



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:  
тіотропію бромід

*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.** 19.11.2021

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб:**

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

Станом на 19.11.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

**Виробник** - Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина.

**Заявник** - Представництво компанії «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

Спірива® (SPIRIVA) з пристроєм ХендіХейлер®.

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

Тіотропію бромід (Tiotropium bromide).

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

Діюча речовина - тіотропію бромід; допоміжні речовини: лактози моногідрат мікронізований, лактози моногідрат 200 М.

**5) форма випуску:**

<sup>1</sup><http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=H01CB03>

Порошок для інгаляцій, тверді капсули по 18 мкг, по 10 капсул з порошком для інгаляцій у блістері, по 3 блістери в картонній коробці; по 10 капсул з порошком для інгаляцій у блістері, по 1 або 3 блістери в комплекті з пристроєм Хенді Хейлер® в картонній коробці.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Інгаляція вмісту однієї капсули (18 мкг) 1 раз на добу за допомогою інгаляційного пристрою ХендіХейлер. Інгаляцію слід робити в один і той же час доби.

Лікарський засіб не призначений для дітей, має обмежені дані щодо застосування під час вагітності та годування груддю.

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

РП UA/6495/01/01 від 15.02.2017

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

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, інгаляційні засоби. Антихолінергічні засоби. Код АТХ R03B B04.

Тіотропій є специфічним антихолінергічним агентом тривалої дії. Тіотропій має подібну спорідненість до всіх підтипів мускаринових рецепторів (від M1 до M5). У дихальних шляхах інгібіція M3-рецепторів спричиняє розслаблення гладкої мускулатури.

У доклінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бронхопротективний ефект був дозозалежним та тривав більше 24 годин.

Тривалість ефекту зумовлена дуже повільним вивільненням із M3-рецепторів; період напіврозпаду тіотропію значно довший ніж у іпратропію. Як N-четвертинний антихолінергік, тіотропій є місцево (бронхо-) селективним при інгаляційному застосуванні, він демонструє прийнятний терапевтичний діапазон до виявлення системних антихолінергічних ефектів. Дисоціація із M2-рецепторів є швидшою, ніж із M3 у функціональних дослідженнях *in vitro*. M3 – більш прийнятний (кінетично контрольований) рецептор підтипу селективності, ніж M2. Висока активність та повільна дисоціація з рецепторів клінічно корелювали зі значною та тривалою бронходилатацією у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень.

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

Підтримуюча бронхолітична терапія при хронічному обструктивному захворюванні легень (далі - ХОЗЛ).

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

Підтримуюча бронхолітична терапія для полегшення симптомів при ХОЗЛ.

**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.**

ХОЗЛ не віднесено до переліку неінфекційних захворювань, включених до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022 роки відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 № 1708. Одним із пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки, відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки», є підвищення доступності основних (життєво необхідних) лікарських засобів. Тіотропію бромід включено до розділу 25.1 “Антиастматичні засоби та засоби для лікування ХОЗЛ” Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 21 версії 2019 року<sup>2</sup> та 22 версії 2022 року<sup>3</sup> у формі сухого порошку для інгаляцій, капсули 18 мкг, а також у формі розчину для інгаляцій 1,25 мкг, 2,5 мкг.

<sup>2</sup><https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHOMVPEMPIAU2019.06>

<sup>3</sup><https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

### **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)**

У досьє зазначено, що згідно даних міжнародних досліджень поширеність хронічної обструкції дихальних шляхів у людей віком більше 40 років становить 11,2% у чоловіків та 8,6% у жінок. Ці дані та подібні епідеміологічні дослідження поширення ХОЗЛ в популяції відображають поширеність порушень показників спірометрії (форсована життєва ємність легень), які є основою діагностики стану. Проте поширеність клінічно значимої патології нижча і складає 1,7% від загального населення.

В Україні ХОЗЛ був винесений в окрему графу для збору статистичної інформації у 2009 році. Дані щодо кількості хворих із встановленим діагнозом ХОЗЛ в Україні публікувалися до 2017 року, коли було відмінено статистичну форму 12. Згідно статистичної звітності, у 2017 році в Україні було 346 760 хворих із діагнозом ХОЗЛ (населення України за даними Держстату станом на 1.01.2018 склало 42 386,4 тис. чол.), відтак поширеність ХОЗЛ склала 0,8%. Нових випадків захворювання за відповідний рік було виявлено 22 755, що склало 53,7 випадки на 100 тис. населення.

При розрахунку потреби в тіотропію броміді заявник відштовхувався від епідеміологічних показників поширеності ХОЗЛ за даними Центру медичної статистики<sup>4</sup>, яка публікувалася до 2017 року та показаннями до застосування лікарського засобу. У зв'язку з тим, що за різними публікаціями частка пацієнтів з клінічними стадіями ХОЗЛ, яким теоретично показаний лікарський засіб тіотропію бромід. Згідно розрахунків заявника, у 2021 році кількість пацієнтів з ХОЗЛ в Україні складає 340 287 пацієнтів, з них теоретично можуть потребувати лікування тіотропію бромідом від 217 784 до 268 827 пацієнтів.

Як зазначено у досьє, відповідно до «Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати. Версія 1.1»<sup>5</sup>, розробленого Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України, ХОЗЛ входить до пріоритетних станів для вікової групи 70+ років, а також входить в топ 20 пріоритетних станів для вікових груп 15-49 років та 50-69 років.

Уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) додатково була знайдена інформація за даними 2019 року Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я (IHME) при Вашингтонському університеті<sup>6</sup>: ХОЗЛ посідає 17 місце за показником DALY ("disability-adjusted life year" - роки життя, скориговані за інвалідністю). Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році ХОЗЛ спричинило 286978 DALY у всіх вікових категоріях, поширеність - 1284752 осіб, захворюваність - 79840 осіб, смертність - 11359 осіб.

ХОЗЛ не віднесено до переліку неінфекційних захворювань, включених до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022 роки відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 № 1708. Проте, підвищення доступності основних (життєво необхідних) лікарських засобів віднесено до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022, затверджених наказом МОЗ України від 26.07.2019 № 1708. Тіотропію бромід включено до розділу 25.1 "Антиастматичні засоби та засоби для лікування ХОЗЛ" Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 21 версії 2019 року<sup>7</sup> та 22 версії 2022 року<sup>8</sup> у формі сухого порошку для інгаляцій, капсули 18 мкг, а також у формі розчину для інгаляцій 1,25 мкг, 2,5 мкг.

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

<sup>4</sup><http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

<sup>5</sup><https://drive.google.com/file/d/1mz8CBmTwCBxdh2dF889rhtxME6dhFYgd/view>

<sup>6</sup><http://www.healthdata.org>

<sup>7</sup><https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHOMVPEMPIAU2019.06>

<sup>8</sup><https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

Як зазначено в досьє, тіотропію бромід внесений до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines). Заява про додавання лікарського засобу до переліку ВООЗ містить вичерпну кількість високоякісних доказових даних щодо переваг тіотропію броміду у контексті покращення якості життя, зниження кількості загострень, покращенні функції легень, здатності переносити фізичні навантаження та показників безпеки як у порівнянні з плацебо, так і з інгаляційними бета<sub>2</sub>-агоністами.

Відповідно до п.8 та п.9 Додатку 2 “Вимоги до змісту досьє на проведення державної оцінки медичних технологій” до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ України від 23.12.2020 №1300 (далі - Порядок), дані порівняльної клінічної ефективності та безпеки щодо запропонованого показання для застосування не надаються при включенні заявленого ЛЗ до останньої актуальної версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за досліджуваним показанням.

Для проведення фармакоеконімічного аналізу та аналізу впливу на бюджет заявником в якості компаратора був обраний сальметерол (торговельна назва Серевент® Евохалер®) та зазначено, що у 2019 році закінчився термін дії реєстраційного посвідчення на сальметерол в Україні, а основну частину ринку займають комбіновані препарати. Проте, обґрунтування заявника щодо вибору компаратором сальметеролу базувалось на тому, що згідно з проаналізованих даних - звітів з оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) з інших країн, найкращим та найпоширенішим препаратом є сальметерол. Вказаний лікарський засіб включено як до стандартів надання допомоги хворим на ХОЗЛ в Україні - «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень»<sup>9</sup>, затверджений наказом МОЗ від 27.06.2013 № 555, так і до чинної на момент підготовки досьє версії Державного формуляру лікарських засобів, випуск 12, затвердженого наказом МОЗ України від 06.05.2020 № 1075. На момент створення корпоративної фармакоеконімічної моделі, сальметерол та іпратропію бромід були основними препаратами для порівняння як клінічних, так і фармакоеконімічних ефектів тіотропію броміду. З представників монопрепаратів - бронходилататорів тривалої дії, на ринку України присутній також формотерол, проте формотерол, за даними заявника, як компаратор має великий недолік, пов'язаний з наявністю та валідністю досліджень з прямого порівняння з тіотропієм бромідом - згідно останнього опублікованого систематичного огляду та мета-аналізу<sup>10</sup> немає РКД з прямим порівнянням з формотеролом, а з сальметеролом таких 4 дослідження. Тому заявником було обрано сальметерол як основний компаратор.

