



**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:  
дапагліфозин**

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

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 18.01.2023**

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

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

Станом на 14.12.2022 за даними Державного реєстру лікарських засобів<sup>1</sup>:

ФОРКСІГА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг; по 10 таблеток у блистері; по 3 блистери в картонній коробці.

Реєстраційне посвідчення: UA/13302/01/02. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 30.11.2018.

**Виробник:** АстраЗенека ЮК Лімітед (AstraZeneca UK Limited) Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK102NA, Велика Британія.

**Заявник:** АстраЗенека АБ, Швеція.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

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

ФОРКСІГА

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

Дапагліфлозин (Dapagliflozin)

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

Діючі речовини: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 10 мг.

Допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, кросповідон, кремнію діоксид, магнію стеарат, опадрай II жовтий.

**5) форма випуску:**

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, по 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в картонній коробці.

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Серцева недостатність

Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності.

*Пацієнти з порушенням функції нирок*

Корекція дози на основі функції нирок не потрібна.

Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам із швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли ШКФ <45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ нижче 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом ЦД, які потребують додаткового глікемічного контролю.

*Пацієнти з порушенням функції печінки*

Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна. Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг.

*Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)*

Коригування дози, обумовлене віком пацієнта, не потрібне.

*Діти*

Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до <18 років на цей час ще не встановлені. Дані відсутні.

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

Реєстраційне посвідчення: UA/13302/01/02. Наказ МОЗ №2174 від 07.10.2021. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 30.11.2018. Заявник: АстраЗенека АБ, Швеція.

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

Дапагліфлозин — високопотужний (K<sub>i</sub>: 0,55 нМ), селективний та зворотний інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2).

Інгібування SGLT2 дапагліфлозином зменшує реабсорбцію глюкози з клубочкового фільтрату в проксимальному відділі ниркових канальців з одночасним зменшенням реабсорбції натрію, що призводить до виведення глюкози із сечею та осмотичного діурезу. Таким чином, дапагліфлозин збільшує доставку натрію до дистальних канальців, що, як вважають, збільшує тубулогломерулярний зворотний зв'язок і знижує внутрішньогломерулярний тиск. Це, в поєднанні з осмотичним діурезом, сприяє зменшенню перевантажень об'ємом, зниженню артеріального тиску та переднавантаження і постнавантаження, що може позитивно впливати на ремоделювання серця. Інші ефекти включають збільшення гематокриту та зниження маси

тіла. Користь застосування дапагліфлозину для серця не залежить виключно від ефекту зниження рівня глюкози в крові та не обмежується лише пацієнтами з ЦД, як було доведено в дослідженні DAPA-HF та DAPA-CKD.

Дапагліфлозин поліпшує рівні глюкози натще та після прийому їжі в плазмі крові за допомогою зменшення реабсорбції глюкози в нирках, що призводить до виведення глюкози із сечею. Це виведення глюкози спостерігається після першої дози лікарського засобу, триває протягом 24-годинного інтервалу дозування та зберігається протягом лікування. Кількість глюкози, виведеної нирками за допомогою цього механізму, залежить від концентрації глюкози в крові та показника ШКФ. Таким чином, у пацієнтів із нормальним рівнем глюкози в крові дапагліфлозин має низьку здатність викликати гіпоглікемію.

Дапагліфлозин не порушує нормальне продукування ендогенної глюкози у відповідь на гіпоглікемію. Дапагліфлозин діє незалежно від секреції та дії інсуліну. У клінічних дослідженнях дапагліфлозину спостерігалось поліпшення функції бета-клітин (бета-клітини НОМА) при оцінці моделі гомеостазу.

SGLT2 селективно експресуються в нирках. Дапагліфлозин не пригнічує інші переносники глюкози, що є важливим для транспортування глюкози в периферичні тканини, та у >1400 разів є більш селективним відносно SGLT2 порівняно з SGLT1, головного переносника в кишечнику, що відповідає за абсорбцію глюкози.

Фармакотерапевтична група: Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2). Код АТХ А10ВК01.

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

Лікарський засіб ФОРКСІГА показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ).

**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*

Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень

- як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;

- у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

*Серцева недостатність*

Лікарський засіб ФОРКСІГА показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

*Хронічна хвороба нирок*

Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.

**11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:**

У досє зазначено, що відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 р. № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020–2022 роки», серцево-судинні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я. Показанням до медичного застосування дапагліфлозину є лікування симптоматичної ХСН зі зниженою ФВ лівого шлуночка (далі ХСНзпФВЛШ). Також, серцево-судинні захворювання включені до програми «Доступні ліки» як один з напрямків для реімбурсації лікарських засобів відповідно до затвердженого переліку МНН.

*Додатково уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) зазначає, що пріоритетні напрями розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки затверджені наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 1832. Відповідно*

першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань є одним із пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я.

### **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)**

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — синдром, який призводить до зниження насосної функції серця, гіперактивації нейрогормональних систем і високої смертності.

Згідно чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2021 року виділяють три фенотипи СН за величиною ФВ лівого шлуночка:

≤40% - СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка;

41-49% - СН з помірно зниженою ФВ лівого шлуночка;

≥50% - СН зі збереженою ФВ лівого шлуночка.

Серцева недостатність зазвичай поділяється на дві форми: хронічна серцева недостатність (ХСН) і гостра серцева недостатність (ГСН). ХСН описує тих, у кого встановлений діагноз СН або мають поступовий початок симптомів.

За даними досьє поширеність ХСН у загальній популяції становить 1,5–2 %, а серед осіб віком >65 років сягає 6–10%<sup>2,3</sup>. Потенційно ХСН залишається кінцевою стадією кардіоваскулярної патології. Захворюваність на ХСН прогресивно збільшується, що може бути пов'язано зі зростанням середньої тривалості життя і розвитку таких факторів ризику, як цукровий діабет (далі - ЦД), артеріальна гіпертензія, ІХС, ожиріння, паління тютюну тощо<sup>4</sup>. Згідно з епідеміологічними даними, ризик розвитку СН у хворих на ЦД у 2,5 рази вищий, ніж у загальній популяції<sup>5,6</sup>.

ХСН пов'язана з низькою якістю життя і зниженою продуктивністю, а також із високими витратами на госпіталізацію, що дуже впливає на окремих осіб і суспільство загалом. Потреба у госпіталізації зумовлює більшу частину витрат, пов'язаних із ХСН. Клінічними наслідками СН є інвалідність, передчасна смерть і застосування дорогих пристроїв і методів лікування, зокрема, серцевої ресинхронізуючої терапії, імплантації кардіовертер-дефібрилятора, реваскуляризації міокарда (черезшкірне коронарне втручання, аортокоронарне шунтування), корекції мітральної недостатності, помічника ЛШ (черезшкірні, внутрішньоаортальні штучні серця). При неефективності зазначених методів лікування проводять трансплантацію серця.

Для підрахунку кількості дорослих хворих із ХСН зі зниженою ФВ лівого шлуночка, у т. ч. із супутнім ЦД типу 2, які потребують лікування дапагліфлозином у поєднанні зі стандартною терапією СН, заявником був проведений аналіз вітчизняних та міжнародних епідеміологічних даних щодо поширеності СН серед загального населення країн, оскільки офіційних даних або реєстру пацієнтів із СН в Україні, в т. ч. із ХСНзнФВЛШ та супутнім ЦД типу 2, знайдено не було.

За даними вітчизняних та іноземних літературних джерел, поширеність СН становить 1–2 % населення розвинутих країн<sup>7,8</sup>. За даними великого дослідження на реальних даних (англ. real-world study), отриманих від трьох провайдерів обов'язкового медичного страхування в

<sup>2</sup> <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.113.300268>

<sup>3</sup> [https://academic.oup.com/europace/article/11/suppl\\_5/v1/467831](https://academic.oup.com/europace/article/11/suppl_5/v1/467831)

<sup>4</sup> Кобалава Ж.Д., Ешніязов Н.Б. Цукровий діабет типу 2 та серцева недостатність: інноваційні можливості управління прогнозом. Кардіологія. Том 59, №4 (2019), с. 76-87.

<sup>5</sup> <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-english-edition-412-articulo-what39s-new-in-heart-failure-S2173509315001014>

<sup>6</sup> Campbell P., Krim S., Ventura H. The bi-directional impact of two chronic illnesses: heart failure and diabetes – a review of the epidemiology and outcomes. Cardiac Failure Review. – 2015. – Vol. 1 (1). – P. 8–10.

<sup>7</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955040/>

<sup>8</sup> <https://www.webcardio.org/khronycheskaja-serdechnaja-nedostatochnost%D1%8Dtyologhyja-dyaghnostyka-klassyfykacyja.aspx>

Німеччині, стандартизований рівень поширеності СН за віком і статтю у 2004 р. оцінювали у 1,7 %, у 2005 р. — 1,9 % та у 2006 р. - 1,7 %<sup>9</sup>. Поширеність СН в США та Канаді становить 1,5–1,9 %, в Європі 1–2 %<sup>10</sup>.

