7</sup>) було статистично потужним дослідженням (2345 пацієнтів були включені у групу емпагліглозину 10 мг, 2342 пацієнтів були включені у групу емпагліглозину 25 мг, 2333 пацієнтів були включені у групу плацебо), результати якого були враховані у фармакоеконічному аналізі.

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME пацієнти об'єднаної групи емпагліглозин (10 мг+25 мг) мали наступні базові характеристики (середнє та стандартне відхилення): вік – 63,1 (8,6); глікований гемоглобін – 8,07 (0,85); індекс маси тіла – 30,6 (5,3); маса тіла – 86,3 (18,9). Пацієнти були переважно чоловічої статі (71,2%). За тривалістю ЦД 2 типу на момент початку дослідження учасники розподілялися наступним чином: менше 1 року – 2,7%; від 1-го року до 5-ти –15,2%; від 5-ти до 10-ти років – 25,1%; довше 10 років – 57%. Група плацебо була порівнювана за базовими характеристиками та тривалістю ЦД 2 типу до включення у дослідження, за відсотком пацієнтів, які отримували супутню антигіпертензивну, гіполіпідемічну, антикоагулянтну терапію з об'єднаною групою емпагліглозину.

Необхідно зазначити, що дане РКД включало пацієнтів, які вже мали встановлене ССЗ (ІМ в анамнезі; ІХС з ураженням двох або більше основних коронарних артерій або ураженням лівої головної коронарної артерії

<sup>7</sup>Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. B. Zinman, C.Wanner, J. M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, D. Biomath., T. Devins, O. E. Johansen, H. J. Woerle, U. C. Broedl, S. E. Inzucchi, N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/>

(наявність значного стенозу  $\geq 50\%$  звуження просвіту за даними ангіографії або попередня реваскуляризація або поєднання реваскуляризації в одній великій коронарній артерії та значного стенозу ( $\geq 50\%$  звуження просвіту) в іншій великій коронарній артерії); ІХС з односудинним враженням зі значним стенозом ( $\geq 50\%$  звуження просвіту за даними ангіографії), яка згодом не була успішно реваскуляризована, з позитивним неінвазивним стрес-тестом або виписка з лікарні з приводу нестабільної стенокардії  $\leq 12$  місяців до отримання згоди; епізод нестабільної стенокардії більше, ніж за 2 місяці з підтвердженням ІХС; інсульт (ішемічний або геморагічний) в анамнезі  $> 2$  місяці до отримання згоди; задокументована оклюзія периферичних артерій).

Щодо супутньої гіпоглікемічної терапії у даному РКД монотерапію ЦД 2 типу отримували 29,6% пацієнтів групи плацебо, у групі емпагліфлозину 10 мг - 30,0%, у групі емпагліфлозину 25 мг - 28,9%. Який саме ЛЗ включала в себе монотерапія у публікації не зазначено. З іншого боку метформін отримували (або у вигляді монотерапії, або у вигляді комбінованої терапії) 74,3 % пацієнтів групи плацебо, у групі емпагліфлозину 10 мг - 73,7%, у групі емпагліфлозину 25 мг - 73,9%. Також необхідно зазначити, що інсулін у групі плацебо отримували 48,6% пацієнтів, у групі емпагліфлозину 10 мг - 48,3%, у групі емпагліфлозину 25 мг - 47,8%; у групі плацебо 42,5% отримували сульфонілсечовину, у групі 10 мг - 10%, у групі емпагліфлозину 25 мг - 43,9%.

23,4% пацієнтів об'єднаної групи емпагліфлозин достроково припинили прийом досліджуваних ЛЗ (11,5% внаслідок розвитку побічних реакцій) та у групі плацебо - 29,3% (13,0% внаслідок розвитку побічних реакцій).

Первинна кінцева точка (смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт, або інсульт) відбулась у 10,5% (490 з 4687 учасників) у об'єднаній групі емпагліфлозину та у 12,1% (282 з 2333 учасників) у групі плацебо (HR-0,86; 95% CI від 0,74 до 0,99;  $p < 0,001$ ).

Вторинна кінцева точка (первинна кінцева точка+госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії) відбулась у 12,8% (599 з 4687 пацієнтів) у об'єднаній групі емпагліфлозину та у 14,3% (333 з 2333 пацієнтів) у групі плацебо (HR 0,89; 95% CI від 0,78 до 1,01;  $p < 0,001$ ).

Не виявлено суттєвої міжгрупової різниці за частотою інфаркту міокарда та інсульту, але в групі емпагліфлозину була значущо меншою частота серцево-судинних смертей (3,7% проти 5,9%; HR=0,62 (від 0,49 до 0,77);  $p < 0,001$ ), госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (2,7% проти 4,1% відповідно; HR=0,65 (від 0,5 до 0,85);  $p < 0,002$ ) та смертей з усіх причин (5,7% проти 8,3% відповідно, HR=0,68 (від 0,57 до 0,82);  $p < 0,001$ ).

У РКД проведений субаналіз щодо первинної точки та смерті від СС подій у пацієнтів групи плацебо та групи емпагліфлозин, які отримували метформін:

- первинна кінцева точка (смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт, або інсульт) відбулась у 9,9% (344 з 3459) пацієнтів, які отримували метформін (моно або у комбінації)+емпагліфлозин порівняно

з 10,9% (189 з 1734) пацієнтами, які отримували метформін (моно або у комбінації)+плацебо HR-0,92 (95% CI від 0,77 до 1,1; p=0,14).

• смерть від серцево-судинних причин відбулася у 3,4% (118 з 3459) пацієнтів, які отримували метформін (моно або у комбінації)+ емпагліфлозин у порівнянні з 4,8% (84 з 1734) пацієнтами які отримували метформін (моно або у комбінації) HR-0,71 (95% CI від 0,54 до 0,94; p=0,07).

**Щодо результатів аналізу безпеки заявленого ЛЗ** емпагліфлозину з огляду на відсутність мета-аналізів, які б відповідали критеріям включення/виключення, та з урахуванням відсутності в Україні локальних реєстрів пацієнтів з ЦД 2 типу, за даними яких можна було б відстежити профіль безпеки досліджуваних схем лікування у реальній клінічній практиці, заявником було проаналізовано побічні реакції (ПР), що наведені у публікації про результати дослідження EMPA-REG OUTCOME – Zinman, 2015.