*При проведенні експертизи уповноваженим органом та верифікації даних було встановлено, що в Державному реєстрі лікарських засобів зареєстрований лікарський засіб СЕРОБІД® (МНН сальметерол), інгаляція під тиском, суспензія, 25 мкг/дозу, по 120 доз в алюмінієвому контейнері з дозуючим клапаном; по 1 контейнеру, який має поліпропіленовий розпилювач із захисним ковпачком, у картонній коробці (РП UA/12936/01/01 від 08.10.2018), проте за інформацією бази даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України “Pharmxplorer” обсяги продажів сальметеролу практично відсутні станом на момент проведення експертизи (за період 2019-2021 р.). В той же час зареєстровані та наявні фізично доступні на ринку відповідно до даних з продажів інші представники з групи бета<sub>2</sub>-агоністів пролонгованої дії.*

*За результатами звернень уповноваженого органу щодо роз'яснень щодо обґрунтування вибору компаратора заявником було додатково представлена узагальнена аргументація вибору компаратора у графічному вигляді. Заявник проаналізував варіанти*

<sup>9</sup>[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_555hoz1\\_ykpm.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555hoz1_ykpm.pdf)

<sup>10</sup>Koarai A, Sugiura H, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Ichinose M. Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine (2020) 20:111. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1152-8>.

лікування ХОЗЛ (сальметерол, формотерол, індакатерол, глікопіроній, іпратропій), що розглядались заявником потенційними компараторами, серед яких наявні як бронходилататори пролонгованої дії, так і бронходилататори короткої дії, антихолінергічні засоби тривалої дії та короткої дії. З наведених даних найкращим ЛЗ порівняння, на думку заявника, є іпратропію бромід внаслідок схожості в механізмі дії, а також наявності його як компаратора в міжнародних звітах з ОМТ. Із зауваженням уповноваженого органу, що іпратропію бромід є препаратом першого вибору лікування у пацієнтів з легким ступенем тяжкості (група А за GOLD) та не є варіантом першого та другого вибору фармакотерапевтичного лікування пацієнтів з ХОЗЛ із ступенями тяжкості В, С, D, а розглядається лише як альтернативний вибір фармакотерапевтичного лікування заявник погодився.

Враховавши рекомендації Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова) наступним препаратом вибору компаратора заявником розглянуто формотерол, оскільки згідно обґрунтування у досьє він рекомендований міжнародними та українськими стандартами лікування і має найбільшу питому вагу на ринку в продажах на кінець 2019 року. Проте, на думку заявника, його недоліком є відсутність досліджень з прямим порівнянням з тіотропієм бромідом та відсутність у звітах з ОМТ. Тому за ствердженням заявника лікарським засобом для основного аналізу залишається сальметерол, внаслідок найбільшої наявної доказової бази порівняння з тіотропію бромідом, наявності в рекомендаціях з аналогічним показанням, а також наявності в міжнародних звітах з ОМТ. Додатково до основного аналізу заявником був проведений аналіз порівняння тіотропію броміду з формотеролом (капсули, що містять порошок для інгаляцій 12 мкг), як альтернативним компаратором.

Зазначимо, що відповідно до рекомендації Настанови у випадку відсутності відповідних досліджень, які безпосередньо порівнюють заявлений ЛЗ та компаратор (прямі дослідження), рекомендовано проводити непряме порівняння. Для його проведення може бути використано набір плацебо-контрольованих клінічних випробувань або клінічних випробувань з активним контролем зі спільним ЛЗ/медичною технологією порівняння. Наявність компаратора у звітах з ОМТ інших країн (Шотландія, 2002; Франція, 2005; Польща, 2009; Бельгія, 2009; Німеччина, 2012) не є критерієм вибору компаратора в Україні, оскільки компаратор повинен відображати стандарту клінічну практику в країні дослідження.

При проведенні фармакоеконімічного аналізу результати клінічної ефективності, отримані у результаті прямого порівняння тіотропію та формотеролу, не були взяті, аналіз був проведений шляхом адаптації економічного дослідження Ruten-van Mólken et al 2007 та технічного керівництва Oostenbrink et al 2002. Необхідно зазначити, що у зазначених публікаціях проведено порівняння тіотропію броміду з сальметеролом та базовою підтримуючою терапією. Заявником для додаткового аналізу з формотеролом у фармакоеконімічному аналізі результати ефективності щодо сальметеролу екстрапольовано на формотерол з припущенням, що клінічні ефекти сальметеролу та формотеролу є подібні. Дане припущення у досьє базувалося на даних публікацій Cope et al, 2013<sup>11</sup>, Chong et al, 2012<sup>12</sup>, Donohue et al, 2017<sup>13</sup>.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію та проаналізовано зазначені публікації для уточнення даних щодо порівнюваної ефективності сальметеролу та формотеролу.

<sup>11</sup>Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, Buckley F, Ellis A, Jones P. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. *Respir Res.* 2013 Oct 7;14(1):100. doi: 10.1186/1465-9921-14-100. PMID: 24093477; PMCID: PMC4014806.

<sup>12</sup>Chong J, Kamer C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;(9):CD009157. doi: 10.1002/14651858.CD009157.pub2. PMID: 22972134.

<sup>13</sup>Donohue JF, Betts KA, Du EX, Altman P, Goyal P, Keininger DL, Gruenberger JB, Signorovitch JE. Comparative efficacy of long-acting  $\beta$ 2-agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jan 19;12:367-381. doi: 10.2147/COPD.S119908. PMID: 28176892; PMCID: PMC5261557.

В публікації *Core et al, 2013* представлено результати мережевого мета-аналізу, проведеного з метою оцінки порівняльної ефективності індакатеролу 75/150/300 мкг 1 раз на день, глікопіронію броміду 50 мкг 1 раз на день, тіотропію броміду 18 мкг/5 мкг 1 раз на день, сальметеролу 50 мкг 1 раз на день, формотеролу 12 мкг 2 рази на день та плацебо для лікування пацієнтів з ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня. В публікації наявні показники клінічної ефективності непрямого порівняння тіотропію та формотеролу, які не були враховані заявником у фармакоеконімічному аналізі (ОФВ1 через 6 місяців, оцінка за опитувальником госпітала Св. Георга (*St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*), оцінкою перехідного індекса задиху (*transition dyspnea index, TDI*). За результатами мережевого мета-аналізу формотерол та сальметерол порівнювані за зміною від початкового рівня ОФВ1, оцінкою *SGRQ*, оцінкою *TDI*.

Наступна публікація *Donohue et al, 2017* містить результати мережевого мета-аналізу, проведеного з метою оцінки порівняльної ефективності всіх наявних дозувань варіантів монотерапії бета<sub>2</sub>-агоністів тривалої дії (індакатерол, олодатерол, вілантерол, сальметерол, формотерол) у пацієнтів з ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня.

Результати для сальметеролу та формотеролу у публікації представлені у порівнянні з плацебо за показником ОФВ1 на 12 тижні та 24 тижні, оцінкою *SGRQ*, оцінкою *TDI*, частотою загострень:

- різниця у зміні від початкового рівня ОФВ1 порівняно з плацебо на 12 тижні становили для сальметеролу 0,105 л [0,085, 0,125] та формотеролу 0,071 л [0,057, 0,085], відповідно. Різниця у зміні від початкового рівня ОФВ1 порівняно з плацебо на 24 тижні становили для сальметеролу 0,082 л [0,066, 0,098] та формотеролу 0,061 л [0,046, 0,076], відповідно;

- різниця у зміні від початкового рівня загальної оцінки *TDI* на 12 тижні порівняно з плацебо становила для сальметеролу 0,555 [0,246, 0,887] та формотеролу 0,618 [0,281, 0,925], відповідно. Різниця у зміні від початкового рівня загальної оцінки *TDI* на 24 тижні порівняно з плацебо становила для сальметеролу 0,696 [0,423, 0,965] та формотеролу 0,594 [0,359, 0,838], відповідно;

- різниця у зміні від початкового рівня загальної оцінки *SGRQ* на 12 тижні порівняно з плацебо становила для сальметеролу -2,710 [-4,463, -0,935] та формотеролу -3,150 [-4,464, -1,890]. Різниця у зміні від початкового рівня загальної оцінки *SGRQ* на 24 тижні порівняно з плацебо становила для сальметеролу -1,379 [-2,559, -0,286] та формотеролу -1,401 [-2,694, -0,113];

- порівняно з плацебо частота загострень у пацієнтів, які отримували сальметерол, становила 0,816 та 0,869 у пацієнтів, які отримували формотерол.

У третій публікації *Chong et al, 2012* наведені результати систематичного огляду з мета-аналізом, метою якого було порівняння відносних клінічних ефектів тіотропію броміду та бета<sub>2</sub>-агоністів тривалої дії за показниками якості життя, загострень, функції легень та серйозних побічних явищ у пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ. Дані щодо порівняльної клінічної ефективності між формотеролом та сальметеролом відсутні.