Враховуючи опубліковані дані щодо 1–2 %-го діапазону поширеності СН серед загальної популяції, вказаний діапазон був використаний заявником для визначення потенційно найменшої та найбільшої цільових когорт пацієнтів. Оскільки даних офіційної медичної статистики в Україні про кількість пацієнтів з ХСН, в т. ч. впродовж останніх років немає, для визначення розміру цільової когорти пацієнтів із ХСНзнФВЛШ у досьє був застосований метод регресійного аналізу, який базувався на оцінці тенденції щодо зміни чисельності постійного населення в Україні. Вибір максимально наближеної регресійної моделі базувався на оцінці динаміки фактичних даних (чисельності населення) та припущенні, що кількість хворих на СН є сталою впродовж прогностичного періоду.

При розрахунку цільової популяції заявник враховував дані літературних джерел<sup>11,12</sup> щодо % пацієнтів, які мали ХСНзнФВЛШ.

Додатково у досьє представлений розрахунок цільової когорти пацієнтів із ХСНзнФВЛШ при наявності супутнього ЦД 2 типу<sup>13</sup>.

Таблиця 1. Розмір цільової популяції хворих на ХСНзнФВЛШ (у т. ч. із супутнім ЦД типу 2) у межах 1–2 % поширеності СН

Пацієнти	Рік				
	2022	2023	2024	2025	2026
Дорослі пацієнти із ХСН та ФВ ЛШ ≤40%, осіб <i>при 1 % поширеності СН</i>	92 299	91 653	91 006	90 359	89 713
Дорослі пацієнти із ХСН та ФВ ЛШ ≤40%, осіб <i>при 2 % поширеності СН</i>	184 599	183 306	182 012	180 719	179 426
Дорослі пацієнти із ХСН та ФВ ЛШ ≤40% і ЦД 2 типу, осіб <i>при 1 % поширеності СН</i>	36 920	36 661	36 402	36 144	35 885
Дорослі пацієнти із ХСН та ФВ ЛШ ≤40% і ЦД 2 типу, осіб <i>при 2 % поширеності СН</i>	73 840	73 322	72 805	72 288	71 770

Як зазначено у досьє розрахунок потреби системи охорони здоров'я України в дапагліфлозині за рекомендованою Настановою з ОМТ формулою на підставі прогнозованих тенденцій захворюваності, поширеності та смертності недоцільний, оскільки надійних офіційних даних щодо загального числа пацієнтів в Україні, які мають захворювання (поширеність), кількість нових пацієнтів, яким встановлюється діагноз щороку (захворюваність) і кількість пацієнтів, що померли внаслідок захворювання (смертність), знайдено не було. Відповідно, наведений вище розрахунок потреби системи охорони здоров'я в дапагліфлозині був проведений за оціночними даними поширеності СН серед загальної популяції в Україні.

<sup>9</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655572/>

<sup>10</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963179/>

<sup>11</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.566>

<sup>12</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717397619?via%3Dihub>

<sup>13</sup> Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 13;59(11):998-1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040. PMID: 22402071; PMCID: PMC4687406.

Під час проведення державної ОМТ уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз щодо потреби для системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі для лікування пацієнтів з ХСНзнФВЛШ. За результатами проведеного пошуку даних щодо епідеміологічних показників (поширеності, захворюваності, смертності) ХСН, в тому числі зі зниженою ФВ в Україні, знайдена інформація щодо показника поширеності ХСН серед дорослого населення України, який коливається від 1,5 до 5,5%, досягаючи 10–15% в осіб віком понад 70 років<sup>14</sup>. Більшість авторів зазначають показник поширеності ХСН в середньому 2%<sup>15,16,17</sup>. Смертність хворих упродовж 5 років від моменту появи клінічних симптомів ХСН, не залежно від її етіології, складає від 20 до 50 %<sup>18,19</sup>, при чому серед хворих з тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року сягає 50%<sup>20,21,22</sup>. У пацієнтів із ЦД поширеність ХСН значно вища, ніж у загальній популяції, та дорівнює від 12% в осіб молодого віку до 22% в осіб віком понад 64 роки<sup>23,24</sup>.

Щодо епідеміології ХСН та зокрема зі зниженою ФВ лівого шлуночка у світі знайдена наступна інформація.

За оцінками Дослідження глобального тягаря захворювань (Global Burden of Disease Study 2017) поточна поширеність СН у всьому світі 64,3 млн людей (8,52 на 1000 осіб)<sup>25</sup>. В даний час захворюваність на СН в Європі становить приблизно 3/1000 людино-років (у всіх вікових групах) або приблизно 5/1000 людино-років у дорослих<sup>26,27</sup>. Поширеність СН становить 1–2% дорослих<sup>28,29</sup>. Оскільки дослідження зазвичай включають лише розпізнані/діагностовані випадки СН, справжня поширеність, ймовірно, буде вищою<sup>30</sup>. Поширеність зростає з віком: приблизно від 1% для осіб віком <55 років до >10% для осіб віком 70 років і старше.

За даними публікації Groenewegen et al., 2020<sup>31</sup> поширеність СН в США становить 2,5% на основі даних, отриманих за даними дослідження “Національне дослідження здоров'я та харчування” (National Health and Nutritional Examination Survey, NHANES). Розрахункова

<sup>14</sup> Воронков ЛГ. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. Серцева недостатність. 2012;1:8-13.

<sup>15</sup> Горб Ю. Г., Серік С. А., Ткаченко О. В., Рябуха В. В. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 1 (35). С.14-31. DOI: 10.26693/jmbs07.01.014.

<sup>16</sup> [https://www.researchgate.net/publication/355185041\\_Serceva\\_nedostatnist\\_u\\_hvorih\\_na\\_cukrovij\\_diabet](https://www.researchgate.net/publication/355185041_Serceva_nedostatnist_u_hvorih_na_cukrovij_diabet)

<sup>17</sup> Почепцова, О. Г., Кузнецов, І. В., Бязрова В. В. Діагностика та фармакологічне лікування хронічної серцевої недостатності відповідно до рекомендацій ESC 2021. Ліки України, (8(254), 44–52. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.8\(254\).245844](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.8(254).245844).

<sup>18</sup> Амбросова ТН, Ащеулова ТВ, Смирнова ВИ. Нейрогуморальні антагоністи в ліченні серцевої недостатності с низкою фракцією виброса левого желудочка. Укр. мед. часопис. 2015;3:65–8.

<sup>19</sup> Горб Ю. Г., Серік С. А., Ткаченко О. В., Рябуха В. В. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 1 (35). С.14-31. DOI: 10.26693/jmbs07.01.014.

<sup>20</sup> Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012)/ Воронков Л.Г., Багрій А. Е., Дзяк Г.В., Дядик О. І.(Асоціація кардіологів України.Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності) / Київ 2012.

<sup>21</sup> Соловйов О. ХСН у хворих на ЦД 2 типу: нові рекомендації / О. Соловйов // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», № 3 (496), 2021 р.

<sup>22</sup> [https://www.researchgate.net/publication/355185041\\_Serceva\\_nedostatnist\\_u\\_hvorih\\_na\\_cukrovij\\_diabet](https://www.researchgate.net/publication/355185041_Serceva_nedostatnist_u_hvorih_na_cukrovij_diabet)

<sup>23</sup> Коробка О. Настанови щодо ведення пацієнтів із цукровим діабетом та серцевою недостатністю/О.Коробка//Здоров'я України. - 2020. - No 1. - С.23.

<sup>24</sup> Нечипорук Н. Цукровий діабет 2-го типу та серцева недостатність: наукове судження від Американської асоціації серця та Американського товариства серцевої недостатності / Н.Нечипорук // Здоров'я України. - 2019. - No 4. - С. 23-25.

<sup>25</sup> GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789–1858.

<sup>26</sup> Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. Clin Res Cardiol 2015;104:342350

<sup>27</sup> Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. Eur Heart J 2013;34:14241431.

<sup>28</sup> Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgcock D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet 2018;391:572580

<sup>29</sup> American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2020;141:e139e596

<sup>30</sup> van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail 2014;16:772777

<sup>31</sup> Amy Groenewegen, Frans H. Rutten, Arend Mosterd, Arno W. Hoes. Epidemiology of heart failure. European Journal of Heart Failure (2020)22,1342–1356. doi:10.1002/ehf.1858.

поширеність СН в Німеччині на основі даних звернень понад 3 мільйонів жителів становила 4% як для чоловіків, так і для жінок. Згідно з даними приблизно 50 медичних закладів первинної медичної допомоги у Бельгії поширеність СН становила 1,2% у чоловіків і 1,3% у жінок у 2015 році. У популяційному дослідженні даних 4 млн осіб первинної медичної допомоги з Великої Британії поширеність СН становила 1,6%. Як зазначено у публікації поширеність СН в Азії коливається від 1% до 1,3%, більшість досліджень покладаються на адміністративні дані. Поширеність в Австралії становить від 1% до 2% на основі національних опитувань, хоча ЕхоКГ та дослідження біомаркерів показали, що поширеність у корінних громадах становить 5,3%, незважаючи на нижчий середній вік.