Дані публікації Zinman, 2015 стосуються наступної кількості пацієнтів (які отримали принаймні одну дозу ЛЗ): група плацебо – 2333 учасників; група емпагліфлозину (сумарно 10 мг та 25 мг) – 4687 учасників. Наведені в таблиці 2 ПР спостерігалися в період між початком лікування та до 7 днів після отримання останньої дози досліджуваного ЛЗ.

**Таблиця 2.** Найбільш часті ПР, що спостерігалися у дорослих із ЦД 2 типу та високим СС ризиком при застосуванні метформіну в комбінації із емпагліфлозином (в дозі 10 мг/добу, 25 мг/добу) або плацебо. Розрахунок за даними дослідження EMPA-REG OUTCOME

ПР	Емпагліфлозин сумарно для 10 та 25 мг (n=4687)		Плацебо (n=2333)		Емпагліфлозин сумарно для 10 мг та 25 мг порівняно із плацебо (OR)	95% CI	p-value
	Абсолютні числа	%	Абсолютні числа	%			
Підтверджені гіпоглікемічні ПР/ загалом	1303	27,80	650	27,86	1,0	0,89-1,1	0,957
Підтверджені гіпоглікемічні ПР/ Потребували допомоги	63	1,34	36	1,54	0,9	0,58-1,3	0,506
Реакції, що відповідали інфекції сечовивідних шляхів	842	17,96	423	18,13	1,0	0,87-1,1	0,864
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	82	1,75	41	1,76	1,0	0,68-1,5	0,981

<b>Реакції, що відповідали інфекціям статевих органів</b>	<b>301</b>	<b>6,42</b>	42	1,80	3,7	2,70-5,2	<b>&lt;0,001</b>
Реакції, що відповідали гіповолемії	239	5,10	115	4,93	1,0	0,82-1,3	0,759
<b>Гостра ниркова недостатність</b>	246	5,25	<b>155</b>	<b>6,64</b>	0,8	0,63-1,0	<b>0,018</b>
<b>Гостре ураження нирок</b>	45	0,96	<b>37</b>	<b>1,59</b>	0,6	0,39-0,9	<b>0,022</b>
Діабетичний кетоацидоз	4	0,09	1	0,04	2,0	0,22-17,8	0,530
Тромбоемболії	30	0,64	20	0,86	0,7	0,42-1,3	0,308
Переломи кісток	179	3,82	91	3,90	1,0	0,76-1,3	0,867

Профіль ПР емпагліфлозину у дорослих із ЦД 2 типу та високим СС ризиком за даними дослідження EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676) Zinman, 2015, показує, що застосування емпагліфлозину достовірно призводить до розвитку інфекцій статевих органів: частота в групі емпагліфлозину - 6,42% (301 пацієнт) у порівнянні з 1,8% (42 пацієнта) в групі плацебо. При цьому емпагліфлозин достовірно зменшує смертність, частоту гострої ниркової недостатності та гострого ураження нирок.

Оскільки останнім часом гангрени Фурн'є було віднесено до важливих ризиків при застосуванні SGLT2i, заявником було розглянуто гіпотетичні підстави для виникнення такого ускладнення і наявні дані щодо частоти виникнення гангрени Фурн'є при застосуванні емпагліфлозину. Відповідно до даних публікації Hu, Yang, et al. 2020 за період від січня 2004 до вересня 2019 було виявлено 232 випадки гангрени Фурн'є при застосуванні препаратів емпагліфлозину (з них 209 випадків із застосуванням монопрепарату) з використанням даних U.S. FDA Adverse Event Reporting System. Відповідно до цих даних неможливо встановити точну частоту гангрени Фурн'є, що пов'язана із застосуванням SGLT2i, оскільки зв'язок між ЛЗ та ПР викривляється/спотворюється через супутнє застосування інших ЛЗ та супутніх коморбідних станів. Отже, можна говорити про відсутність реальних даних, які б засвідчували, що гангрена Фурн'є спричиняється застосуванням саме емпагліфлозину. Це відповідає даним інструкції для медичного застосування ЛЗ Джардінс. За результатами аналізу заявник зробив висновок, що на сьогодні не існує достовірних даних щодо впливу (в сторону збільшення або зменшення) емпагліфлозину в комбінації з метформіном на частоту ампутацій нижніх кінцівок чи частоту гіпоглікемій.

Також, заявник надав періодичний звіт PSUR, але оскільки дані конфіденційні, то у висновку не зазначаються.

В досьє представлений **перелік чинних міжнародних та вітчизняних клінічних рекомендацій**, настанов щодо ведення пацієнтів з ЦД 2 (в тому числі щодо застосування емпагліфлозину у пацієнтів з ризиком ССЗ).

В поданому досьє представлені міжнародні рекомендації щодо застосування заявленого ЛЗ емпагліфлозину, а саме – **ESC, EASD, ADA, AACE/ACE, DA, DC**.

**1. Настанова щодо діабету, предіабету, серцево-судинних захворювань 2019 ESC (Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD))<sup>8</sup>.**

Згідно з алгоритмом лікування пацієнтам з ЦД 2 типу та які мають ССЗ або високий чи дуже високий ризик ССЗ призначити:

- найвним пацієнтам починати лікування з монотерапії інгібіторами SGLT2 або агоністами GLP1-RAs;

- не найвним пацієнтам, які вже отримують лікування метформіном - додавати інгібітори SGLT2 або агоністи GLP1-RAs до вже існуючого лікування метформіном.

**2. Стандарт щодо медичної допомоги при діабеті, Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes (2020))<sup>9</sup>**

Фармакотерапія ЦД 2 типу:

9.4 Метформін є кращим початковим фармакологічним засобом для лікування ЦД 2 типу.

9.5 Після початку прийому метформін слід продовжувати до тих пір, поки він переноситься та не протипоказаний; інші засоби, включаючи інсулін, слід додати до метформіну.

9.6 У деяких пацієнтів на початку лікування можна розглянути можливість ранньої комбінованої терапії, щоб продовжити час до неефективності лікування.