Також слід зазначити, що для початкового лікування пацієнтів груп С та D та при лікуванні стабільного ХОЗЛ у випадку загострень або персистуючій задихуці рекомендовані комбіновані схеми бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії + інгаляційні кортикостероїди, бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії + холінолітик тривалої дії або холінолітик тривалої дії + бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії + інгаляційні кортикостероїди<sup>14</sup>. При виборі компаратора заявником було розглянуто лише лікарські засоби з однією діючою речовиною. В той час як на ринку України представлено комбінації лікарських засобів для лікування ХОЗЛ. Використання фіксованих комбінацій у якості компаратора заявником було виключено.

<sup>14</sup>[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_555hozl\\_ykpm.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555hozl_ykpm.pdf)

Додатково уповноважений орган звернувся до Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України” за інформацією та експертною думкою щодо реальної медичної практики ведення пацієнтів з ХОЗЛ.

У стабільній фазі поза загостреннями ХОЗЛ початкова терапія залежить від групи хворих на ХОЗЛ. Бронходилататори короткої дії повинні бути призначені всім пацієнтам для полегшення гострих симптомів. Група А: всім пацієнтам групи А повинна бути запропонована терапія бронходилататорами, при цьому можуть бути призначені препарати як короткої, так і тривалої дії. Група В: початкова терапія повинна проводитися з використанням бронходилататорів тривалої дії, бронходилататори короткої дії призначаються як препарати за потребою. Пацієнтам з тяжкою задишкою слід призначати лікування двома бронходилататорами. Група С: початкова терапія повинна проводитися з використанням одного бронходилататора тривалої дії. Холінолітики тривалої дії мають переваги над бета<sub>2</sub>-агоністами тривалої дії щодо попередження загострень, в зв'язку з чим стартову терапію рекомендується проводити із застосуванням холінолітиків тривалої дії. Група D: Стартова терапія повинна проводитися з використанням холінолітиків тривалої дії, враховуючи їх позитивний ефект щодо зменшення задишки та попередження загострень. Пацієнтам з більш тяжкими симптомами слід призначати лікування холінолітиком тривалої дії/бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії. У частини пацієнтів першим вибором може бути терапія бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії/інгалаційні кортикостероїди.

У будь-якій групі хворих на ХОЗЛ у стабільній фазі поза загостреннями ХОЗЛ при незадовільній відповіді на лікування можливі суттєві зміни в терапії.

Відповідно даних реальної медичної практики при загостренні ХОЗЛ застосовуються, в основному, наступні лікарські засоби: бета<sub>2</sub>-агоністи короткої дії в комбінації або без холінолітиків короткої дії через дозований аерозольний інгалятор (ДАІ) ± спейсер або через небулайзер; кортикостероїди - орально, парентерально, через небулайзер; комбіновані препарати: інгалаційні кортикостероїди/бета<sub>2</sub>-агоністи тривалої дії - через ДАІ або через небулайзер; антибіотики (орально, парентерально); відхаркуючі лікарські засоби. Таким чином, спектр застосованих при ХОЗЛ медикаментозних засобів не строго регламентований і залежить від тяжкості хворого та його відповіді на лікування.

В досє представлений перелік чинних міжнародних клінічних рекомендацій, настанов щодо лікування ХОЗЛ та інформація щодо галузевих стандартів у системі охорони здоров'я України.

**1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації (хронічне обструктивне захворювання легень)»<sup>15</sup>**, затверджений наказом МОЗ від 27.06.2013 №555.

Початкове фармакологічне лікування ХОЗЛ:

1. Для лікування пацієнтів з ХОЗЛ групи А:

- варіант першого вибору - бронхолітики короткої дії за потребою (бета<sub>2</sub>-агоніст або холінолітик);
- варіант другого вибору - бронхолітики пролонгованої дії (бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії або бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії + холінолітик пролонгованої дії).

2. Для лікування пацієнтів з ХОЗЛ групи В:

- варіант першого вибору - бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії;
- варіант другого вибору - бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії.

3. Для лікування пацієнтів з ХОЗЛ групи С:

- варіант першого вибору - інгалаційні кортикостероїди + бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії;

<sup>15</sup>[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_555hozl\\_ykpm.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555hozl_ykpm.pdf)

- варіант другого вибору - бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії.
4. Для лікування пацієнтів з ХОЗЛ групи D:
- варіант першого вибору - інгаляційні кортикостероїди + бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії;
  - варіант другого вибору - інгаляційні кортикостероїди + бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії або комбінація бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії + інгаляційні кортикостероїди + холінолітик пролонгованої дії або комбінація бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії + інгаляційні кортикостероїди + інгібітор фосфодіестерази-4 або бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії + холінолітик пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії + інгібітор фосфодіестерази-4.

Лікування стабільного ХОЗЛ:

- При задишці та обмеженні фізичних навантажень рекомендовано застосовувати бета<sub>2</sub>-агоністи короткої дії або холінолітики короткої дії за потребою.
- При загостреннях або персистуючій задишці (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50 % від належного) рекомендовані бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії.
- При загостреннях або персистуючій задишці (ОФВ<sub>1</sub> < 50 % від належного) рекомендовані бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії + інгаляційні кортикостероїди або холінолітик пролонгованої дії.
- При персистуючих загостреннях або задишці рекомендовано додати пацієнту терапію бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії + інгаляційні кортикостероїди (якщо інгаляційні кортикостероїди не переносяться, призначити бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії + холінолітик пролонгованої дії) або холінолітик пролонгованої дії + бета<sub>2</sub>-агоніст пролонгованої дії + інгаляційні кортикостероїди.

## 2. Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень.

**Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD, 2020)<sup>16</sup>**

### 1. Початкова терапія ХОЗЛ:

Група А:

- Бронхолітики.

Група В:

- Початкова терапія повинна включати бронходилататори тривалої дії (бета<sub>2</sub>-агоніст або холінолітик).
- Інгаляційні бронходилататори тривалої дії перевершують бронходилататори короткої дії, які приймаються за потреби, і тому є рекомендовані.
- Немає доказів, які б надавали перевагу у рекомендаціях щодо одного класу бронходилататорів тривалої дії над іншим для початкового полегшення симптомів.
- Пацієнтам із тяжкою задишкою можна розглянути початкову терапію двома бронходилататорами тривалої дії (бета<sub>2</sub>-агоніст або холінолітик).

Група С:

- Початкова терапія повинна включати один бронходилататор. У двох прямих порівняльних дослідженнях ефективність щодо запобігання загостренням холінолітиків тривалої дії була краща за бета<sub>2</sub>-агоністів тривалої дії, тому у цій групі пацієнтів рекомендовано починати терапію саме з холінолітиків тривалої дії.

Група D:

- Терапію можна розпочинати з холінолітиків тривалої дії.
- Для пацієнтів із тяжкими симптомами (САТ<sub>1</sub> ≥ 20), особливо з тяжкою задишкою та/або обмеженням фізичного навантаження, комбінація бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії + холінолітик тривалої дії може бути рекомендована. Перевага бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії

<sup>16</sup><https://goldcopd.org/gold-reports/>



- + холінолітик тривалої дії над холінолітиками тривалої дії для профілактики загострення не була продемонстрована.
  - У деяких пацієнтів початкова терапія інгаляційні кортикостероїди/бета2-агоніст тривалої дії може бути варіантом першого вибору, а саме у пацієнтів з еозинофілами крові  $\geq 300$  в мкл, з астмою в анамнезі.
  - Інгаляційні кортикостероїди можуть викликати побічні ефекти, такі як пневмонія, тому інгаляційні кортикостероїди слід застосовувати як початкову терапію лише після оцінки співвідношення користь/ризик.
2. Подальша терапія ХОЗЛ має переглядатись, враховуючи прояви задишки та загострень ХОЗЛ у пацієнта, та не залежать від приналежності пацієнта до групи ХОЗЛ при встановленні діагнозу. Фармакотерапія застосовується для зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, поліпшення переносимості фізичних навантажень та стану здоров'я. До бета2-агоністів тривалої дії відносять арформотерол, формотерол, індакатерол, олодатерол, сальметерол. До холінолітиків тривалої дії відносять аклідинію бромід, глікопіронію бромід, тіотропію бромід, умеклідій, глікоперолат, ревефенацин.
- Бета2-агоністи тривалої дії та холінолітики тривалої дії суттєво поліпшують функцію легень, задишку, стан здоров'я та зменшують частоту загострень (рівень доказів А).
  - Холінолітики тривалої дії мають кращий клінічний ефект щодо зменшення загострень порівняно з бета2-агоністами тривалої дії (рівень доказів А) та щодо зменшення госпіталізацій (рівень доказів В).
  - Комбінована терапія бета2-агоніст тривалої дії та холінолітик тривалої дії збільшує ОФВ1 та зменшує симптоми порівняно з монотерапією (рівень доказів А).
  - Комбінована терапія бета2-агоніст тривалої дії та холінолітик тривалої дії зменшує частоту загострень порівняно з монотерапією (рівень доказів В).
  - Тіотропій покращує ефективність легеневої реабілітації при збільшенні фізичних навантажень (рівень доказів В).
  - Бета2-агоністи тривалої дії та холінолітики тривалої дії переважають над бета2-агоністами короткої дії та холінолітиками короткої дії, за винятком пацієнтів із періодичною задишкою (рівень доказів А), а також для негайного полегшення симптомів у пацієнтів, які застосовують бронходилататори тривалої дії для підтримуючої терапії.
  - Пацієнти можуть розпочинати терапію одним бронходилататором тривалої дії. У пацієнтів зі стійкою задишкою при прийомі одного бронходилататора при лікуванні слід застосовувати два бронходилататора тривалої дії (рівень доказів А).