Показник захворюваності СН в країнах Європи та США коливається в широкому діапазоні від 1 до 9 випадків на 1000 людино-років і сильно залежить від досліджуваної популяції та діагностичних критеріїв, що використовуються. Мета-аналіз (Jones et al., 2019), який охопив понад 1,5 мільйона пацієнтів із СН всіх типів, оцінив 1, 2, 5 та 10-річну виживаність на рівні 87%, 73%, 57% та 35% відповідно<sup>32</sup>. Ретельний аналіз реєстрів госпіталізованих пацієнтів із СН продемонстрував високі показники смертності пацієнтів із СН та зниженою ФВ лівого шлуночка від 15% до 20% протягом першого року після встановлення діагнозу та підвищення до 40%-50% протягом п'яти років після встановлення діагнозу<sup>33</sup>.

Загальноприйнято вважати, що близько 50% пацієнтів із СН мають СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка і 50% мають всі інші фенотипи СН головним чином на основі досліджень госпіталізованих пацієнтів<sup>34,35,36,37</sup>. За даними реєстру Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology Long-Term Registry, ESC-HF-LT) 60% амбулаторних пацієнтів мають ХСНзНФВЛШ, 24% мають помірно знижену ФВ лівого шлуночка та 16% мають збережену ФВ лівого шлуночка<sup>38</sup>. У шведському реєстрі (Swedish HF registry) 56% пацієнтів мали СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка, 21% - СН з помірно зниженою ФВ і 23% - СН зі збереженою ФВ<sup>39</sup>. У реєстрі "Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure" США (OPTIMIZE-HF) 49% мали СН з ФВ < 40%, 17% мали СН з ФВ 40–50% і 24% СН з ФВ > 50%<sup>40</sup>, тоді як відповідні оцінки в "Get With The Guidelines-HF" (GWTG-HF) становили 39% (ФВ < 40%), 14% (ФВ 40–50%) і 47% (ФВ ≥ 50%)<sup>41</sup>. У Глобальний реєстр застійної серцевої недостатності (Global Congestive Heart Failure, G-CHF) зараховано 23 047 пацієнтів із 40 країн у 8 різних географічних регіонах (як госпіталізованих, так і амбулаторних) з новим або попередньо встановленим діагнозом СН, з них СН зі зниженою ФВ

<sup>32</sup> Jones NN, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FD, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1306–1325.

<sup>33</sup> Albakri A (2018) Heart failure with reduced ejection fraction: A review of clinical status and meta-analyses of diagnosis by 3D echocardiography and natriuretic peptides-guided heart failure therapy. *Trends in Res* 1: DOI: 10.15761/TR.1000122

<sup>34</sup> van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772777.

<sup>35</sup> Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531539.

<sup>36</sup> Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:16141619

<sup>37</sup> Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:16241634

<sup>38</sup> Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure LongTerm Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:15741585.

<sup>39</sup> Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624–1634.

<sup>40</sup> Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiadu M, Heywood JT, McBride ML, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail* 2008;1:98–106.

<sup>41</sup> Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014;168:721–730.

(< 40%) було виявлено у 54% популяції, СН з помірно зниженою ФВ (40–49%) — у 21%, СН зі збереженою ФВ ( $\geq 50\%$ ) — у 24%<sup>42</sup>.

Як наведено у Рекомендаціях Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності (2020 року)<sup>43</sup> хворі з ХСНзнФВЛШ та ЦД 2-го типу в анамнезі мають вищий ризик госпіталізації внаслідок ХСН або серцево-судинної смерті порівняно з хворими без ЦД в анамнезі. З іншого боку, ХСН є потужним фактором виникнення предіабету та вперше діагностованого ЦД 2-го типу. ЦД 2-го типу серед хворих із СН виявляли у 26–43 % випадків незалежно від фенотипу ХСН<sup>44</sup>.

Отже, за результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу, епідеміологічні дані з США та Європи оцінюють поширеність СН у 1–2%; дані епідеміологічних досліджень і клінічних реєстрів повідомляють високу варіабельність поширеності СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка, що може бути пов'язано з різними визначеннями даного фенотипу СН (різні порогові значення для ФВ лівого шлуночка), клінічними умовами ведення пацієнтів (первинна медична допомога, амбулаторна допомога або стаціонар) та характеристиками населення (вік, стать, інфаркт міокарда в анамнезі), які використовували в окремих дослідженнях. Смертність пацієнтів із СН та зниженою ФВ лівого шлуночка коливається від 15% до 20% протягом першого року після встановлення діагнозу та підвищується до 40%-50% протягом п'яти років після встановлення діагнозу.

Поширеність ХСН серед дорослого населення України коливається від 1,5 до 5,5%, досягаючи 10–15% в осіб віком понад 70 років. Смертність хворих упродовж 5 років від моменту появи клінічних симптомів ХСН, не залежно від її етіології, складає від 20 до 50 %, при чому серед хворих з тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року сягає 50%. У пацієнтів із ЦД поширеність ХСН значно вища, ніж у загальній популяції, та дорівнює від 12% в осіб молодого віку до 22% в осіб віком понад 64 роки.

З огляду на відсутність локальних даних щодо захворюваності на ХСН, у тому числі ХСНзнФВЛШ, уповноваженим органом визначено підхід із використанням виключно показника поширеності захворювання прийнятним. У той же час, варто зауважити, що уповноваженим органом було встановлено великий розкид показників поширеності СН серед населення за даними публікацій, тому показник поширеності СН у 1-2% від загальної кількості населення України може бути заниженим, а когорта пацієнтів може потенційно бути більшою.

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

Відповідно до інформації в дос'є щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

**Популяція (P, population):** дорослі пацієнти із симптоматичною ХСНзнФВЛШ ( $\leq 40\%$ ), включаючи пацієнтів з ЦД типу 2.

**Втручання (I, intervention):** дапагліфлозин (10 мг 1 раз/добу) у поєднанні зі стандартною терапією ХСН (еналаприл, карведилол, спіронолактон, дигоксин, фуросемід).

**Компаратор (C, comparator):** плацебо у поєднанні зі стандартною терапією ХСН.

**Кінцеві точки (O, outcomes):** госпіталізація через погіршення (загострення) ХСН, смертність через кардіоваскулярні причини та з усіх причин, профіль безпеки, якість життя.

Визначення заявником складу стандартної терапії ХСН, в т. ч. ХСН із супутнім ЦД типу 2 ґрунтувалось на рекомендаціях по діагностиці та лікуванню гострої СН і ХСН Європейського товариства кардіологів 2021 року<sup>45</sup> і рекомендаціях Асоціації кардіологів України з діагностики

<sup>42</sup> Joseph P, Dokainish H, McCready T, Budaj A, Roy A, Ertl G, Gomez-Mesa JE, Leong D, Ezekowitz J, Hage C, Lanan F, Maggioni AP, Sliwa K, Zhu J, Rouleau J, Balasubramanian K, Yusuf S, Investigators GC. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: the global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J* 2020;227:56–63.

<sup>43</sup> Серцева недостатність у хворих на цукровий діабет. Український кардіологічний журнал. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності. Том 27. Додаток 3. 2020. С. 33

<sup>44</sup> Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853–872.

<sup>45</sup> 2021 ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021), 1–128 [http://journal.ukcardio.org/wp-content/uploads/2018/03/1\\_3\\_2018.pdf](http://journal.ukcardio.org/wp-content/uploads/2018/03/1_3_2018.pdf)



та лікування ХСН 2017 року<sup>46</sup>. У фармакоекономічному розділі досьє зазначено, що згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при ЦД типу 2, для пацієнтів, хворих на ХСН (наказ МОЗ 21 грудня 2012 року № 1118), із супутнім ЦД типу 2 додатково до основної терапії ХСН була врахована вартість метформіну та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у якості стандартної медикаментозної терапії ЦД типу 2.

Згідно рекомендаціям Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН застосування інгібіторів АПФ, β-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, серцевих глікозидів є стандартом лікування пацієнтів з СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка.

В досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора стандартної терапії ХСН з використанням інгібіторів АПФ (еналаприл), β-блокаторів (карведилол), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон), серцевих глікозидів (дигоксин), діуретиків (фуросемід).