9.7 Необхідно розглянути можливість раннього введення інсуліну, якщо є ознаки тривалого катаболізму (втрата ваги), якщо є симптоми гіперглікемії або коли рівень А1С (0,10% [86 ммоль/моль]) або рівень глюкози в крові (300 мг /дл [16,7 ммоль/л]) дуже високі.

- У пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленою ІХС чи множинними факторами ризику ІХС чи діабетичною нирковою хворобою інгібітор SGLT2 з продемонстрованою серцево-судинною вигодою рекомендований для

<sup>8</sup><https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>

<sup>9</sup>[https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement\\_1.DC1/Standards\\_of\\_Care\\_2020.pdf](https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf)

зниження ризику значних небажаних СС подій та госпіталізацій внаслідок СН;

- У пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленою СН інгібітор SGLT2 знижує ризик госпіталізації внаслідок СН;

Під високим ризиком ІХС мається на увазі, наприклад, пацієнти  $\geq 55$  років із коронарним стенозом, каротидним стенозом або стенозом артерій нижніх кінцівок  $>50\%$  або гіпертрофією лівого шлуночка.

- За наявності клінічної картини ІХС препаратами першої лінії є GLP-1 RA або інгібітори SGLT2 (якщо нормальна рШКФ). За наявності СН або ХНН препаратами першої лінії є інгібітори SGLT2 (якщо нормальна рШКФ), а у разі, якщо інгібітори SGLT2 не переносяться або протипоказані чи зменшена рШКФ, призначаються GLP-1 RA.

- Вибір першої лінії терапії для пацієнтів без високого ризику АБО без встановленого діагнозу ІХС, ХНН або СН залежить від пріоритетів терапії: (а) переконлива потреба мінімізувати випадки гіпоглікемії – інгібітори DPP-4, або GLP-1 RA, або інгібітори SGLT2, або тіазолідиндіон; (б) переконлива потреба мінімізувати збільшення ваги або сприяти схудненню – GLP-1 RA або інгібітори SGLT2; (в) за браком фінансових ресурсів – препарати сульфонілсечовини або тіазолідиндіон.

**3. Американська асоціація клінічних ендокринологів та Американський коледж ендокринології, заява про консенсус (American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. AACE/ACE Consensus Statement, 2020)<sup>10</sup>.**

Пацієнтам з ЦД 2 типу незалежно від рівня HbA1c рекомендовано призначати агоністи GLP1 та інгібітори SGLT2 у випадку наявності атеросклеротичного ССЗ та/або ХНН.

**4. Ведення ЦД 2 типу, керівництво для загальної практики, Австралія (Diabetes Australia. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice, 2020)<sup>11</sup>.**

Включає два підходи - загальний та з точки зору наявності/ відсутності високого чи дуже високого ризику ССЗ:

1) Загальний підхід:

Перша лінія: Метформін повинен бути ЛЗ вибору через низький ризик гіпоглікемії та збереження ваги тіла (Сильна рекомендація, докази високої якості).

Якщо метформін протипоказано розглянути препарати сульфонілсечовини. Якщо протипоказані препарати сульфонілсечовини - розглянути інсулін або інші групи ЛЗ (DPP-4i, SGLT2i, тіазолідиндіони, або GLP-1 RA).

<sup>10</sup><https://journals.aace.com/doi/10.4158/CS-2019-0472>

<sup>11</sup><https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx>

Друга лінія: до першої лінії додається ще 1 ЛЗ, виходячи із клінічних міркувань пацієнт-орієнтованого підходу, серед переважаючих ЛЗ: SGLT2i або DPP-4i, або препарат сульфонілсечовини, або GLP-1 RA - інсулін. Найменш вірогідно застосовні ЛЗ: акарбоза чи тiazолідиндіони.

Третя лінія: до другої лінії додається ще 1 ЛЗ, виходячи із клінічних міркувань пацієнт-орієнтованого підходу, серед переважаючих ЛЗ: SGLT2i або DPP-4i, або препарат сульфонілсечовини, або GLP-1 RA, або інсулін. Найменш вірогідно застосовні ЛЗ: акарбоза чи тiazолідиндіони.

2) З точки зору наявності/відсутності високого чи дуже високого ризику ССЗ, підхід враховує застосування цукрознижуючих ЛЗ, включно у пацієнтів з ризиком або наявними ССЗ.

Мають бути призначені інгібітори SGLT2 при встановленні ССЗ та недостатньому контролі глікемії, незважаючи на метформін, для зниження ризику серцево-судинних подій та зниження ризику госпіталізації з приводу СН (Сильна рекомендація, докази високої якості).

#### **5. Керівництво по діабету, Канада (Diabetes Canada, 2018)<sup>12</sup>.**

У якості I лінії призначити метформін.

Вирішуючи, який засіб додати після метформіну, слід враховувати як короточасний вплив препарату на глікемічний контроль, так і його довгостроковий вплив на клінічні ускладнення. Слід надати пріоритет ЛЗ, що демонструють здатність не тільки у зниженні рівня глюкози, але й зменшують довгостроковий ризик розвитку мікросудинних та/або серцево-судинних ускладнень. Препаратами вибору у такому випадку є емпaгліфлозин (Сильна рекомендація, докази високої якості), або ліраглутид (Сильна рекомендація, докази високої якості), або канагліфлозин (Слабка рекомендація; докази помірної якості).

#### **6. Щодо чинних галузевих стандартів України.**

Вивчення питання щодо нормативно-правового супроводу захворювання ЦД 2 в Україні виявило прогалини у наданні медичної допомоги. По-перше, це відсутність оновлення діючого стандарту з управління ЦД 2 типу. Станом на квітень 2021, в Україні є діючим застарілий Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. За рахунок чого у алгоритм протоколу з медикаментозного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу не включено нову групу інгібіторів SGLT-2 (та емпaгліфлозин включно), яку було зареєстровано в Україні після 2012 року. Нові клінічні протоколи фінського медично-наукового товариства Duodecim Medical Publications Ltd, це єдині на даний час оновлені протоколи, які МОЗ рекомендує для використання в Україні на додаток до застарілих уніфікованих клінічних протоколів. Але їх стислий формат не передбачає представлення розширеного алгоритму лікування пацієнтів з ЦД 2 типу та чітких дій клінічного фахівця з урахуванням різних

<sup>12</sup><https://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf>

чинників, що можуть впливати на перебіг захворювання, такі як цільове значення HbA1c, ССЗ, маса тіла, АТ, ниркові захворювання та ін.