#### Кортикостероїди

- Інгаляційні кортикостероїди у комбінації з бета2-агоністами тривалої дії є більш ефективним, ніж монопрепарати щодо покращення функції легень, стану здоров'я та зменшенні частоти загострень у пацієнтів із ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня та із загостреннями ХОЗЛ (рівень доказів А).
- Регулярне лікування інгаляційними кортикостероїдами збільшує ризик пневмонії, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ (рівень доказів А).
- Потрійна терапія інгаляційні кортикостероїди/бета2-агоніст тривалої дії/холінолітик тривалої дії покращує функції легень, стан здоров'я та зменшує частоту загострень порівняно з інгаляційні кортикостероїди/бета2-агоніст тривалої дії, бета2-агоніст тривалої дії/холінолітик тривалої дії та монотерапією холінолітиками тривалої дії (рівень доказів А).
- Тривале застосування пероральних глюкокортикоїдів має численні побічні ефекти (рівень доказів А) без доказів користі (рівень доказів С).
- Довготривала терапія пероральними кортикостероїдами не рекомендована (рівень доказів А).

- Довготривала монотерапія інгаляційними кортикостероїдами не рекомендована (рівень доказів А).
- Для пацієнтів із загостреннями в анамнезі, незважаючи на відповідне лікування бронходилататорами тривалої дії, можна розглядати довготривалу терапію інгаляційними кортикостероїдами у поєднанні з бета2-агоністами тривалої дії (рівень доказів А).

### **3. Медикаментозне лікування ХОЗЛ: Офіційне керівництво з клінічної практики Американського торакального товариства (Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline, 2020)<sup>17</sup>**

У пацієнтів з ХОЗЛ, які мають скарги на задишку або непереносимість фізичного навантаження, рекомендація застосування комбінованої терапії бета2-агоніст тривалої дії/холінолітик тривалої дії має перевагу над монотерапією бета2-агоністами тривалої дії або холінолітиками тривалої дії (сильна рекомендація, помірний рівень доказів).

У пацієнтів з ХОЗЛ, які скаржаться на задишку або непереносимість фізичного навантаження, незважаючи на подвійну терапію бета2-агоніст тривалої дії+холінолітик тривалої дії, рекомендовано застосовувати потрійну терапію інгаляційні кортикостероїди + бета2-агоніст тривалої дії + холінолітик тривалої дії порівняно з подвійною терапією бета2-агоніст тривалої дії/холінолітик тривалої дії у пацієнтів з одним або кількома загостреннями у минулому році, що потребували прийому антибіотиків або перорального прийому стероїдів або госпіталізації (умовна рекомендація, помірний рівень доказів).

У пацієнтів з ХОЗЛ, які отримують потрійну терапію (інгаляційні кортикостероїди + бета2-агоніст тривалої дії + холінолітик тривалої дії), інгаляційні кортикостероїди можна відмінити, якщо у пацієнта не було загострень за останній рік (умовна рекомендація, помірний рівень доказів).

Не надано рекомендацій за або проти інгаляційних кортикостероїдів як додаткової терапії до бронходилататорів тривалої дії у пацієнтів з ХОЗЛ та еозинофілією крові, за винятком пацієнтів з одним або кількома загостреннями у минулому році, що потребували застосування антибіотиків або пероральних стероїдів, або госпіталізації, для яких інгаляційні кортикостероїди рекомендовані як додаткова терапія (умовна рекомендація, помірний рівень доказів).

### **4. ХОЗЛ-Х Рекомендації Австралії та Нової Зеландії з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease, 2020)<sup>18</sup>**

Тіотропій один раз на добу призвів до покращення якості життя та зниження частоти загострень (OR 0,78, 95% CI від 0,70 до 0,87; NNT 16, 95% CI від 10 до 36) порівняно з плацебо за даними Кокрейнівського систематичного огляду, що включав 22 дослідження (23 309 учасників) (Karner et al., 2014) [рівень доказовості I].

Тіотропій порівняно з плацебо покращив ОФВ1 (середня різниця 119 мл, 95% CI від 113 до 125), однак не було загальної різниці в смертності. У 2-річному РКД за участі 841 пацієнта з ХОЗЛ із прогнозованим ОФВ1 >50% тіотропій призвів до значно більшого ОФВ1 (середня різниця 157 мл, 95% CI від 123 до 192) та зменшив щорічне зниження ОФВ1 (середня різниця 22 мл на рік, 95% CI від 6 до 37) порівняно з плацебо (Zhou et al., 2017) [рівень доказовості II].

Порівняно з іпратропієм тіотропій мав сприятливий вплив на якість життя, задишку та частоту загострень (Yohannes et al., 2011b) [рівень доказовості I]. У порівнянні з бета2-агоністами тривалої дії, тіотропій знижував частоту загострень (Vogelmeier et al., 2011, Decramer et al., 2013) [рівень доказовості II], тоді як ефекти були неоднорідними щодо якості життя (Chong et al., 2012, Decramer et al., 2013) [рівень доказовості II].

<sup>17</sup><https://www.thoracic.org/statements/guideline-implementation-tools/pharmacologic-mgmt-of-copd.php>

<sup>18</sup><https://copdx.org.au/copd-x-plan/>

## **5. Румунська клінічна настанова з діагностики та лікування ХОЗЛ (Romanian clinical guideline for diagnosis and treatment of COPD, 2020)<sup>19</sup>**

Якщо пацієнт має нечасті загострення, можна рекомендувати холінолітики тривалої дії або бета<sub>2</sub>-агоністи тривалої дії, залежно від клінічних переваг або вподобань пацієнта.

У разі частих загострень, лікування холінолітиками тривалої дії є варіантом першого вибору; для пацієнтів, які мають поєднання ознак астми та ХОЗЛ, можна використовувати, як варіант першого вибору, комбінацію інгаляційних кортикостероїдів з бета<sub>2</sub>-агоністами тривалої дії.

Комбінація холінолітик тривалої дії/бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії рекомендована пацієнтам із симптомами та/або пацієнтам з повторними загостреннями, незважаючи на застосування монотерапії бронходилататорами тривалої дії.

## **6. Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великобританії. Хронічне обструктивне захворювання легень у віці старше 16 років: діагностика та лікування (National Institute for Health and Care Excellence guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management, 2018)<sup>20</sup>**

Рекомендації були оновлені даними з безпеки інгаляторів тіотропію, що вводиться за допомогою систем доставки Respimat та Handihaler, опубліковані Агентством з регулювання лікарських засобів та медичних товарів Великої Британії (MHRA) у 2015 році.

У дослідженні TIOSPIR не було суттєвої різниці у смертності серед пацієнтів, які отримували тіотропій, введений за допомогою системи доставки Respimat, порівняно з тіотропієм, введений за допомогою системи доставки Handihaler. Необхідно враховувати потенційний ризик виникнення серцево-судинних побічних ефектів при призначенні тіотропію (Respimat або Handihaler) пацієнтам з серцевими захворюваннями, оскільки такі пацієнти були виключені з клінічних досліджень ефективності тіотропію (серед яких і дослідження TIOSPIR).

## **7. Рекомендації Польського респіраторного товариства щодо хронічного обструктивного захворювання легень (Polish Respiratory Society Guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014)<sup>21</sup>**

Інгаляційні бронходилататори, рекомендовані для лікування хворих на ХОЗЛ:

- холінолітики короткої дії (іпратропію бромід) та холінолітики тривалої дії (аклідинію бромід, тіотропію бромід, глікопіронію бромід);
- бета<sub>2</sub>-агоністи короткої дії (фенотерол, сальбутамол) та бета<sub>2</sub>-агоністи тривалої дії (формотерол, сальметерол, індакатерол).

Лікування пацієнтів групи В рекомендовано бета<sub>2</sub>-агоністами тривалої дії або холінолітиками тривалої дії у якості варіанту як першого, так і другого вибору.

Для лікування першого вибору пацієнтів групи С рекомендовано застосовувати бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії+інгаляційні кортикостероїди або холінолітик тривалої дії, як варіант другого вибору рекомендовано застосовувати бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії + холінолітик тривалої дії або холінолітик тривалої дії + інгібітор фосфодієстерази 4 (inh-PDE4) або бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії + inh-PDE4.