У рекомендаціях по діагностиці та лікуванню гострої СН і ХСН Європейського товариства кардіологів зазначається, що для зниження ризику госпіталізації та смертності через СН у хворих на СНзНФВЛШ необхідно починати терапію з препаратів класу І (було доведено, що деякі з них призводять до поліпшення вже впродовж першого місяця застосування): інгібітори АПФ/інгібітор рецептора ангіотензину/неприлізину, β-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, інгібітори SGLT2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин), петльові діуретики (при затримці рідини). Також пацієнтам з СНзНФВЛШ у якості заміни інгібіторів АПФ рекомендований сакубітрин/валсартан (клас І, рівень В). Петльові діуретики зазвичай рекомендовані пацієнтам із СНзНФВЛШ та/або симптомами застійних явищ для полегшення симптомів СН, підвищення фізичної працездатності та скорочення госпіталізації СН (клас І, рівень С). Блокатори рецепторів ангіотензину (далі-БРА) рекомендовані для зниження ризику госпіталізацій із СН і смерті через серцево-судинних захворювань у терапії пацієнтів, які не можуть переносити інгібітори АПФ або інгібітор рецептора ангіотензину/неприлізину (хворі також мають отримувати β-блокатор і антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів) (клас І, рівень В). Попри лікування інгібіторами АПФ/БРА, β-блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, для зниження ризику госпіталізації пацієнтам із симптоматичною СНзНФВЛШ при синусовому ритмі може бути призначений дигоксин (клас ІІв, рівень В).

Додатково заявником була проаналізована наявність еналаприлу (інгібітор АПФ), карведилолу (β-блокатор), спіронолактону (антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), дигоксину (серцевий глікозид) у Національному переліку основних лікарських засобів (далі - Національний перелік) та галузевому стандарті у системі охорони здоров'я - Державному формулярі лікарських засобів (13 випуск) та встановлено, що препарати включені до вказаних документів.

При виборі еналаприлу як представника інгібіторів АПФ у якості стандарту лікування СН в Україні та світі, заявником проведений клінічний огляд міжнародних і вітчизняних рекомендацій лікування ХСН. У результатів огляду виявлено, що інгібітори АПФ визначені стандартом лікування ХСНзНФВЛШ, а еналаприл показав переконливу ефективність при застосуванні у пацієнтів із СН згідно великих досліджень і подовженого спостереження за пацієнтами упродовж 10 років<sup>47,48</sup>. Також критеріями вибору у досьє еналаприлу у складі стандартної терапії ХСН були наявність показання в інструкції для медичного застосування за

<sup>46</sup> Воронков Л.Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. За ред.. Укр. кардіол. журн., 2018; 3: 11–76.

<sup>47</sup>Engl N.J. Consensus. Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. 1987 Jun 4; 316 (23): 1429–35.

<sup>48</sup>Engl N.J. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. 1991; 325: 293– 302.

даними Державного реєстру лікарських засобів та аналіз закупівель за кошти державного та місцевих бюджетів.

Уповноваженим органом був надісланий лист до ДУ “Національний науковий центр ім. акад. М.Д.Стражеска НАМН України” із запитом щодо тактики ведення в умовах реальної клінічної практики в Україні дорослих пацієнтів з ХСНзнФВЛШ. У листі відповіді вказано, що основу фармакотерапії ХСНзнФВЛШ являють чотири групи лікарських засобів (інгібітори АПФ або сакубітрил/валсартан,  $\beta$ -блокатори (а саме бісопролол, карведилол, ретардований метопролол сулцинат та небіволол), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (а саме спіронолактон та еплеренон), інгібітори SGLT2 (даплагліфлозин, емпагліфлозин). При чому представники цих груп призначаються незалежно від наявності у пацієнтів ЦД 2 типу.

Лікарські засоби, які можуть застосовуватись за відповідними показаннями для лікування ХСН зі зниженою ФВ лівого шлуночка на додаток до вищенаведеної основної терапії є: діуретики, БРА, івабрадин, верицигуат, дигоксин.

Як зазначено у листі відповіді еплеренон є стандартним засобом для призначення при ХСНзнФВЛШ, в той же час призначення івабрадину має розглядатись згідно чинних рекомендацій в окремій категорії хворих (у пацієнтів із збереженим синусовим ритмом з ЧСС  $>70$  за хвилину).

Додатково уповноваженим органом з метою верифікації вибору компаратора для визначеної у досьє популяції (ХСНзнФВЛШ, у тому числі із супутнім ЦД 2 типу) були проаналізовані Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності 2020 року; рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН 2017 року; рекомендації Європейського товариства кардіологів 2021 року. Для звуженої у досьє популяції (пацієнти із ХСНзнФВЛШ та супутнім ЦД типу 2) уповноважений орган зауважує, що обґрунтування вибору компаратором метформіну та АСК у фармакоеконічному розділі досьє базується на “Уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при ЦД типу 2”, затвердженому наказом МОЗ 21 грудня 2012 року № 1118. Уповноважений орган зазначає, що відповідно до рекомендацій вказаного документу метформін не призначають пацієнтам з ЦД 2 типу та СН стадії 2b та III, зниженою ФВ менше 40%. З метою профілактики хронічних ускладнень ЦД 2 типу АСК (75 мг/добу) рекомендована пацієнтам від 50 років і старше, якщо АТ нижче 145/90 мм рт, а пацієнтам молодше 50 років при наявності інших значних чинників ризику ССЗ (метаболічний синдром, серйозна сімейна історія передчасних серцево-судинних захворювань, тютюнопаління, АГ, серцево-судинні захворювання, мікроальбумінурія).

За результатами аналізу встановлено, що застосування інгібіторів АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, серцевих глікозидів, діуретиків рекомендоване пацієнтам із ХСНзнФВЛШ незалежно від наявності/відсутності супутнього ЦД 2 типу.

Таким чином, враховуючи показання, за яким подане досьє (пацієнти з ХСНзнФВЛШ) вибір у якості компаратора лікарських засобів стандартної терапії у вигляді інгібітора АПФ (еналаприл),  $\beta$ -блокатора (карведилол), антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон), серцевого глікозиду (дигоксин), діуретику (фуросемід) є обґрунтованим, методологічно коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України. Додавання метформіну для лікування пацієнтів із ХСНзнФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу розглядається уповноваженим органом правильним та одним з можливих варіантів з точки зору контролю глікемії у пацієнтів з ЦД 2 типу, а АСК як варіанти профілактики одного з хронічних ускладнень ЦД 2 типу, але не може бути прийнятий уповноваженим органом як складова частина стандартного лікування саме ХСНзнФВЛШ.

### **Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ дапагліфлозин, що надана в досьє**

Клінічний порівняльний аналіз ефективності застосування дапагліфлозину та плацебо при ХСНзнФВЛШ ґрунтується на даних прямого порівняльного клінічного дослідження фази III *McMurray, 2019*<sup>49</sup> і додатково — для популяції із ХСНзнФВЛШ та супутнім ЦД типу 2 на даних публікації *Petrie, 2020*<sup>50</sup>.

Рандомізоване плацебо контрольоване дослідження фази III (*McMurray, 2019*) було розроблене та проведене з метою проспективної оцінки ефективності та безпеки інгібітора SGLT2 дапагліфлозину у пацієнтів із СНзнФВЛШ незалежно від наявності або відсутності ЦД типу 2. Тривалість дослідження - з 15 лютого 2017 р. по 17 серпня 2018 р. Середня тривалість спостереження становила 18,2 міс. (від 0 до 27,8 міс).

У дослідженні взяли участь 4744 пацієнта із 410 центрів 20 країн із СН класів II, III або IV за NYHA та ФВ лівого шлуночка  $\leq 40$  %. Для статистичної обробки даних використовували метод збалансованих блок-схем для забезпечення приблизного співвідношення двох режимів 1:1 та інтерактивну систему голосової відповіді або веб-відповіді для призначення схеми лікування. Рандомізація була стратифікована на підставі діагнозу ЦД типу 2 (тобто встановленого діагнозу або рівня HbA1c  $\geq 6,5$  % або 48 ммоль/моль). Після 14-денного скринінгу пацієнти були випадковим чином розподілені для отримання або дапагліфлозину 10 мг 1 р/доб (n=2373), або плацебо (n=2371). Зниження дози (до 5 мг дапагліфлозину чи плацебо) або тимчасове припинення терапії дозволялось у разі різкого, несподіваного зниження ШКФ, гіповолемії або артеріальної гіпотензії (або для уникнення цих станів) з подальшим збільшенням дози чи рестартом лікування за можливості. Пацієнти були обстежені через 14 та 60 діб після рандомізації з наданням особливої уваги оцінці СН, об'єму викиду, побічних реакцій (ПР), а також оцінці функції нирок та рівню калію.

Критерії включення пацієнтів: вік не менше 18 років, ФВ лівого шлуночка  $\leq 40$  % і симптоми класів II, III або IV за NYHA; рівень натрійуретичного пептиду N-кінцевого про-B типу у плазмі  $\geq 600$  пг/мл (або  $\geq 400$  пг/мл, якщо пацієнти були госпіталізовані через СН впродовж попередніх 12 місяців) і 900 пг/мл (для пацієнтів з фібриляцією або тріпотінням передсердь на вихідній ЕКГ незалежно від історії госпіталізації через СН). Виключались пацієнти, що мали нещодавнє лікування або неприйнятні ПР, пов'язані з інгібітором SGLT2, ЦД типу 1, симптоми артеріальної гіпотензії або САТ  $< 95$  мм рт. ст. і розрахункову ШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, або якщо функція нирок швидко погіршувалась. Пацієнти повинні були отримувати стандартну терапію при СН (імплантований кардіовертер-дефібрилятор, ресинхронізуючу серцеву терапію або обидва типи) та стандартну медикаментозну терапію, включаючи інгібітори АПФ, БРА або сакубітрин/валсартан плюс  $\beta$ -блокатор, якщо таке застосування не було протипоказаним чи могло б призвести до неприйнятних ПР. Крім того, заохочувалась використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Дози препарату підбирали індивідуально відповідно до рекомендації керівних настанов. Пацієнти із ЦД типу 2 продовжували отримувати цукрознижувальну терапію, але за потреби дози можна було коригувати. Зокрема для мінімізації ризику гіпоглікемії (зокрема при HbA1c  $< 7$  %) дозу інсуліну та сульфонілсечовини можна було зменшити.