*Звертаємо увагу, що станом на час підготовки висновку ведеться робота мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Цукровий діабет I тип», «Цукровий діабет II тип», «Нецукровий діабет» відповідно до наказу МОЗ від 16.02.2021 року N 265.*

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>13</sup>:

- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу<sup>14</sup>, затвердженому наказом МОЗ України від 21.12.2012 №1118 заявлений ЛЗ емпагліфлозин відсутній (на час затвердження протоколу не був зареєстрований в Україні):

#### 4.2. Медикаментозні методи лікування ЦД 2 типу.

Положення протоколу цукрознижуючі ЛЗ та інсулінотерапія призначені для досягнення найкращого контролю глікемії та виключення частих або важких гіпо/гіперглікемій.

• Рівень HbA1c > 7% після зміни способу життя (раціонального харчування та підвищення фізичної активності) – метформін;

• Якщо рівень HbA1c > 7% тримається після призначення метформіну - метформін + сульфонілсечовина або глініди (або розглянути заміну сульфонілсечовини (або глінідів) інгібіторами ДПП-4 або аналогом ГПП-1 або тіазолідиндіонами, якщо є значний ризик гіпоглікемії (або її наслідків) або якщо сульфонілсечовина не переноситься або протипоказана, розглянути додавання інсуліну швидкої дії для осіб з неупорядкованим способом життя);

• Якщо рівень HbA1c > 7% тримається після призначення метформін + сульфонілсечовина або глініди - розглянути додавання інсуліну, зокрема, у пацієнтів з явною гіперглікемією та HbA1c > 9% базальний інсулін + метформін + сульфонілсечовина (розглянути додавання інгібітору ДПП-4 або тіазолідиндіону замість інсуліну, якщо прийом інсуліну неприйнятний).

**7. Настанова DUODECEM Medical Publications, Ltd. Настанова 00488. Лікування і спостереження при діабеті 2 типу, 2017<sup>15</sup>.**

- ЛЗ, що продемонстрували зменшення мікросудинних ускладнень, включають метформін, препарати сульфонілсечовини та інсулін. Ці ЛЗ також знижують ризик розвитку ССЗ при нещодавно діагностованому ЦД 2 типу. Емпагліфлозин запобігає розвитку нефропатії та уповільнює її прогресування. Лікування і спостереження при ЦД 2 типу ССЗ при нещодавно діагностованому ЦД 2 типу. Емпагліфлозин запобігає розвитку нефропатії та уповільнює її прогресування.

<sup>13</sup>[https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

<sup>14</sup>[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012\\_1118ykpm.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm.pdf)

<sup>15</sup><https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3325>



- Якщо у пацієнта вже наявне ССЗ, зокрема СН, емпагліфлозин демонструє зниження частоти серцево-судинних подій. З метою суто глікемічного контролю, без врахування ССЗ, емпагліфлозин рекомендований як монотерапія, якщо метформін та сульфонілсечовина протипоказані. Якщо ж метою лікування, окрім глікемічного контролю є й профілактика серцево-судинної смертності, тоді пацієнтам з підвищеним ризиком ССЗ рекомендований емпагліфлозин або ліраглутид.

- Якщо у пацієнта вже наявне ССЗ, зокрема СН, емпагліфлозин демонструє зниження частоти СС подій. Піоглітазон знижує частоту СС подій (інфаркт міокарда або інсульт) у пацієнтів з інсультом та ТІА. Ліраглутид знижує частоту СС подій у пацієнтів з підвищеним ризиком ССЗ.

- У нещодавньому дослідженні емпагліфлозин та ліраглутид мали більш сприятливий вплив на СС події у пацієнтів з підвищеним СС ризиком.

### **3) Дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні**

З урахуванням спеціальної цінової пропозиції від заявника значення інкрементального показника ефективності витрат ICER для емпагліфлозину у комбінації з метформіном у порівнянні з монотерапією метформіном для лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та дуже високим ризиком та встановленим ССЗ, з метою глікемічного контролю та зниження ризику розвитку СС ускладнень, в Україні становить ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Значення інкрементального показника ефективності витрат ICER не перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України, що є рекомендованим порогом готовності платити для України. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є ефективними, оскільки значення ICER знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 100 468,64 грн до 301 405,92 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2020 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 22.03.2021<sup>16</sup>.

Показник ICER розраховувався, виходячи з конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб емпагліфлозин ██████ грн за 1 упаковку, що містить таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг емпагліфлозину; по 10 таблеток у перфорованому блістері; по 3 блістери у картонній коробці, що є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України №334 від 24.02.2021 оптово-відпускну ціну на ██████%.

### **4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу**

<sup>16</sup><http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

Ефективність витрат емпагліфлозину була оцінена із застосуванням методу витрати-корисність (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування емпагліфлозину.

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі марковського ланцюга з 3-місячними циклами та часовим горизонтом 37 років. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 2 основні стани здоров'я для обох груп дослідження: життя та смерть. Крім того, для стану “життя” модель також розподіляє пацієнтів на тих, хто в кожен цикл мав нефатальний інфаркт міокарду, нефатальний інсульт, госпіталізацію при нестабільній стенокардії, госпіталізацію з приводу серцевої недостатності або реваскуляризацію.