Для лікування першого вибору пацієнтів групи D рекомендовано застосовувати бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії + інгаляційні кортикостероїди та/або холінолітик тривалої дії, як варіант другого вибору - бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії/інгаляційні кортикостероїди та холінолітик тривалої дії або бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії + інгаляційні кортикостероїди та inh-PDE4 або бета<sub>2</sub>-агоніст тривалої дії та холінолітик тривалої дії або холінолітик тривалої дії та inh-PDE4.

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

<sup>19</sup><https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060520946907>

<sup>20</sup><https://www.nice.org.uk/guidance/NG115>

<sup>21</sup>[https://journals.viamedica.pl/advances\\_in\\_respiratory\\_medicine/article/view/PiAP.2014.0030](https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/PiAP.2014.0030)

Згідно даних заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні тіотропію броміду для підтримуючої бронхолітичної терапії при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) становить ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY) при порівнянні з лікарським засобом сальметерол. При порівнянні тіотропію броміду з лікарським засобом формотерол, що був визначений заявником як додатковий компаратор, значення ICER становить ██████ грн/QALY. За додатковим сценарієм порівняння тіотропію броміду з базовою підтримуючою терапією, що був розрахований заявником в моделі, значення ICER дорівнює ██████ грн/QALY. Експертна оцінка уповноваженого органу розрахованих заявником показників ICER надана у підпункті 4 пункту 3 Висновку.

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

##### **Дані щодо ефективності витрат**

Ефективність витрат тіотропію броміду була оцінена із застосуванням методів витрати-корисність (cost-utility), в якому оцінювалися витрати на додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування тіотропію броміду, та витрати-ефективність (cost-effectiveness), в якому оцінювалися вартість додаткового року життя (LYS), вартість уникнення загострення, вартість додаткового місяця без загострень.

*Вибір методу фармакоеконічного аналізу “витрати-ефективність” та “витрати-корисність” заявник обґрунтував тим, що тіотропію бромід має клінічні переваги у порівнянні з інгаляційними бета<sub>2</sub>-агоністів тривалої дії, що підтверджується даними систематичного огляду з мета-аналізом Koarai et al., 2020<sup>22</sup>, метою якого була оцінка ефективності та безпеки бета<sub>2</sub>-агоністів тривалої дії порівняно з холінолітиками тривалої дії у пацієнтів з стабільним перебігом ХОЗЛ. За даними вищезазначеної публікації застосування холінолітиків тривалої дії порівняно з бета<sub>2</sub>-агоністами тривалої дії при стабільному перебігу ХОЗЛ забезпечує значно нижчу частоту загострень та несерйозних побічних явищ, а також кращий показник ОФВ1.*

Фармакоеконічний аналіз було проведено заявником шляхом адаптації моделі, що представлена в публікації Rutten-van Mólken et al 2007<sup>23</sup> та технічного керівництва Oostenbrink et al 2002<sup>24</sup>, в яких надано порівняння тіотропію броміду з сальметеролом, іпратропію бромідом та базовою підтримуючою терапією. Фармакоеконічні розрахунки 5-річної фармакоеконічної моделі базуються на 1-річній моделі Oostenbrink et al 2005<sup>25</sup>.

Моделю передбачає 4 стани відповідно до тяжкості ХОЗЛ та виникнення загострень з або без госпіталізації відповідно до класифікації GOLD 2001 року<sup>26</sup>:

- помірний ХОЗЛ - ( $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$ ),
- тяжкий ХОЗЛ - ( $30\% \leq \text{ОФВ1} < 50\%$ ),
- дуже тяжкий ХОЗЛ - ( $\text{ОФВ1} < 30\%$ ).

У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включено лише прямі медичні витрати. Непрямі витрати (витрати, пов'язані з неможливістю

<sup>22</sup>Koarai A, Sugiura H, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Ichinose M. Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine (2020) 20:111. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1152-8>.

<sup>23</sup>Rutten-van Mólken MP, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Eur J Health Econ. 2007 Jun;8(2):123-35. doi: 10.1007/s10198-007-0039-4. Epub 2007 Mar 17. PMID: 17370096; PMCID: PMC1913175.

<sup>24</sup>Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MP, McDonnell J. Technical Manual One-Year, Trial-Based Markov Model of the Cost-Effectiveness of Tiotropium Compared to its Alternatives. Institute for Medical Technology Assessment Erasmus Medical Centre, 2002

<sup>25</sup>Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MP, Monz BU, FitzGerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. Value Health. 2005 Jan-Feb;8(1):32-46. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.03086.x. PMID: 15841892.

<sup>26</sup>Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Apr;163(5):1256-76. doi: 10.1164/ajrccm.163.5.2101039. PMID: 11316667.

особи в період захворювання бути корисним суспільству, брати участь у виробничому процесі) не враховувалися, оскільки досліджуваною популяцією є особи пенсійного віку.

Результати фармакоеконімічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати фармакоеконімічного аналізу тіотропію броміду, що надані заявником

№	Розділ	Опис
1.	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> тіотропію бромід</p> <p><i>Компаратори:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● сальметерол - визначений заявником як основний компаратор;</li> <li>● формотерол - альтернативний компаратор;</li> <li>● базова підтримуюча терапія (плацебо) - додатковий сценарій, наданий заявником;</li> <li>● іпратропію бромід - було виключено заявником як нерелевантний компаратор, тому результати фармакоеконімічного аналізу у Висновку не надаються.</li> </ul> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2.	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: пацієнти з ХОЗЛ з помірним, тяжким та дуже тяжким ступенем за класифікацією GOLD (групи В, С, D), що потребують підтримуючої терапії.</p> <p>Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання складає 5 років, що за думкою заявника є достатнім для оцінки різниці в клінічних ефектах та витратах порівнюваних інтервенцій з урахуванням особливостей хронічного перебігу та прогресування ХОЗЛ.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Оскільки заявником було адаптовано модель Rutten-van Mólken et al 2007 та технічного керівництва Oostenbrink et al 2002 порівняння тіотропію броміду з сальметеролом та базовою підтримуючою терапією, вхідні дані щодо клінічної ефективності, безпеки на корисності є послідовними з тими, що зазначені в цих першоджерелах.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 5-річного часового горизонту було отримано наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Кількість загострень: 3,88 для тіотропію броміду, 4,73 для сальметеролу та формотеролу, 4,88 для базової підтримуючої терапії;</li> <li>● Кількість місяців без загострень: 48,91 для тіотропію броміду, 47,86 для сальметеролу та формотеролу, 47,72 для базової підтримуючої терапії;</li> <li>● Роки життя (LYS): 4,40 для тіотропію броміду, 4,38 для сальметеролу та формотеролу, 4,38 для базової підтримуючої терапії;</li> <li>● Роки життя, скориговані на якість (QALY): 3,34 для тіотропію броміду, 3,25 для сальметеролу та формотеролу, 3,25 для базової підтримуючої терапії</li> </ul>

		<p>Таким чином, застосування тіотропію броміду у порівнянні з сальметеролом та формотеролом попереджає 0,859 загострень, збільшує кількість місяців без загострень на 1,045, створює додаткові 0,02 LYS та 0,097 QALY, а, застосування заявленої медичної технології у порівнянні з базовою підтримуючою терапією попереджає 1,001 загострень, збільшує кількість місяців без загострень на 1,185, створює додаткові 0,015 LYS та 0,089 QALY.</p>
3.	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Витрати на застосування лікарського засобу тіотропію бромід;</li> <li>● Витрати на застосування лікарського засобу сальметерол/формотерол;</li> <li>● Витрати на підтримуючу терапію помірного, важкого та дуже важкого станів захворювання, що включають витрати на діагностику (спірометрія) і консультації лікаря загальної практики та пульмонолога, вакцинацію від грипу, бета-агоністи короткої дії, теофілін, інгаляційні кортикостероїди, антибактеріальні засоби, системні кортикостероїди;</li> <li>● Витрати на лікування важкого та не важкого загострення;</li> <li>● Витрати на госпіталізацію із важким та не важким загостренням.</li> </ul> <p>Витрати на тіотропію бромід та формотерол розраховано заявником на підставі оптово-відпускних цін.</p> <p>Оптово-відпускна ціна на тіотропію бромід (18 мкг, по 10 капсул з порошком для інгаляцій у блістері; по 3 блістери в комплекті з пристроєм Хенді Хейлер® в картонній коробці) - 676,45 грн відповідно до наказу МОЗ України від від 05.10.2021 № 2155.</p> <p><i>Заявником зазначено, що ціна за DDD тіотропію броміду, що була використана для фармакоекономічного аналізу, складає 22,55 грн, однак це ціна за одну капсулу (18 мкг), а не за DDD. DDD складає 10 мкг згідно АТC/DDD класифікації ВООЗ. Уповноважений орган погоджується з використанням ціни за 1 капсулу 18 мкг у якості вхідного параметру для аналізу ефективності витрат.</i></p> <p>Формотерол (12 мкг, по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів разом з інгалятором у картонній коробці) - 416,57 грн відповідно до наказу МОЗ України від від 24.02.2021 № 334 (13,89 грн/DDD).</p> <p>Витрати на сальметерол (аерозоль для інгаляції, 120 доз в аерозольному балоні, 25 мкг на дозу) розраховано заявником на підставі даних оптово-відпускних цін на сальметерол в референтних країнах (Польща, Латвія, Словаччина та Угорщина) з додаванням постачальницько-збутової надбавки (10%), роздрібною надбавки (15%) та ПДВ (7%), що дорівнює 751,9 грн (25,06 грн/DDD).</p> <p>Для аналізу витрат на медичні послуги використовувалися наступні джерела:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Порядок реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році та I кварталі 2021 року, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 5 лютого 2020 р. № 65;</li> <li>● тарифи на медичні послуги КНП "Київська обласна клінічна лікарня" за грудень 2020 р.</li> </ul>