**Первинна кінцева точка (первинний результат) із зазначенням одиниць вимірювання:** загострення СН або смерть через серцево-судинні (СС) події. Епізод загострення СН був визначений або незапланованою госпіталізацією, або терміновим візитом, що призвело до внутрішньовенної терапії СН (кількість пацієнтів, відсоток від загальної кількості випадків, кількість подій на 100 пацієнто-років).

<sup>49</sup> McMurray J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21; 381 (21): 1995–2008.

<sup>50</sup> Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F. et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA.* 2020 Apr 14; 323 (14): 1353–1368

### **Вторинна кінцева точка із зазначенням одиниць вимірювання:**

1. Головна комбінована вторинна кінцева точка - госпіталізація внаслідок СН або смерть внаслідок СС подій.

2. Додаткові вторинні точки - загальна кількість госпіталізацій через СН (включно з повторною госпіталізацією) і смерть через СС події; зміна загальної оцінки симптомів за опитувальником кардіоміопатії Канзас Сіті (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-TSS) від початкового рівня впродовж 8 місяців за шкалою від 0 до 100 балів (чим більше балів, тим менше симптомів та зміни на 5 або більше балів вважалась клінічно значущою); сукупна точка погіршення функції нирок (яке визначалось стійким зменшенням ШКФ на  $\geq 50\%$ , кінцева стадія хвороби нирок (визначена як стійка  $\geq 28$  діб, ШКФ  $< 15$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>; тривалий діаліз або трансплантація нирки) або смерть через ниркові причини; смерть з будь-якої причини (кількість пацієнтів, відсоток від загальної кількості випадків кількість подій на 100 пацієнто-років).

**Результати дослідження, які представлені у досьє:** первинної комбінованої кінцевої точки досягли 386 пацієнтів (16,3 %) у групі дапагліфлозину та 502 (21,2 %) у групі плацебо (hazard ratio, HR 0,74; 95 % CI: 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ).

Частота подій за всіма трьома складовими композитного результату була на користь дапагліфлозину; найбільшу кількість подій через загострення СН складала госпіталізація. Через СН були госпіталізовані 231 (9,7%) пацієнт групи дапагліфлозину порівняно із 318 (13,4 %) пацієнтами групи плацебо (HR 0,70; 95 % CI: 0,59–0,83).

Смерть через СС події настала у 227 (9,6%) пацієнтів групи дапагліфлозину і у 273 (11,5 %) осіб групи плацебо (HR 0,82; 95% CI: 0,69–0,98). Впродовж періоду дослідження кількість пацієнтів, яких треба було пролікувати дапагліфлозином для запобігання одній первинній оцінюваній події, становила 21 особу (95% CI: 15–38).

Частота вторинної комбінованої кінцевої точки госпіталізації через СН або смерть через СС події була нижчою у групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо (RR 0,75; 95% CI: 0,65–0,88;  $p < 0,001$ ).

У результаті дослідження McMurray, 2019 продемонструвало, що дапагліфлозин був настільки ж ефективним у 55% пацієнтів без ЦД типу 2, як і у пацієнтів із ЦД типу 2.

Отже, за висновками у досьє проведений аналіз порівняльної клінічної ефективності застосування дапагліфлозину і плацебо у пацієнтів із ХСНзнФВЛШ на основі дослідження McMurray, 2019 визначив вищу ефективність дапагліфлозину порівняно з плацебо за комбінованим показником госпіталізації чи термінового звернення, внаслідок якого була проведена внутрішньовенна терапія СН або настала смерть через СС події зі статистичною потужністю HR 0,74; 95% CI: 0,65–0,85;  $p < 0,001$ . За окремими оцінюваними точками ефективність дапагліфлозину також була статистично доведена порівняно з плацебо. Частота вторинної комбінованої кінцевої точки госпіталізації через СН або смерть внаслідок СС подій була нижчою у групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо (HR 0,75; 95% CI: 0,65–0,88;  $p < 0,001$ ).

### **Результат, що був включений до фармакоеконічного аналізу:**

Смерть з усіх причин:

- дапагліфлозин: 276 (11,6 %) пацієнтів;
- плацебо: 329 (13,9 %) пацієнтів.

Госпіталізація або термінове звернення через СН:

- дапагліфлозин: 237 (10 %) пацієнтів;
- плацебо: 326 (13,7 %) пацієнтів.

Госпіталізація через СН:

- дапагліфлозин: 231 (9,7 %) пацієнт;
- плацебо: 318 (13,4 %) пацієнтів.

Проведена у досьє методологічна оцінка клінічного дослідження за 5-бальною шкалою Джадад виявила високу якість дослідження McMurray, 2019 (5 балів з 5) та, відповідно, низький рівень системних та випадкових похибок в результатах дослідження.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом був проведений аналіз публікації McMurray, 2019. У дослідження DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), яке описано у вказаній публікації, були включені пацієнти із СН та ФВЛШ  $\leq 40$  % і симптоми класів II, III або IV за NYHA. Під час скринінгу  $\sim 42\%$  пацієнтів у кожній групі дослідження мали ЦД 2 типу в анамнезі, а ще 3% пацієнтам діагноз був встановлений; у кожній досліджуваній групі приблизно  $\sim 67\%$  пацієнтів мали NYHA II,  $\sim 32\%$  NYHA III та  $\sim 1\%$  NYHA IV. Основні характеристики пацієнтів, терапія СН (більше 90% пацієнтів приймали діуретики та  $\beta$ -блокатори,  $\sim 70\%$  приймали антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, 56,1% - інгібітори АПФ,  $\sim 18\%$  - серцеві глікозиди) та лікарські засоби для лікування ЦД ( $\sim 50\%$  отримували бігуаніди,  $\sim 27\%$  - інсулін,  $\sim 23\%$  - похідні сульфанілсечовини,  $\sim 16\%$  - інгібітори дипептилпептидази 4,  $\sim 1\%$  агоністи рецепторів глюканоподібного пептида-1) при зарахуванні у дослідження були збалансовані між групами пацієнтів.

Прийом дапагліфлозину було припинено з причин, відмінних від смерті, у 249 пацієнтів, а плацебо було припинено у 258 пацієнтів (10,5% vs 10,9%,  $P=0,71$ ). Під час останньої оцінки 2039 пацієнтів, які все ще приймали дапагліфлозин (98,1%), продовжували отримувати добову дозу 10 мг; 1993 пацієнтів (98,2%) отримували еквівалентну дозу плацебо. Результати первинної та вторинних кінцевих точок при прийомі дапагліфлозину порівняно з плацебо представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати первинної та вторинних кінцевих точок дослідження DAPA-HF (публікація McMurray, 2019)

Кінцева точка	HR, RR, OR (95% CI)	p-value
загострення СН або смерть внаслідок СС події	HR 0,74 (0,65-0,85)	$p < 0,001$
госпіталізація внаслідок СН або смерть внаслідок СС події	HR 0,75 (0,65-0,85)	$p < 0,001$
загальна кількість госпіталізацій внаслідок СН (включно з повторною госпіталізацією) і смерть внаслідок СС події	RR 0,75 (0,65-0,88)	$p < 0,001$
зміна загальної оцінки симптомів за опитувальником KCCQ-TSS	OR 1,18 (1,11-1,26)	$p < 0,001$
сукупна точка погіршення функції нирок або смерть внаслідок ниркових причин	HR 0,71 (0,44-1,16)	
смерть з будь-якої причини	HR 0,83 (0,71-0,97)	
смерть внаслідок СС події	HR 0,82 (0,69-0,98)	
госпіталізація внаслідок СН	HR 0,70 (0,59-0,83)	

Вплив дапагліфлозину на первинну кінцеву точку (загострення СН або смерть внаслідок СС події) загалом був послідовним у підгрупах пацієнтів з діагнозом ЦД (HR 0,75; 95% CI від 0,63 до 0,90), так і без ЦД (HR 0,73; 95% CI від 0,60 до 0,88), хоча пацієнти з III або IV функціональним класом NYHA мали менший ефект (HR 0,90; 95% CI від 0,74 до 1,09), ніж пацієнти з II класом NYHA (HR 0,63; 95% CI від 0,52 до 0,75).