В модель було включено лише прямі витрати, зокрема витрати на лікарські засоби, витрати на лікування побічних реакцій та витрати на діагностику та моніторинг (консультацію із сімейним лікарем та моніторинг глікемічного профілю, проведення додаткових специфічних обстежень для моніторингу рівня СС ризику, УЗД серця, кардіограму та консультацію кардіолога). Непрямі витрати (витрати, пов'язані з неможливістю особи в період захворювання брати участь у виробничому процесі) не враховувалися, оскільки досліджуваною популяцією є особи пенсійного віку.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Результати фармакоекономічного аналізу емпагліфлозину

№	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> емпагліфлозин+метформін</p> <p><i>Компаратор:</i> метформін без додавання емпагліфлозину</p> <p>Оскільки порівнювані медичні технології мають різну терапевтичну ефективність, а одиницею виміру ефективності є якість життя пов'язана із здоров'ям (корисність), для оцінки ефективності витрат був використаний метод “витрати-корисність” (cost-utility analysis). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти ЦД 2 типу, що мають дуже високий ризик та встановлене ССЗ, які потребують зниження ускладнень та зменшення рівня смертності від ССЗ.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання 37 років, враховуючи що початковий середній вік когорти становив 63,1 роки відповідно до дослідження EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015)<sup>17</sup>.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p>

		<p>Дані щодо ефективності та безпеки: Zinman et al., 2015 (дослідження EMPA-REG OUTCOME)<sup>17</sup>.</p> <p>Дані щодо корисності при обраних станах: показник базової корисності розраховано заявником на підставі даних з публікацій Men, 2020<sup>18</sup> та Zhang, 2012<sup>19</sup>. Також враховані втрати корисності, пов'язані з ключовими побічними явищами, такими як інфекції статевих органів або пошкодження нирок (Sullivan, 2016<sup>20</sup>; Lindgren, 2007<sup>21</sup>).</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 37-річного часового горизонту було отримано результат 9,34 QALY для метформіну без додавання емпагліфлозину і 10,17 QALY з додаванням емпагліфлозину до метформіну, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,84 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель: Прямі медичні витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Витрати на застосування емпагліфлозину</li> <li>● Витрати на застосування метформіну</li> <li>● Витрати на супутню антигіпертензивну терапію, що отримують пацієнти із ЦД 2 типу.</li> <li>● Витрати на лікування побічних реакцій</li> <li>● Витрати на діагностику та моніторинг (консультація із сімейним лікарем та моніторинг глікемічного профілю, проведення додаткових специфічних обстежень для моніторингу рівня СС ризику, УЗД серця, кардіограма та консультація кардіолога).</li> </ul> <p>Вартість емпагліфлозину розрахована на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника. Вартість метформіну, що становить 2,1773 грн за DDD, отримано на основі даних з наказу МОЗ України від 15.02.2021 № 251 "Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 10 лютого 2021 року".</p> <p>Для аналізу витрат на медичні послуги використовувалися наступні джерела:</p>

<sup>17</sup>Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.

<sup>18</sup>Men P, Liu T, Zhai S. Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with High Cardiovascular Risk: A Model-Based Cost-Utility Analysis in China. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Aug 11;13:2823-2831. doi: 10.2147/DMSO.S266901. PMID: 32848438; PMCID: PMC7431175.

<sup>19</sup>Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). Diabetes Care. 2012 Nov;35(11):2250-6. doi: 10.2337/dc11-2478. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22837369; PMCID: PMC3476906.

<sup>20</sup>Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. Value Health. 2016 Dec;19(8):1002-1008. doi: 10.1016/j.jval.2016.05.018. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27987626.

<sup>21</sup>Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jönsson B; IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. Eur Heart J. 2007 Jun;28(12):1448-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehm020. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17371782.

		<p>1. Основне джерело - Порядок реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II—IV кварталах 2021 року, затверджений постановою КМУ від 15.02.2021 № 1334.</p> <p>2. Додаткове (для обґрунтування припущень) - «Тарифи на послуги з надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», затвердженими наказом МОЗ України №1189 від 28.09.2017.</p> <p>Результат моделювання Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 37 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн Сумарні витрати на компаратор на горизонт моделювання 37 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн Різниця витрат: ██████████ грн</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 10%. Результати були найбільш чутливими до початкового віку когорти, корисності базового стану пацієнтів без випадків СС подій та витрат на емпагліфозин. Оскільки модель враховує початковий вік когорти та показник корисності, що отримані з дослідження, а надана цінова пропозиція гарантується заявником, результати економічного аналізу можна вважати надійними. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER знаходився в межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY. Навіть максимальне значення ICER за результатами проведеного аналізу чутливості не перевищувало порогові значення ефективності витрат.</p>
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Заявником було зроблено припущення, що витрати на лікування захворювань нирок та ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів є аналогічними витратам на лікування генітальних інфекцій.</li> <li>- У розрахунках у якості ціни на метформін було використано розмір реімбурсації його добової дози за програмою “Доступні ліки” згідно з наказу МОЗ України від 15.02.2021 № 251 "Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 10 лютого 2021 року", а саме: 2,1773 грн/DDD з округленням до 2,18 грн/DDD.</li> <li>- Якість життя, пов'язана із здоров'ям, пацієнтів була визначена на підставі базового значення корисності для клінічних станів з урахуванням її зниження внаслідок нефатального інфаркту міокарду, нефатального інсульту, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії, госпіталізації з приводу серцевої недостатності, реваскуляризації та при виникненні серйозних побічних реакцій.</li> </ul>

		- Показники відсутності користі (disutilities) для розрахунку QALY були взяті за даними, отриманими для Великобританії (Sullivan and Ghushchyan, 2016; Lindgren et al., 2007), що пов'язано із відсутністю відповідних даних для умов України.
--	--	--

Отже, додавання емпагліфлозину до метформіну забезпечує додаткові 0,84 QALY порівняно із монотерапією метформіном. При додаванні емпагліфлозину додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають ██████████ грн, тобто такі витрати є ефективними, що не перевищує рекомендований поріг готовності платити для України.

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

1. Показник базової корисності було розраховано заявником самостійно на основі даних з різних джерел як середнє арифметичне трьох значень - два із значень були отримані з публікації Zhang et al, 2012, а саме: середній показник корисності для здоров'я, отриманий за EQ-5D для хворих на ЦД 2 типу із середнім часом з моменту встановлення діагнозу 11,3 років, а також змодельований показник корисності для особи з ЦД 2 типу без ускладнень, факторів ризику ССЗ або супутніх захворювань; третє значення було отримане з економічного дослідження Men et al, 2020, де вивчалася ефективність витрат емпагліфлозину в Китаї. Зазначаємо, що як вхідні дані доцільно використовувати не усереднений показник корисності із літературних джерел гетерогенних за методологією його визначення, а показник корисності з джерела, що має найкращу методологічну якість, із включенням цього параметру до аналізу чутливості для визначення впливу його зміни в рамках можливого діапазону на результат ICER.