		<p>Результат моделювання:                  Сумарні витрати на заявлену інтервенцію тіотропію бромід на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн                  Сумарні витрати на компаратор сальметерол на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн                  Різниця витрат: ██████ грн                  Сумарні витрати на компаратор формотерол на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн                  Різниця витрат: ██████ грн                  Сумарні витрати на базову підтримуючу терапію на горизонт моделювання 5 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн                  Різниця витрат: ██████ грн</p>
4.	Результати	<p>Заявником представлено значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні тіотропію броміду у порівнянні з лікарським засобом сальметерол, що становить:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████ грн/QALY</li> <li>• ██████ грн/додатковий рік життя (LYS)</li> <li>• ██████ грн/уникнення загострення</li> <li>• ██████ грн/місяць без загострень</li> </ul> <p><i>Слід відзначити, що у разі, якщо встановлено домінуючу медичну технологію, тобто ту, що має менші витрати та вищу користь, показник ICER не розраховується. Оскільки показник ICER відображає саме додаткові витрати на додаткову одиницю ефективності.</i></p> <p>Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні тіотропію броміду у порівнянні з лікарським засобом формотерол становить:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████ грн/QALY</li> <li>• ██████ грн/додатковий рік життя (LYS)</li> <li>• ██████ грн/уникнення загострення</li> <li>• ██████ грн/місяць без загострень</li> </ul> <p>Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні тіотропію броміду у порівнянні з базовою підтримуючою терапією становить:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████ грн/QALY</li> <li>• ██████ грн/додатковий рік життя (LYS)</li> <li>• ██████ грн/уникнення загострення</li> <li>• ██████ грн/місяць без загострень</li> </ul> <p>Аналіз чутливості з сальметеролом                  Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості для цін та показників корисності. Кожен параметр змінювався на +/-50% від базового сценарію в порівнянні з сальметеролом. Найчутливішими параметрами були ціна на сальметерол та тіотропію броміду, але навіть за умови крайніх відхилень цих параметрів, ICER тіотропію броміду лишається нижчим за поріг в 3 ВВП/душу населення ██████ грн/QALY та ██████ грн/QALY відповідно.</p> <p>Аналіз чутливості з формотеролом                  Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості для цін</p>

		<p>та оцінок якості життя. Кожен параметр змінювався на +/-50% від базового сценарію в порівнянні з формотеролом. Найчутливішими параметрами були ціна на формотерол та тіотропію броміду, за умови крайніх відхилень цих параметрів, ICER тіотропію броміду перевищував поріг в 3 ВВП/душу населення ██████████ грн/QALY та ██████████ грн/QALY відповідно.</p> <p>Аналіз чутливості з базовою підтримуючою терапією заявником не надано.</p>
5.	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заявником було надано додаткове порівняння тіотропію броміду з формотеролом, що засноване на припущенні, що клінічна ефективність формотеролу є аналогічною до сальметеролу. В якості підтвердження подібної клінічної ефективності заявником було надано публікації Cope et al 2013<sup>27</sup>, Donohue et al 2017<sup>28</sup> та Chong et al 2012<sup>29</sup>.</li> <li>2. Відсоткове співвідношення пацієнтів з помірним, тяжким та дуже тяжким ступенем ХОЗЛ, яке покладено в базовий розподіл пацієнтів між станами здоров'я, було зроблено на підставі даних Польщі з публікації Mejza et al 2009<sup>30</sup>, відповідно до якої пацієнти групи В складають 47%, групи С - 26% та групи D - 6%.</li> <li>3. За відсутності точних даних щодо використання ресурсів для лікування ХОЗЛ в Україні заявником було використано дані щодо структури витрат на підтримуючу терапію в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ з Нідерландів із технічного керівництва Oostenbrink et al 2002.</li> </ol>

Отже, за розрахунками заявника тіотропію бромід у якості підтримуючої бронхолітичної терапії при ХОЗЛ у порівнянні з сальметеролом/формотеролом попереджає 0,859 загострень, збільшує кількість місяців без загострень на 1,045, створює додаткові 0,02 LYS та 0,097 QALY, а, застосування заявленої медичної технології у порівнянні з базовою підтримуючою терапією попереджає 1,001 загострень, збільшує кількість місяців без загострень на 1,185, створює додаткові 0,015 LYS та 0,089 QALY.

*Згідно даних заявника застосування тіотропію броміду передбачає менші витрати та вищу користь при порівнянні з лікарським засобом сальметерол, тому в такому випадку показник ICER не потрібно розраховувати.*

При порівнянні тіотропію броміду з лікарським засобом формотерол, що був визначений заявником як альтернативний компаратор, значення ICER становить ██████████ грн/QALY.

За додатковим сценарієм порівняння тіотропію броміду з базовою підтримуючою терапією, що був розрахований заявником в моделі, значення ICER дорівнює

<sup>27</sup>Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, Buckley F, Ellis A, Jones P. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. *Respir Res.* 2013 Oct 7;14(1):100. doi: 10.1186/1465-9921-14-100. PMID: 24093477; PMCID: PMC4014806.

<sup>28</sup>Donohue JF, Betts KA, Du EX, Altman P, Goyal P, Keininger DL, Gruenberger JB, Signorovitch JE. Comparative efficacy of long-acting  $\beta$ 2-agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jan 19;12:367-381. doi: 10.2147/COPD.S119908. PMID: 28176892; PMCID: PMC5261557.

<sup>29</sup>Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;(9):CD009157. doi: 10.1002/14651858.CD009157.pub2. PMID: 22972134.

<sup>30</sup>Mejza F, Nizankowska-Mogilnicka E, Kurzawa R, Górski P, Wirkijowski B, Jaeschke R. Charakterystyka ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nad chorymi na przewlekłą chorobę płuc w Polsce -- wyniki badania KOMPAS [Outpatients specialist care of chronic obstructive pulmonary disease patients in Poland - results of the KOMPAS study]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77(6):507-16. Polish. PMID: 20013700.



грн/QALY.

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

1. З огляду на відсутність продажів сальметеролу з 2019 року за даними бази даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України "Pharmxplorer" та відповідно відсутність даних щодо ціни, витрати на сальметерол заявником було визначено на підставі самостійно розрахованої ціни за даними про ціну сальметеролу в референтних країнах (Польща, Латвія, Словаччина та Угорщина), що з урахуванням обґрунтування, наданого уповноваженим органом у підпункті 2 пункту 3 Висновку, підтверджує, що сальметерол не можна вважати релевантним компаратором до поточної практики призначень в Україні, а отже наданий результат аналізу ефективності витрат тіотропію броміду порівняно з сальметеролом не є коректним.

2. При наданні додаткового аналізу ефективності витрат тіотропію броміду порівняно з альтернативним компаратором формотеролом заявник зазначив про відсутність прямих порівняльних клінічних (head-to-head) досліджень між даними медичними інтервенціями та зробив припущення на підставі публікацій Core et al 2013, Donohue et al 2017 та Chong et al 2012, що клінічна ефективність формотеролу є подібною до сальметеролу, та використав вхідні дані сальметеролу, зокрема матрицю вірогідностей переходу між станами попередньо розраховану в технічному керівництві Oostenbrink et al 2002<sup>31</sup> для сальметеролу, для побудови фармакоеконімічної моделі порівняння тіотропію броміду з формотеролом.

Як вже було зазначено в підпункті 2 пункту 3 Висновку в публікації Chong et al 2012 представлені результати порівняння клінічної ефективності тіотропію броміду з бета-агоністами тривалої дії, тому вона не є підтвердженням подібності клінічної ефективності формотеролу та сальметеролу.

Також, варто зауважити, що незважаючи на припущення заявником подібності клінічної ефективності формотеролу та сальметеролу, використання матриць вірогідностей переходу між станами однієї інтервенції для іншої є суттєвим методологічним обмеженням для визнання отриманих результатів коректними для аналізу ефективності витрат тіотропію броміду порівняно з формотеролом, враховуючи відмінності в абсолютних значеннях показників клінічної ефективності.