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості заявленої публікації McMurray, 2019 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2:

*Randomised Controlled Trials Notes for completion of checklist*)<sup>51</sup> та підтверджено високу методологічну якість.

У досьє також представлений додатковий клінічний аналіз застосування дапагліфлозину порівняно з плацебо у пацієнтів з ХСНзнФВЛШ та супутнім ЦД типу 2 за даними публікації Petrie, 2020, проведеного в рамках дослідження описаного у публікації McMurray, 2019<sup>52</sup>.

Метою дослідницького аналізу, представленого у публікації Petrie, 2020 було визначення тривалості ефекту дапагліфлозину у пацієнтів із СНзнФВЛШ з/без ЦД типу 2. За результатами було визначено, що дапагліфлозин порівняно з плацебо, доданих до рекомендованої терапії, значно знижував ризик первинного комбінованого результату першого епізоду погіршення СН (госпіталізація через СН або екстрене звернення через СН, що потребує внутрішньовенної терапії) або смерті через СС причини у пацієнтів з ЦД (HR 0,75) та у пацієнтів без ЦД (HR 0,73).

У пацієнтів без ЦД і з HbA1c  $\geq 5,7$  % HR становив 0,74, а у хворих із HbA1c  $< 5,7$  % — HR 0,67.

Із 4744 пацієнтів, включених у дослідження, 2605 (55 %) не мали ЦД. З решти 2139 пацієнтів 1983 (92,7 %) особи мали в анамнезі ЦД під час скринінгу, а ще у 156 (7,3 %) хворих був виявлений раніше не діагностований ЦД, тобто HbA1c  $\geq 6,5$  % під час першого візиту (реєстрація) і другого візиту (рандомізація). Із 2605 пацієнтів без ЦД 1748 (67,1 %) осіб мали рівень HbA1c  $\geq 5,7$  % під час першого або другого візиту, а 839 (32,2 %) хворих мали рівень HbA1c  $< 5,7$  % під час першого або другого візиту. Крім того, у 12 пацієнтів лише одиничне вимірювання HbA1c виявило показник  $< 5,7$  %, а ще 6 пацієнтів пропустили обидва початкові вимірювання HbA1c (ці 18 пацієнтів були включені у групу з нормальним показником HbA1c).

Первинну композитну кінцеву точку (госпіталізація через погіршення СН або термінове звернення через СН) у групі дапагліфлозину відзначали у 142 пацієнтів із 1075 (13,2%) осіб із супутнім до ХСН ЦД типу 2, а в групі плацебо — 176 пацієнтів із 1064 (16,5%). Показник HR склав 0,77 (95% CI: 0,61–0,95; p=0,018. Госпіталізації через погіршення СН в групі дапагліфлозину потребувало 138 (12,8%) пацієнтів із ЦД типу 2, а у групі плацебо — 172 (16,2%) пацієнта. Показник HR склав 0,76 (95% CI: 0,61–0,95; p=0,017).

Із ургентним зверненням через СН за період дослідження звернулось 7 (0,7%) пацієнтів із ЦД типу 2 групи дапагліфлозину та 11 (1%) пацієнтів групи плацебо. При цьому показник HR для цієї оцінюваної точки склав 0,62 (95 % CI: 0,24–1,59; p = 0,32).

Смерть з усіх причин у групі дапагліфлозину настала у 143 із 1075 (13,3 %) пацієнтів із ЦД типу 2 (супутнім до ХСН зі зниженою ФВ лівого шлуночка) порівняно із 178 із 1064 (16,7 %) пацієнтів групи плацебо. Показник HR склав 0,78 (95 % CI: 0,63–0,97; p = 0,027).

Головним висновком дослідницького аналізу пацієнтів із СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка Petrie, 2020 було те, що вплив інгібітора SGLT2 дапагліфлозину на первинний та основний вторинний результати не відрізнявся в осіб з/без ЦД. Крім того, серед осіб без ЦД зниження первинного результату при застосуванні дапагліфлозину було постійним для хворих із HbA1c  $\geq 5,7$  і  $< 5,7$  % (тобто у тих, хто мав переддіабет і у тих, хто мав нормальний рівень HbA1c). Ці дані свідчать про те, що переваги застосування інгібітора SGLT2 не обмежуються пацієнтами із ЦД або переддіабетом і мають відношення до пацієнтів із СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка незалежно від їх глікемічного статусу. Дапагліфлозин знижував HbA1c у пацієнтів із ЦД типу 2, але не впливав на цей показник у пацієнтів без ЦД.

*Під час проведення експертизи уповноваженим органом був проведений аналіз публікації Petrie, 2020, в якій описаний дослідницький аналіз ефективності дапагліфлозину у пацієнтів із*

<sup>51</sup><https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

<sup>52</sup> Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JVV. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368. doi: 10.1001/jama.2020.1906. Erratum in: JAMA. 2021 Apr 6;325(13):1335. PMID: 32219386; PMCID: PMC7157181.

СНзнФВЛШ з і без ЦД та в діапазоні базових рівнів глікозильованого гемоглобіну в рамках дослідження DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure). Результати первинної та вторинних кінцевих точок дослідження DAPA-HF при прийомі пацієнтами із СНзнФВЛШ та з/без супутнього ЦД дапагліфлозину порівняно з плацебо представлені у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати первинної та вторинних кінцевих точок дослідження DAPA-HF за участі пацієнтів із СНзнФВЛШ та з/без супутнього ЦД (публікація Petrie, 2020)

Кінцева точка	з ЦД	без ЦД
	HR (95% CI) p-value	HR (95% CI) p-value
загострення СН або смерть внаслідок СС події	0,75 (0,63-0,90) p=0,002	0,75 (0,60-0,88) p=0,002
госпіталізація внаслідок СН або смерть внаслідок СС події	0,75 (0,63-0,90) p=0,001	0,73 (0,60-0,89) p=0,002
загальна кількість госпіталізацій внаслідок СН (включно з повторною госпіталізацією) і смерть внаслідок СС події	0,77 (0,63-0,94) p =0,011	0,73 (0,59-0,91) p=0,005
зміна загальної оцінки симптомів за опитувальником KCCQ-TSS	1,22 (1,11-1,35) p<0,001	1,15 (1,05-1,26) p=0,004
сукупна точка погіршення функції нирок або смерть внаслідок ниркових причин	0,73 (0,39-1,34) p=0,31	0,67 (0,30-1,49) p=0,33
смерть з будь-якої причини	0,78 (0,63-0,97) p=0,027	0,88 (0,70-1,12) p=0,30
смерть внаслідок СС події	0,79 (0,63-1,01) p=0,06	0,85 (0,66-1,10) p=0,23
госпіталізація внаслідок СН	0,76 (0,61-0,95) p=0,017	0,63 (0,48-0,81) p<0,001

Отже, за даними дослідницького аналізу публікації (Petrie, 2020) різниця у результаті первинної кінцевої точки дослідження DAPA-HF (загострення СН або смерть внаслідок СС події), головної комбінованої вторинної кінцевої точки (госпіталізація внаслідок СН або смерть внаслідок СС події) та зміні загальної оцінки симптомів за опитувальником KCCQ-TSS при прийомі дапагліфлозину порівняно з плацебо була статистично значущою на користь дапагліфлозину як у пацієнтів з ЦД, так і без ЦД та СНзнФВЛШ.

Аналіз профілю безпеки у досьє дапагліфлозину у пацієнтів із СНзнФВЛШ був проведений на основі інформації дослідження, описаного у публікації McMurray, 2019; постмаркетингового використання дапагліфлозину, яка міститься в інструкції для застосування, затвердженої наказом МОЗ України; регулярному оновлюваному звіті з безпеки PSUR за 05.10.20-04.10.2. Інформація представленого регулярного оновлюваного звіту з безпеки PSUR за 05.10.20-04.10.21 є конфіденційною.

Опис ПР у досьє з публікації McMurray, 2019:

Дапагліфлозин відмінили у 249 пацієнтів з причин, не пов'язаних зі смертю, а плацебо — у 258 осіб (10,5 % проти 10,9 %,  $p = 0,71$ ). Смерть через СС події настала у 227 (9,6 %) пацієнтів групи дапагліфлозину і у 273 (11,5 %) осіб групи плацебо (HR 0,82; 95 % CI: 0,69–0,98).

Загалом 8 пацієнтів не отримували дапагліфлозин чи плацебо (відповідно 5 і 3), а їх дані були виключені з аналізу безпеки. ПР, що призвели до відміни лікування, відзначали у 111 (4,7 %) пацієнтів групи дапагліфлозину і у 116 (4,9 %) осіб групи плацебо. До перерви в застосуванні препарату призвели ПР, які відзначали у 284 (12 %) пацієнтів групи дапагліфлозину і у 349 (14,7 %) осіб групи плацебо. Також у дослідженні реєстрували ПР, які призвели до зменшення дози дапагліфлозину і плацебо відповідно у 43 (1,8 %) і 25 (1,1 %) пацієнтів.