2. При розрахунку витрат на лікування побічних реакцій заявником було зазначено, що до розрахунку було включено лише ті побічні реакції, за якими було виявлено статистичну значущість різниці у вірогідності її виникнення між групами порівняння, яку заявником було визначено самостійно. Зазначаємо, що п. 4.3.11 Настанови рекомендовано включення до розрахунку витрат частих та серйозних побічних реакцій. Таким чином, при розрахунку витрат заявником не було враховано такі часті та серйозні побічні реакції, як переломи кісток, що виникали у 3,9% пацієнтів в групі плацебо та 3,8% в групі емпагліфлозину ( $p=0,867$ ) на фоні базової цукрознижувальної терапії; реакції, що відповідали гіповолемії (event consistent with volume depletion), що виникали з частотою 4,9% в групі плацебо та 5,1% в групі емпагліфлозину ( $p=0,759$ ) за даними РКД EMPA-REG OUTCOME. У той же час, наприклад, заявником було включено до розрахунків ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, що виникали у 1,76% пацієнтів у групі плацебо та 1,75% пацієнтів в групі емпагліфлозину ( $p=0,981$ ).

3. Одним з параметрів ефективності порівнюваних інтервенцій є щорічна частота припинення лікування внаслідок виникнення побічних реакцій

(*annualized discontinuation rates*), яку було враховано заявником в аналізі ефективності витрат. Однак при проведенні аналізу було враховано лише фінансові наслідки припинення терапії. В той час як передчасне припинення лікування матиме вплив і на сумарні роки доданого життя, скориговані на якість (QALY). Зазначаємо, що за умови включення впливу припинення лікування як до розрахунку витрат, так і до розрахунку результатів, а саме QALY, значення показника ICER збільшиться, але буде знаходитись в межах порогу готовності платити для України.

### **Аналіз впливу на бюджет**

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання емпагліфлозину до метформіну порівняно із монотерапією метформіном на підставі прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом емпагліфлозин, розраховано на підставі даних офіційного сайту НСЗУ «Деталізація виписаних електронних рецептів за програмою реімбурсації «Доступні ліки» (кількість пацієнтів була розрахована базуючись на даних щодо відпущених DDD для МНН метформін) та складає 143 491 особи за даними 2020 року.

*Варто врахувати, що відповідно до інструкції для медичного застосування емпагліфлозин може бути застосований у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами, а тому кількість пацієнтів, що можуть потребувати додавання емпагліфлозину до базової гіпоглікемізуючої терапії, може бути вищою.*

Епідеміологія факторів ризику при ЦД 2 типу заявником була отримана за даними міжнародних джерел і клінічних фахівців, згідно з якими було сформовано структуру когорти пацієнтів з ЦД 2 типу в залежності від ризику розвитку СС ускладнень.

*Зазначаємо, що відсоткове співвідношення пацієнтів з ЦД 2 типу в залежності від ризику СС ускладнень було екстрапольовано на Україну з даних, отриманих для популяції Середземномор'я (Ana M Cebrián-Cuenca et al., 2020<sup>22</sup>).*

Заявником було використано наступний сценарій забезпечення пацієнтів заявленим лікарським засобом:

1-й рік - початок лікування з нововиявлених пацієнтів із ЦД 2 типу та дуже високим ризиком (встановленим ССЗ), частка яких складає 26,67% від кількості пацієнтів з ЦД 2 типу.

---

<sup>22</sup>Cebrián-Cuenca AM, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, Orozco-Beltrán D, Consuegra-Sánchez L. Half of patients with type 2 diabetes mellitus are at very high cardiovascular risk according to the ESC/EASD: data from a large Mediterranean population. Eur J Prev Cardiol. 2020 Nov 14. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa073. Epub ahead of print. PMID: 33733654.

2-й рік - розширення когорти пацієнтів та охоплення всіх пацієнтів з дуже високим ризиком (встановленим ССЗ) та яких вже залучено до програми реімбурсації.

3-й рік - розширення когорти пацієнтів та охоплення всіх пацієнтів, яких залучено до програми реімбурсації та, які мають дуже високий ризик (інші групи, що не включають встановлене ССЗ) - 26,68%.

4-й рік - розширення когорти пацієнтів та охоплення всіх пацієнтів, яких вже залучено до програми реімбурсації та, які мають високий ризик - 39,60%.

5-й рік – долучення нових пацієнтів не планується, оскільки всі групи ризику буде покрито за 4 роки.

*Відповідно до публікації Ana M Sebrián-Cuenca et al., 2020 та клінічної настанови щодо діабету, предіабету, серцево-судинних захворювань Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), 2019<sup>23</sup> до пацієнтів з дуже високим ризиком належать пацієнти:*

- з встановленим ССЗ. До ССЗ відносять ішемічну хворобу серця, інсульт, периферичну артеріопатію та серцеву недостатність;

- з порушенням функції органів-мішеней, що включає протеїнурію (відношення альбуміну до креатиніну  $>300$  мг/г), тяжку ниркову недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $<30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), гіпертрофію лівого шлуночка або ретинопатію (за визначенням заявника - це інші групи, що не включають встановлене ССЗ);

- що мають 3 і більше факторів ризику, а саме вік  $\geq 50$  років, гіпертонію, дисліпідемію, куріння, ожиріння (індекс маси тіла  $>30$  кг/м<sup>2</sup>).

*До пацієнтів з високим ризиком належать пацієнти із ЦД 2 типу, що триває 10 років і більше, без пошкодження органів-мішеней та які мають будь-який інший додатковий фактор ризику.*

Заявником при проведенні аналізу впливу на бюджет використано припущення, які використовуються для розрахунку кількісного складу цільової популяції:

1) у 2022 році буде продовжуватись зростання кількості пацієнтів у реєстрі реімбурсації, відсоток зростання буде такий же, як і в попередньому році (11%). Заявник також зазначив, що оцінювати такий приріст, як стабільний на наступні 5 років не можна, оскільки його було визначено лише за даними дворічного періоду (з II кварталу 2019 року по I квартал 2021 року), що пов'язано із терміном впровадження програми реімбурсації “Доступні ліки”.