3. Аналіз ефективності витрат було проведено заявником шляхом адаптації економічного дослідження Rutten-van Mólken et al 2007 та технічного керівництва Oostenbrink et al 2002. В дослідженні Rutten-van Mólken et al 2007 представлений аналіз ефективності витрат для умов Іспанії із застосуванням відповідних вхідних даних, зокрема розподілу пацієнтів за стадіями тяжкості ХОЗЛ, смертності, структури витрат та їх вартості, показників корисності тощо. Адаптація моделі до умов України заявником була здійснена частково внаслідок відсутності актуальної інформації щодо розподілу пацієнтів за стадіями тяжкості ХОЗЛ, показників корисності та смертності пацієнтів з ХОЗЛ. Також зазначаємо, що використана в моделі структура споживання ресурсів для лікування ХОЗЛ з вищезгаданого дослідження, є актуальною для умов Нідерландів 2002 року та передбачає застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів для 76,6% пацієнтів з ХОЗЛ середньої тяжкості (група В).

4. Варто зауважити, що оскільки надана заявником фармакоеконімічна модель є адаптацією моделі Rutten-van Mólken et al 2007 та технічного керівництва Oostenbrink et al 2002, в яких було проведено порівняння тіотропію броміду з сальметеролом та базовою підтримуючою терапією, дані щодо клінічної ефективності, безпеки на корисності, які були використані як вхідні для побудови даної моделі, заявником не було надано в складі досьє для проведення їх експертної оцінки.

<sup>31</sup>Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MP, McDonnell J. Technical Manual One-Year, Trial-Based Markov Model of the Cost-Effectiveness of Tiotropium Compared to its Alternatives. Institute for Medical Technology Assessment Erasmus Medical Centre, 2002

5. Заявником зазначено, що ціна за DDD тіотропію броміду, що була використана для фармакоекономічного аналізу, складає 22,55 грн. Однак враховуючи, що DDD складає 10 мкг, в той час як добова терапевтична доза тіотропію броміду 18 мкг, уповноважений орган погоджується з використанням ціни за добову терапевтичну дозу (22,55 грн) у якості вхідного параметру для аналізу ефективності витрат, що була обрана заявником.

Таким чином, вищезазначені обмеження мають суттєвий вплив на коректність отриманого заявником результату аналізу ефективності витрат тіотропію броміду у порівнянні з сальметеролом та формотеролом. Тому з урахуванням, що наразі за державний коштом не закуповуються лікарські засоби для лікування ХОЗЛ, уповноваженим органом розглянуто результати аналізу ефективності витрат для тіотропію броміду порівняно з базовою підтримуючою терапією, який було надано заявником в моделі в форматі MS Excel як додатковий сценарій.

За такого сценарію лікування тіотропію бромідом попереджає 1,001 загострень, збільшує кількість місяців без загострень на 1,185, створює додаткові 0,015 LYS та 0,089 QALY, значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) становить ██████████ грн за рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY); ██████████ грн за рік доданого життя (LYS); ██████████ грн за попередження одного загострення; ██████████ грн за доданий місяць без загострень.

Оскільки значення ICER на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), що є основним пацієнт-орієнтованим показником при проведенні ОМТ, перевищує рекомендований поріг готовності платити для України, що знаходяться в межах 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн), такі витрати вважаються малоефективними. 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>32</sup>.

Показники ICER розраховувались на підставі оптово-відпускної ціни на тіотропію бромід відповідно до наказу МОЗ України від 05.10.2021 №2155, що становить 676,45 грн за упаковку.

#### **Дані заявника щодо аналізу впливу на бюджет**

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету на підставі даних щодо споживання тіотропію броміду за DDD (встановлена добова доза) у 2019 році з урахуванням припущення щодо ставки відшкодування державою на рівні 70% та щорічного темпу приросту споживання тіотропію броміду на 52% на основі ринку Латвії.

Звертаємо увагу, що заявником використовується ціна за 1 капсулу 18 мкг у якості вхідного параметру для аналізу впливу на бюджет, а не за DDD як вказано вище.

Для аналізу впливу на бюджет заявник не використовував епідеміологічні дані щодо поширеності ХОЗЛ, обґрунтовуючи це тим, що ринкові дані найкраще відображають ситуацію із прогнозованим споживанням тіотропію броміду з огляду та відсутність або неточність епідеміологічних даних.

Заявником було надано два можливі сценарії зміни призначень лікарів пацієнтам із ХОЗЛ після включення його в програму реімбурсації - базовий сценарій та сценарій витіснення.

В базовому сценарії тіотропію бромід розглядається як add-on терапія, оскільки він не заміщує жодної іншої терапії, адже жоден з потенційних компараторів не закуповуються за державний коштом (сценарій експансії ринку). Таким чином, заявник припускає, що частка тіотропію броміду на ринку буде збільшуватись за рахунок збільшення самого ринку, а не за рахунок витіснення інших препаратів.

Підсумок щодо впливу на бюджет заявником зроблено на підставі даних щодо вартості тіотропію броміду з перспективи держави як платника, яка за припущенням заявника буде відшкодовувати 70% його повної вартості, з урахуванням, що поточна задекларована оптово-відпускна ціна на тіотропію бромід складає 676,45 грн відповідно до наказу МОЗ України від

<sup>32</sup><http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

05.10.2021 № 2155. В таблиці 2 представлено результати аналізу впливу на бюджет заявника, проведеного на підставі ринкових даних про споживання тіотропію броміду.

Таблиця 2. Аналіз впливу на бюджет заявника на підставі даних ринку про споживання тіотропію броміду (базовий сценарій)

	Роки					
	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Кількість DDD тіотропію броміду на рік <sup>1</sup>	1 025 090,10	1 558 136,95	2 368 368,17	3 599 919,61	5 471 877,81	8 317 254,28
Кількість річних курсів тіотропію броміду <sup>2</sup>	2 808,47	4 268,87	6 488,68	9 862,79	14 991,45	22 787,00
Загальна вартість тіотропію броміду, грн <sup>3</sup>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Вартість тіотропію броміду з перспектив и держави як платника <sup>4</sup> , грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Оцінка впливу на бюджет	незначний	помірний	середній	середній	великий	великий
Вартість тіотропію броміду з перспектив и пацієнта <sup>5</sup> , грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Примітки:

1. Заявником зазначено, що за даними бази даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України “Pharmxplore” кількість DDD тіотропію броміду у 2019 році складає 1 025 090,10. Прогнозований темп щорічного приросту його споживання визначено на

- рівні 52% за даними аналізу ринку Латвії за період 2006-2010 рр після впровадження реімбурсації тіотропію броміду, яка має розмір ВВП наближений до України.
- Кількість курсів тіотропію броміду на рік розраховано як відношення річної кількості DDD тіотропію броміду до тривалості лікування (365 днів).
- Загальну вартість тіотропію броміду визначено заявником на підставі річної кількості DDD тіотропію броміду та ціни однієї DDD.
- На підставі аналізу реімбурсації вартості тіотропію броміду для пацієнтів у референтних для України країнах (Польща, Литва, Чехія, Словаччина, Латвія, Румунія), заявник зробив припущення, що держава буде відшкодовувати 70% вартості лікарського засобу.
- Передбачувана заявником ставка доплати для пацієнтів складає 30% вартості лікарського засобу.

Заявником зроблено підсумок, що з перспективи платника у разі відшкодування тіотропію броміду на рівні 70% очікується зростання впливу на бюджет на ██████████ грн протягом 5 років, що забезпечить 22 787 річних курсів лікування, а із перспективи пацієнтів, що за припущенням заявника будуть відшкодовувати 30% вартості тіотропію броміду, їх сумарні витрати протягом 5 років складатимуть ██████████ грн за рахунок збільшення кількості пацієнтів, які будуть застосовувати тіотропію бромід.

Відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні, наданий заявником, показав, що при базовому сценарії витрати на додавання тіотропію броміду до програми реімбурсації “Доступні ліки” у 2022 році складатимуть ██████████ грн та будуть мати середній вплив на бюджет (в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн) та великим (перевищуватиме 80 млн грн) в наступні два роки роки, що дорівнює ██████████ грн та ██████████ грн у 2023 та 2024 роках відповідно.

В сценарії витіснення заявник з перспективи пацієнта надав розрахунок витіснення інгаляційних глюкокортикостероїдів тіотропію бромідом з припущенням, що наразі купівля кортикостероїдів відбувається за рахунок пацієнта (out-of-pocket) та призначається off-label для лікування ХОЗЛ. *Наведений сценарій аналізу впливу на бюджет у порівнянні з будесонідом та беклометазоном визначений заявником як додатковий та не буде представлений у Висновку, адже вказані лікарські засоби не є компараторами до заявленої медичної технології.*

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

*Враховуючи, що наразі за державний кошт не фінансуються лікарські засоби для лікування ХОЗЛ, в аналізі впливу на бюджет заявник використав сценарій, що за відсутності поточної практики лікування представлено повний перехід до застосування заявленого нового лікарського засобу.*

*Основним обмеженням заявника є невизначеність щодо розміру цільової популяції у зв'язку з відсутністю офіційних даних медичної статистики щодо поширеності та захворюваності на ХОЗЛ, оскільки починаючи з 2018 року ведення форми І2, де зазначались статистичні дані щодо ХОЗЛ (таблиця 3000), Центром медичної статистики було припинено. Враховуючи це, аналіз впливу на бюджет був розрахований заявником на підставі аналізу ринку продажів лікарського засобу тіотропію броміду з урахуванням припущень щодо 70% ставки реімбурсації, прогнозованої частки тіотропію (DDD) та річного темпу зростання споживання тіотропію броміду на основі даних ринку Латвії на 52%. Зазначасмо, що обсяги продажів тіотропію броміду не відображають поширеність та захворюваність ХОЗЛ, а запропонована ставка реімбурсації та річний темп зростання споживання тіотропію броміду в Латвії не може в повній мірі відобразити потенційних витрат на інтервенцію з перспективи держави як платника.*

*Враховуючи те, що під час проведення уповноваженим органом державної ОМТ ОВЦ була знижена заявником на тіотропію бромід до 676,45 грн (наказ МОЗ України від від 05.10.2021 № 2155), припущення щодо доплати пацієнтами на рівні 30% було залишено без*

змін. Тому аналіз впливу на бюджет потребуватиме актуалізації розрахунків відповідно до Порядку реімбурсації лікарських засобів та Порядку розрахунку граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 28 липня 2021 р. № 854.