У дослідженні були зафіксовані ПР, що, можливо, були пов'язані з використанням досліджуваного препарату, зокрема у 244 (10,3 %) пацієнтів групи дапагліфлозину і у 198 (8,4 %) осіб групи плацебо.

Серйозні ПР, пов'язані зі зменшенням об'єму позаклітинної рідини, виникли у 29 (1,2 %) пацієнтів групи дапагліфлозину та у 40 (1,7 %) осіб групи плацебо ( $p = 0,23$ ). Серйозні ПР з боку нирок виникли у 38 (1,6 %) пацієнтів групи дапагліфлозину та у 65 (2,7 %) осіб групи плацебо ( $p = 0,009$ ). Усі серйозні ПР наведені в таблиці 4; у групі дапагліфлозину не було помітного перевищення щодо будь-якої події.

Таблиця 4. ПР, що виникли у >1 % пацієнтів у обох групах лікування впродовж 18-тижневого періоду (наведені у Додатку до McMurray, 2019)

ПР, що представляють інтерес	Кількість пацієнтів, %	
	Дапагліфлозин 10 мг (n = 2368)	Плацебо (n = 2368)
Кількість пацієнтів із ПР будь-якої категорії під час лікування		
Будь-які ПР, що призводять до смерті	9,6	10,6
Будь-які серйозні ПР, включаючи летальні випадки	35,7	40,2
Будь-які ПР, що призводять до відміни препарату	4,7	4,9
Будь-який перелом	2	2
Кількість пацієнтів із ПР в будь-якій категорії під час лікування та без лікування		
Будь-які ПР, що призводять до смерті	12,1	14,1
Будь-які серйозні ПР включаючи летальні випадки	37,8	42
Будь-які ПР, що призводять до відміни препарату	4,7	4,9
Будь-які ПР, що призводять до перерви у застосуванні препарату	12	14,7
Будь-які ПР, що призводять до зниження дози	1,8	1,1
Будь-які ПР, що можливо пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату	10,3	8,4
Будь-яка поява симптомів зменшення об'єму позаклітинної рідини	7,5	6,8
Будь-який перелом	2,1	2,1
Будь-які ниркові ПР	6,5	7,2
Кількість пацієнтів із серйозними ПР за класами систем органів та за термінологією з лікування		
Пацієнти з будь-якими серйозними ПР	37,8	42
Інфекції та інвазії	7,8	8,4
Пневмонія	3,2	3,5



Порушення з боку нервової системи	3,4	3,7
Ішемічний інсульт	1	1,1
Порушення з боку серця	22	26,8
СН	11,1	14,8
Застійна СН	2,7	3
Гостра СН	1,8	2,5
Гострий ІМ	1,6	1,6
Шлуночкова тахікардія	1,4	2,3
ХСН	1,1	1,4
Фібриляція передсердь	1,1	1,6
Стенокардія	0,9	1,3
Судинні порушення	2,0	2,5
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	2,4	3,7
Порушення з боку ШКТ	2,7	2,7
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	1,2	1,4
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи	2,3	3,5
Гостре ураження нирок	1,0	1,9
Загальні розлади та реакції у місці введення	4,3	4,9
Смерть	2	2
Травми, отруєння та ускладнення процедури	2,2	1,9

ПР рідко призводили до відміни терапії. У групі дапагліфлозину не було помітного перевищення будь-якої події. Серйозні ПР, пов'язані з використанням ЛЗ, відзначали у 37,8 % пацієнтів групи дапагліфлозину та у 42 % осіб групи плацебо.

Найпоширенішими серйозними ПР, які відзначали у клінічному дослідженні McMurray, 2019 під час лікування дапагліфлозином, були порушення з боку серця (22 %), інфекції та інвазії (7,8 %), загальні розлади та реакції у місці введення (4,3 %).

Були проаналізовані ПР, які виникали під час постмаркетингового застосування дапагліфлозину і відображені в інструкції для медичного застосування ЛЗ, затвердженої наказом МОЗ України. Загалом ПР, які виникали дуже часто та часто, були співставними з тими, що зафіксовані у дослідженні McMurray, 2019: порушення з боку ССС, нирок, інфекції та інвазії, гіпоглікемія. За даними регулярно оновлюваного звіту з безпеки PSUR за 05.10.20–04.10.21 заявник робить висновок, що у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка нових викликів щодо безпеки виявлено не було.

Отже, для подальшого **фармакоеконічного аналізу були відібрані ПР, які відзначали у дослідженні McMurray, 2019 із частотою  $\geq 1$  %.**

*Під час проведення експертизи уповноваженим органом був проведений аналіз профілю безпеки дапагліфлозину з публікації McMurray, 2019 та встановлено, що профіль безпеки з публікації у досє описаний коректно, окрім ПР будь-якої категорії під час лікування, а саме будь-які ниркові ПР (у групі дапагліфлозину задокументовано у 6 % пацієнтів, у групі плацебо - у 6,7 % пацієнтів) та будь-яка поява симптомів зменшення об'єму позаклітинної рідини (у групі дапагліфлозину задокументовано у 7,2 % пацієнтів, у групі плацебо - у 6,5 % пацієнтів).*

У досє представлений перелік чинних **клінічних рекомендацій/настанов**, згідно яких дапагліфлозин як представник інгібіторів SGLT2 може бути застосований у терапії хворих із ХСНзнФВЛШ:

## **1. Серцева недостатність хворих на цукровий діабет. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності, 2020 рік<sup>53</sup>**

Дапагліфлозин, як представник SGLT2, може бути застосований для поліпшення віддаленого прогнозу та зниження смертності у хворих із ХСНзнФВЛШ та ЦД типу 2, які отримують рекомендовану схему лікування (інгібітори АПФ/БРА або сакубітрин/валсартан + β-адреноблокатор + антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів) (клас I, рівень B).

У пацієнтів із ХСНзнФВЛШ очікувані сукупні ефекти ранньої комплексної фармакологічної терапії на основі комбінування сакубітрин/валсартану, β-адреноблокатора, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітора SGLT2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин) є суттєвими щодо поліпшення виживаності та зниження смертності і можуть бути розглянуті як новий терапевтичний стандарт (клас IIa, рівень B).

## **2. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2021 для діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, 2021)<sup>54</sup>**

### **Серцева недостатність зі зниженою ФВ**

Модуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи інгібіторами АПФ або інгібітором рецепторів неприлізину ангіотензину (АРНІ), бета-блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів покращує виживаність, знижує ризик госпіталізації через СН та зменшує симптоми у пацієнтів з СНзнФВЛШ. Ці препарати служать основою фармакотерапії для пацієнтів з СНзнФВЛШ. Тріада інгібітор АПФ/АРНІ, бета-блокатор і антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів рекомендуються як основа терапії для цих пацієнтів, за винятком випадків якщо ці лікарські засоби протипоказані або не переносяться.

Інгібітори SGLT2 (дапагліфлозин та емплагліфлозин), додані до терапії інгібітором АПФ/АРНІ/бета-блокатором/антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, знижували ризик смерті та погіршення СНзнФВЛШ.

Якщо не протипоказані або переносяться, дапагліфлозин або емплагліфлозин рекомендується для всіх пацієнтів з СНзнФВЛШ, які вже отримували інгібітор АПФ/АРНІ, бета-блокатор і антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, незалежно від того, чи є у них діабет чи ні.

### **Фармакологічні методи лікування, показані пацієнтам із СН (клас II–IV за NYHA) зі зниженою ФВ (≤40%).**

Пацієнтам з СНзнФВЛШ рекомендовані інгібітори АПФ для зниження ризику госпіталізації через СН та смерті (клас I, рівень доказів A).

Пацієнтам зі стабільною СНзнФВЛШ рекомендовані бета-блокатори для зниження ризику госпіталізації через СН та смерті (клас I, рівень доказів A).

Пацієнтам з СНзнФВЛШ рекомендовані антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів для зниження ризику госпіталізації через СН та смерті (клас I, рівень доказів A).

Дапагліфлозин або емплагліфлозин рекомендовані пацієнтам з СНзнФВЛШ для зниження ризику госпіталізації через СН та смерті (клас I, рівень доказів A).

Сакубітрин/валсартан рекомендується як заміна інгібітора АПФ у пацієнтів з СНзнФВЛШ для зниження ризику госпіталізації через СН та смерті (клас I, рівень доказів B).

### **Рекомендації щодо ведення хворих на СН і ЦД**

<sup>53</sup>Серцева недостатність хворих на цукровий діабет. Український кардіологічний журнал. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності; том 27, додаток 3, ст. 23, 2020 рік.

<sup>54</sup>2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

Інгібітори SGLT2 (канагліфлозин, дапагліфлозин, емплагліфлозин, ертугліфлозин, сотагліфлозин) рекомендовані пацієнтам із ЦД типу 2 із ризиком СС подій для зменшення числа госпіталізацій через СН, серйозних СС подій, термінальної ниркової дисфункції та СС смертності (клас I, рівень доказів А).