2) у 2022 році кількість пацієнтів у реєстрі реімбурсації досягне свого плато і не буде змінюватися протягом наступних 4-х років.

*Варто зазначити, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленої медичної технології може бути більшою, з огляду на те, що за даними Центру медичної статистики МОЗ України поширеність*

<sup>23</sup><https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>

інсулінонезалежного ЦД 2 типу у 2017 році становила 1 184 424 осіб<sup>24</sup>, за розрахунками заявника з використанням лінійної регресії, у 2020 році це значення складає 1 354 901 осіб, а до програми реімбурсації “Доступні ліки” у 2020 році було залучено 143 491 пацієнта (оціночна кількість пацієнтів за даними НСЗУ), що складає близько 11% від загальної потреби. Прогнозування щорічного приросту кількості пацієнтів у реєстрі реімбурсації містить елемент невизначеності та потребує щорічного перегляду на основі реальних даних.

Крім того, в розрахунках впливу на бюджет для усієї когорти, заявник припустив, що нові пацієнти будуть звертатися до лікаря впродовж кожного року поступово - рівномірно протягом чотирьох кварталів (1/4 всіх пацієнтів лікуватиметься увесь рік, 1/4 протягом трьох кварталів, 1/4 протягом двох кварталів і 1/4 лише один квартал).

Аналіз впливу на бюджет було проведено заявником на підставі дисконтованих витрат, що, відповідно, зменшує загальний вплив на бюджет впродовж всього горизонту оцінки. Звертаємо увагу, що методологією аналізу впливу на бюджет застосування дисконтування (використання дисконтованих витрат з моделі Маркова) не передбачено.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, надано в таблиці 4.

**Таблиця 4.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом емпагліфлозин	4 210	46 688	89 183	152 256	152 256
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують метформін	4 210	46 688	89 183	152 256	152 256
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений	0	0	0	0	0

<sup>24</sup><http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>



лікарський засіб емпагліфлозин					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують метформін	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб емпагліфлозин	4 210	46 688	89 183	152 256	152 256
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>					
<b>Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без емпагліфлозину, грн</b>					
• витрати на метформін					
• Інші прямі медичні витрати					
<b>Новий сценарій – витрати у схемі лікування з емпагліфлозином, грн</b>					
• витрати на емпагліфлозин					
• витрати на емпагліфлозин + метформін					
• Інші прямі прямі медичні витрати					
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>					

*Оскільки за даними заявника передбачено поступове включення пацієнтів спочатку із встановленим ССЗ, а згодом і інших всіх пацієнтів з дуже високим та високим ризиком СС ускладнень, то вплив на бюджет буде стрімко зростати впродовж п'яти років аналізу та, з огляду на те, що терапія є*

пожиттєвою, вплив на бюджет у подальші роки буде дорівнювати показникам витрат п'ятого року за умови сталості популяції.

Зауважуємо, що оцінка ефективності витрат ґрунтується на даних РКД EMPA-REG OUTCOME, в яке включено лише пацієнтів дуже високого ризику (із підтвердженням ССЗ), в той час як у розрахунок цільової популяції для аналізу впливу на бюджет заявником було додатково включено пацієнтів дуже високого ризику інших груп, що не включають підтвержене ССЗ, та пацієнтів, які мають високий ризик.

Відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію додавання емпагліфлозину до метформіну, тобто повного переходу на додавання нової медичної інтервенції, додатковий вплив на бюджет на перший рік буде середнім (буде знаходитися в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн), на наступні чотири роки буде великим (становитиме більше 80 млн грн) і перевищуватиме рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) складатимуть [REDACTED] грн, а при додаванні емпагліфлозину (“новий сценарій”) – [REDACTED] грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу емпагліфлозин потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі [REDACTED] грн.

Звертаємо увагу на те, що у наданому заявником аналізі впливу на бюджет проведено порівняння сумарних прямих медичних витрат із шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні, в той час як шкала орієнтована на оцінку впливу на бюджет лише лікарського засобу.

Заявником зроблено підсумок, що додавання емпагліфлозину до існуючого стандартного лікування лікування ЦД 2 типу із застосуванням метформіну покращить якість життя пацієнтів за рахунок зменшення СС подій і пов'язаних з ними госпіталізацій.

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)**

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого ЛЗ емпагліфлозин+метформін у порівнянні з метформіном+плацебо у досьє надана з систематичного огляду з мережевим мета-аналізом Tsapas, 2020.

У ММА Tsapas A, 2020 було включено 12 РКД, що вивчали ефективність емпагліфлозину 10 мг та/або 25 мг у пацієнтів, які отримували терапію на основі метформіну (моно або у комбінації), з них у 6 дослідженнях монотерапію метформіном та у 6 дослідженнях комбіновану терапію метформіном. Серед включених у ММА 6-и досліджень комбінованої терапії метформіну статистично потужним дослідженням було рандомізоване, багатоцентрове контрольоване клінічне дослідження EMPA-REG OUTCOME

(Zinman, 2015)<sup>25</sup>. Результати даного РКД були враховані у фармакоекономічному аналізі, однак не представлені у п.8. клінічного розділу досьє.

Результати ММА представлені для пацієнтів з ЦД 2 типу і високим СС ризиком (*встановлене ССЗ або захворювання нирок, або наявність кількох факторів СС ризику*) та низьким СС ризиком.

Додаткове призначення пацієнтам з високим СС ризиком емпагліфлозину до метформіну (моно або у комбінації) достовірно покращує зменшення рівня глікованого гемоглобіну, достовірно зменшує загальну та СС смертність, зменшує кількість госпіталізацій з приводу СН.

Результати представлені у ММА для пацієнтів, які отримували терапію метформіном (моно або у комбінації) з низьким СС ризиком, не мали статистично достовірної різниці щодо смертності з усіх причин, смертності через СС причини, інсульту, ІМ, госпіталізація з приводу СН, діабетичної ретинопатії, ампутації при додаванні емпагліфлозину порівняно з плацебо на фоні терапії метформіном (моно- або комбінованої терапії).

Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ емпагліфлозин у досьє представлені аналізом ПР у дорослих із ЦД 2 типу та високим СС ризиком (*пацієнтів, які вже мали встановлене ССЗ*) за даними дослідження EMPA-REG OUTCOME (Zinman, 2015).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що додавання емпагліфлозину до метформіну має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з монотерапією метформіном, та знаходиться в межах порогу готовності платити для України, що є коректним.

Результат проведеного заявником аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що повний перехід до застосування емпагліфлозину у комбінації з метформіном перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності у 152 млн грн та матиме великий вплив на бюджет, що є коректним. Описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на розраховані показники сукупних витрат, тим не менше вплив на бюджет залишатиметься великим.

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що**

<sup>25</sup> Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, D. Biomath., T. Devins, O. E. Johansen, H. J. Woerle, U. C. Broedl, S. E. Inzucchi, N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/>

**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.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу емпагліфлозин щодо можливості включення заявленого ЛЗ до Національного переліку основних лікарських засобів із забезпеченням доступу через відшкодування в аптечній мережі через програму реімбурсації «Доступні ліки».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Емпагліфлозин (канагліфлозин і дапагліфлозин як терапевтичні альтернативи) включений до розділу 18 «Лікарські засоби для лікування ендокринних захворювань» Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (22 версія, 2021)<sup>26</sup> як доповнення до лікування дорослих з ЦД 2 типу з наявним або з високим ризиком ССЗ та/або діабетичної нефропатії.

За результатами проведеної експертизи встановлено, що за даними систематичного огляду з мережевим мета-аналізом (Tsapas A, 2020) у пацієнтів із високим СС ризиком (*встановлене ССЗ або захворювання нирок, або наявність кількох факторів СС ризику*) додаткове призначення емпагліфлозину до метформіну (монотерапії або комбінованої терапії) достовірно покращує зменшення рівня глікованого гемоглобіну (OR -0,57; 95% від -0,71 до -0,42), достовірно зменшує загальну (OR 0,67 (0,55 до 0,81) та СС смертність (OR 0,61 (0,49 до 0,77), зменшує кількість госпіталізацій з приводу СН (OR -0,65; 95% від 0,50 до 0,85).

Результати представлені у ММА для пацієнтів, які отримували терапію метформіном (моно або у комбінації) з низьким СС ризиком, не мали статистично достовірної різниці щодо смертності з усіх причин, смертності через СС причини, інсульту, ІМ, госпіталізація з приводу СН, діабетичної ретинопатії, ампутації при додаванні емпагліфлозину порівняно з плацебо на фоні терапії метформіном (моно- або комбінованої терапії).

Профіль безпеки емпагліфлозину в досьє оцінювався на основі даних дослідження EMPA-REG OUTCOME (Zinman B., 2015) та за даними періодично оновлюваного звіту з безпеки (PSUR/PBRER s00077934-01), але оскільки дані звіту конфіденційні, то у висновку не зазначаються.

За даними дослідження EMPA-REG OUTCOME статистично значущими ( $p < 0,05$ ) результатами для об'єднаної групи емпагліфлозину (порівняно із плацебо) у пацієнтів з високим СС ризиком (*пацієнтів, які вже мали встановлене ССЗ*) були: ПР, що відповідали інфекціям статевих органів (OR

<sup>26</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

3,7; 95% CI 2,70-5,2;  $p < 0,001$ ), гостра ниркова недостатність (OR 0,8; 95% CI 0,63-1,0;  $p = 0,018$ ), гостре ураження нирок (OR 0,6; 95% CI 0,39-0,9;  $p = 0,22$ ). Частота виникнення гіпоглікемій ( $p = 0,957$ ), реакцій, що відповідали інфекції сечовивідних шляхів ( $p = 0,864$ ), ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів ( $p = 0,981$ ), реакцій, що відповідали гіповолемії ( $p = 0,759$ ), діабетичного кетоацидозу ( $p = 0,530$ ), тромбоемболії ( $p = 0,308$ ), переломів кісток ( $p = 0,867$ ) не дають підстав вважати, що емпагліфлозин гірший за плацебо.

За результатами аналізу ефективності витрат проведеного заявником емпагліфлозин забезпечує додаткові 0,84 QALY порівняно із монотерапією метформіном. При додаванні емпагліфлозину додаткові витрати на один додатково набутий QALY складають ██████████ грн, що показує, що ці витрати є ефективними і не перевищують рекомендований поріг готовності платити для України, знаходяться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 100 468,64 грн до 301 405,92 грн).

Відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні сценарію додавання емпагліфлозину до метформіну, тобто повного переходу на додавання нової медичної інтервенції, додатковий вплив на бюджет на перший рік буде середнім (буде знаходитися в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн), на наступні чотири роки буде великим (становитиме більше 80 млн грн) і перевищуватиме рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) складатимуть ██████████ грн, а при додаванні емпагліфлозину (“новий сценарій”) – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу емпагліфлозин потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

Зауважимо, що оцінка ефективності витрат ґрунтується на даних клінічного дослідження EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015), в яке включено пацієнтів з ЦД 2 типу та дуже високим СС ризиком із підтвердженим ССЗ, в той час як у розрахунок цільової популяції для аналізу впливу на бюджет заявником було включено як пацієнтів дуже високого ризику (з підтвердженим ССЗ або ураженням органів-мішеней), так і пацієнтів, які мають високий ризик.

Отже, застосування емпагліфлозину у комбінації з метформіном має додану клінічну користь для пацієнтів із ЦД 2 типу та дуже високим ризиком ССЗ, і додаткові витрати на емпагліфлозин за заявленою ціною є ефективними та знаходяться у межах рекомендованого порогу від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення у порівнянні з метформіном без додавання емпагліфлозину для пацієнтів з ЦД 2 типу та підтвердженим серцево-судинним захворюванням.

Враховуючи вищезазначене рекомендовано розглянути можливість включення емпагліфлозину до Національного переліку основних лікарських засобів для застосування у комбінації з метформіном для лікування дорослих

пацієнтів із ЦД 2 типу та підтвердженим серцево-судинним захворюванням із урахуванням цінової пропозиції заявника.

#### **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.