В аналізі впливу на бюджет заявник зазначив, що використав ціну за DDD, яка складає 22,548 грн без заокруглення, в той час як зазначена ціна є ціною за добову терапевтичну дозу.

Також варто зауважити, що за даними аналізу впливу на бюджет, проведеного заявником, кількість річних курсів тіотропію броміду у 2022 році прогнозовано складе близько 9 863 курсів (із розрахунку один курс на одну особу). В той час як розрахована за даними Центру медичної статистики МОЗ України за 2014-2017 роки прогнозована кількість пацієнтів з ХОЗЛ у 2022 році буде складати 337 606 осіб, з яких відповідно до публікації Mejsa et al 2009, наданої заявником, 79% пацієнтів належать до груп В, С і D за GOLD. Отже, потенційна цільова популяція у 2022 році може бути 266 708 осіб, що є в 27 разів вище, ніж враховано заявником в аналізі впливу на бюджет, що може збільшити витрати на заявлений лікарський засіб.

На підставі вхідних даних заявника щодо кількості пацієнтів та річних витрат на лікування одного пацієнта тіотропію бромідом (██████████ грн) можна припустити, що максимально можливі теоретичні витрати на лікування всієї цільової популяції пацієнтів (266 708 осіб) у 2022 році можуть скласти ██████████ грн, що перевищує рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн.

Таким чином, вищезазначені фактори свідчать про те, що включення тіотропію броміду до Національного переліку основних лікарських засобів та в подальшому відповідно до програми реімбурсації “Доступні ліки” може мати суттєво більший вплив на бюджет, аніж надано заявником.

**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)**

Дані щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки не представлені, оскільки заявлений лікарський засіб включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 21 версії 2019 року<sup>33</sup> та 22 версії 2022 року<sup>34</sup> за показанням підтримуюча бронхолітична терапія при ХОЗЛ.

З огляду на відсутність продажів сальметеролу з 2019 року за даними бази даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України “Pharmxploger” та з урахуванням обґрунтування, наданого уповноваженим органом у підпункті 2 пункту 3 Висновку, сальметерол не можна вважати релевантним компаратором до поточної практики призначень у пацієнтів з ХОЗЛ в Україні.

Вибір заявником у якості альтернативного компаратора формотеролу для фармакоеконічного аналізу є прийнятним. Проте незважаючи на припущення заявника щодо подібності клінічної ефективності формотеролу та сальметеролу, використання матриць вірогідностей переходу між станами однієї інтервенції для іншої є суттєвим методологічним обмеженням для визнання отриманих результатів коректними для аналізу ефективності витрат тіотропію броміду порівняно з формотеролом, враховуючи відмінності в абсолютних значеннях показників клінічної ефективності.

Моделльні результати аналізу ефективності витрат, наданого заявником, свідчать про те, що тіотропію бромід є домінуючою технологією порівняно з сальметеролом, тобто має додану корисність та менші витрати; витрати на тіотропію бромід можуть бути ефективними порівняно з формотеролом, оскільки тіотропію бромід має додану корисність та є більш витратним відповідно до рекомендованих граничних значень ВВП на душу населення в Україні та за модельними розрахунками додаткові витрати знаходяться в межах 1-3 ВВП на душу населення. Однак описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори мають вплив на

<sup>33</sup><https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHOMVPEMPIAU2019.06>

<sup>34</sup><https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

коректність результатів аналізу ефективності витрат для підтвердження економічної доцільності порівнюваних інтервенцій.

Оскільки жодна з медичних інтервенцій для лікування ХОЗЛ не забезпечується за бюджетний кошт на момент проведення державної ОМТ, релевантною з перспективи держави як платника медичною технологією порівняння є базова підтримуюча терапія. Витрати на тіотропію бромід порівняно з базовою підтримуючою терапією за наданими даними заявником як додатковий сценарій є малоефективними, оскільки показник ICER знаходиться в межах 3-5 ВВП на душу населення відповідно до рекомендованих граничних значень ICER України, що є коректним.

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету на підставі даних щодо споживання тіотропію броміду у 2019 році з урахуванням припущення щодо ставки відшкодування державою на рівні 70% та щорічного темпу приросту споживання тіотропію броміду на 52% на основі ринку Латвії. Результат аналізу показав, що витрати на додавання тіотропію броміду до програми реімбурсації “Доступні ліки” у 2022 році будуть мати середній вплив на бюджет та великий в наступні два роки. Однак описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори мають суттєвий вплив на коректність наданих заявником результатів аналізу впливу на бюджет.

Враховуючи останні доступні епідеміологічні дані щодо поширеності ХОЗЛ, включення тіотропію броміду до Національного переліку основних лікарських засобів та відповідно до програми реімбурсації “Доступні ліки” може мати значно більший вплив на бюджет, аніж надано заявником, та перевищуватиме рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн. Зазначаємо, що отримання коректних результатів аналізу впливу на бюджет ускладнюється відсутністю статистичних даних щодо популяції з ХОЗЛ в Україні.

**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 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 проведено державну ОМТ для лікарського засобу тіотропію бромід щодо можливості включення заявленого ЛЗ до розділу XXV Національного переліку основних лікарських засобів України за показанням підтримуюча бронхолітична терапія при ХОЗЛ.

Відповідно до п. 22 Порядку висновки уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Тіотропію бромід (аклідінію бромід, глікопіронію бромід, умеклідінію бромід як терапевтичні альтернативи) включений до розділу 25.1 “Антиастматичні засоби та засоби для лікування ХОЗЛ” Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 21 версії 2019 року<sup>35</sup> та 22 версії 2022 року<sup>36</sup> у формі сухого порошку для інгаляцій, капсули 18 мкг, а також у формі розчину для інгаляцій 1,25 мкг, 2,5 мкг, як представник класу холінолітиків тривалої дії.

За результатами аналізу ефективності витрат, застосування тіотропію броміду попереджає 1,001 загострень, збільшує кількість місяців без загострень на 1,185, створює додаткові 0,015 LYS та 0,089 QALY у порівнянні з базовою підтримуючою терапією, а

<sup>35</sup><https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHOMVPEMPIAU2019.06>

<sup>36</sup><https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) становить ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Отже, застосування тіотропію бромід має додану клінічну користь для пацієнтів із ХОЗЛ і додаткові витрати на тіотропію бромід на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), що є основним пацієнт-орієнтованим показником при проведенні ОМТ, за заявленою ціною є малоефективними та знаходяться у межах рекомендованого порогу від 3 до 5 ВВП на душу населення у порівнянні з базовою підтримуючою терапією. За модельними розрахунками порівняння із формотеролом, враховуючи припущення заявника щодо подібної ефективності із сальметеролом, витрати на тіотропію бромід можуть бути ефективними, проте результати мають певний ступінь невизначеності. 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>37</sup>.

На підставі вхідних даних заявника щодо прогнозованої кількості пацієнтів з ХОЗЛ та річних витрат на лікування одного пацієнта тіотропію бромідом, що становлять ██████ грн, можна припустити, що максимально можливі теоретичні витрати на лікування цільової популяції пацієнтів 266 708 осіб у 2022 році можуть скласти ██████ грн на один рік, що перевищує рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 152 млн грн.

Рекомендовано розглянути можливість включення тіотропію броміду за показанням підтримуюча бронхолітична терапія при ХОЗЛ: для початкової терапії пацієнтів з ХОЗЛ групи В, С та D та пацієнтів будь-якої групи із ХОЗЛ у стабільній фазі поза загостреннями при незадовільному ефекті початкової терапії, до Національного переліку основних лікарських засобів України, а саме до розділу XXV. Лікарські засоби, що впливають на функцію органів дихання, 1. Антиастматичні засоби і лікарські засоби для лікування хронічної обструктивної хвороби. Для досягнення ефективності витрат на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України на рівні 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) рекомендованим є додаткове зниження оптово-відпускної ціни на тіотропію бромід на ██████% від поточної, що задекларована наказом МОЗ України від 05.10.2021 № 2155 на рівні 676,45 грн.

## **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.

<sup>37</sup><http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>