Інгібітори SGLT2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин і сотагліфлозин) рекомендовані пацієнтам із ЦД типу 2 та СНзнФВЛШ для зменшення числа госпіталізацій і смертності через СН та ССЗ (клас I, рівень доказів А).

### **3. Оновлення рекомендацій Канадського серцево-судинного товариства/Канадського товариства серцевої недостатності щодо серцевої недостатності: визначення нового фармакологічного стандарту лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду (CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, 2021)<sup>55</sup>**

Для поліпшення симптомів та якості життя і зниження ризику госпіталізації та/або СС смертності у пацієнтів із СНзнФВЛШ з/без супутнього ЦД типу 2 рекомендовано використовувати такі інгібітори SGLT2, як дапагліфлозин або емплагліфлозин (сильна рекомендація; висока якість доказів).

Для зниження ризику госпіталізації та смерті через СН у терапії пацієнтів із ЦД типу 2 та атеросклеротичним ССЗ рекомендовано використовувати такі інгібітори SGLT2, як емплагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Для зниження ризику госпіталізації СН у пацієнтів із ЦД типу 2 віком >50 років із додатковими факторами ризику розвитку атеросклеротичного захворювання ССС рекомендовано використовувати інгібітор SGLT2 дапагліфлозин (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Для зниження ризику госпіталізації при СН та прогресування захворювання нирок у пацієнтів з альбумінурією (хворобою нирок) з/без ЦД типу 2 рекомендовано використовувати такі інгібітори SGLT2, як канагліфлозин або дапагліфлозин (сильна рекомендація, високоякісні докази).

### **4. Оновлення 2021 року до узгодженого рішення експертів Американського Кардіологічного Коледжу Шлях у новій терапії для оптимізації лікування серцевої недостатності 2017 року: відповіді на 10 основних питань про серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду: Звіт Комітету з нагляду Американського коледжу кардіологічних рішень (2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 77, NO. 6, 2021)<sup>56</sup>**

ACC/АНА Стадії СН:

- Стадія А: високий ризик СН, але без структурної хвороби серця або симптомів СН.
- Стадія В: структурна хвороба серця, але без ознак або симптомів СН.
- Стадія С: структурна хвороба серця з попередніми або поточними симптомами СН.
- Стадія D: Рефрактерна СН, що потребує спеціалізованих втручань.

Для лікування пацієнтів з СНзнФВЛШ стадії С комітет рекомендує розпочати прийом АРНІ/іАПФ/БРА або бета-блокаторів. У деяких випадках АРНІ/іАПФ/БРА та бета-блокатор можна розпочати одночасно.

Для лікування СН зі зниженою ФВ стадії С рекомендовано АРНІ/іАПФ/БРА (надавати перевагу АРНІ) та бета-блокатори з сечогінними лікарськими засобами (за потреби). Для пацієнтів, що відповідають критеріям щодо рШКФ ( $\geq 30$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> для дапагліфлозину та рШКФ  $\geq 20$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> для емплагліфлозину) з II-IV класом за NYHA, рекомендовано додавати інгібітори SGLT2.

<sup>55</sup> <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>

<sup>56</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720378670?via%3Dihub>

Показання до застосування інгібіторів SGLT2:

- СН зі зниженою ФВ (ФВ  $\leq$  40%) з або без ЦД;
- СН II–IV за NYHA;
- Призначаються разом із медичним лікуванням у відповідності до рекомендацій при СН.

**5. Настанови з клінічної практики. Лікування серцевої недостатності Національної асоціації серця Малайзії, 2019 (Clinical practice guidelines. Management of heart failure 2019 4th Edition. National Heart Association of Malaysia)<sup>57</sup>**

Було показано, що інгібітори SGLT2i знижують ризик СН, а крім того, у пацієнтів із СН на початковому етапі вони також зменшують смертність через ССЗ та госпіталізації при СН (клас I, рівень A).

**6. Нові теми Оновлення бразильських рекомендацій щодо серцевої недостатності - 2021 Бразильського кардіологічного товариства (Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline – 2021)<sup>58</sup>.**

Інгібітори SGLT2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) рекомендовані пацієнтам із симптомами СНзНФВЛШ з/без ЦД, які отримують максимальну оптимальну переносиму дозу  $\beta$ -блокатора, антагоніста альдостерону, іАПФ/БРА або інгібітор рецептора ангіотензину/неприлізину для зниження СС наслідків та прогресування ниркової дисфункції (клас I, рівень A).

SGLT2i корисні для зниження смертності через ССЗ і госпіталізації з приводу СН.

Інгібітори SGLT2 (канагліфлозин, дапагліфлозин або емпагліфлозин) рекомендовані для запобігання госпіталізації через СН у пацієнтів із ЦД типу 2 та СС факторами ризику атеросклерозу або встановленими атеросклеротичними ССЗ (клас I, рівень доказів A).

SGLT2 корисні для зменшення госпіталізацій через СН у пацієнтів із ЦД типу 2.

Інгібітори SGLT2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) рекомендовані як початкові протидіабетичні препарати, пов'язані або не пов'язані з метформіном, у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ лівого шлуночка (клас I, рівень доказів A).

SGLT2 корисні для лікування ЦД та зменшення СС і ниркових подій.

Інгібітори SGLT2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) призначають хворим на СНзНФВЛШ для запобігання погіршенню функції нирок у пацієнтів з/без ЦД з ШКФ  $>20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (клас IIa, рівень доказів A).

SGLT2 корисні для зменшення прогресуючого погіршення функції нирок при СНзНФВЛШ.

Лікарський засіб дапагліфлозин (як терапевтична альтернатива емпагліфлозину) включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ 22 версії 2021 року<sup>59</sup> як додаткове лікування для дорослих із ЦД 2 типу з дуже ризиком або з високим ризиком серцево-судинних захворювань та/або діабетичної нефропатії, однак не включений за показанням лікування симптоматичної ХСНзНФВЛШ.

**3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні**

Ефективність витрат дапагліфлозину в досьє була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-корисність (cost-utility), в яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування дапагліфлозину. Вибір методу фармакоекономічного аналізу

<sup>57</sup> <https://www.moh.gov.my/moh/resources/penerbitan/CPG/CPG%20Heart%20Failure%202019.pdf>

<sup>58</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8288520/>

<sup>59</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

заявником «витрати – ефективність» був зумовлений визначеною різницею в кількості LYS у хворих на ХСН і ХСН із супутнім ЦД типу 2, яка досягається застосуванням дапагліфлозину чи плацебо, на етапі клінічного аналізу та побудованої моделі Маркова.

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі Маркова з 1-річними циклами та часовим горизонтом у 10 років. Структура фармакоекономічної моделі передбачає три основних стани: «живий і без подій», «живий після госпіталізації з нефатальною СН» і «смерть». Всі пацієнти в межах моделі починали рух зі стану «живий і без подій», який визначався як час від рандомізації до госпіталізації через СН чи смерті, та рухались по моделі в межах річного циклу до 70-річного віку або настання смерті. У кожному річному циклі у пацієнта була ймовірність залишитись у стані «живий і без подій», перейти у стан «живий після госпіталізації з нефатальною СН» або потрапити до стану «смерть».

Когорта пацієнтів, включених у модель, охоплювала хворих на ХСНзнФВЛШ <40% і в межах додаткового аналізу з огляду на обмеженість коштів державного бюджету, що спрямовуються на охорону здоров'я, а також з огляду на потенційне першочергове рішення щодо реімбурсації вартості оцінюваної медичної технології дапагліфлозину для пацієнтів із підвищеним ризиком негативних наслідків ХСН,— на більш вузьку когорту хворих на ХСНзнФВЛШ <40 % і супутнім ЦД типу 2. Середній вік пацієнта в моделі був прийнятий за 60 років, оскільки за даними проведеного аналізу вікових характеристик хворих на ХСН в Україні середній вік таких пацієнтів становить 60 років.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу дапагліфлозину за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> дапагліфлозин+стандартна терапія  <i>Компаратор:</i> стандартна терапія (використання іАПФ (еналаприл), β-блокаторів (карведилол), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон), серцевих глікозидів (дигоксин) та діуретиків (фуросемід)).                      Для звуженої популяції пацієнтів із ХСНзнФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу до схеми стандартної терапії заявником було додано метформін та ацетилсаліцилову кислоту.                      Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі хворі із ХСНзнФВЛШ.                      Додатково з огляду на обмеженість бюджетних коштів, що спрямовуються на сферу охорони здоров'я, розглядалась більш вузька популяція - пацієнти із ХСНзнФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу, для якої рішення щодо включення до Національного переліку технології дапагліфлозину, за даними заявника, може бути прийняте першочергово.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з поєднаної перспективи державного бюджету у якості потенційного джерела фінансування технології, що оцінюється в цьому дослідженні, та перспективи пацієнта в частині аналізу витрат, які не фінансуються державою.                      Відповідно до Настанови, фармакоекономічний аналіз має проводитися з урахуванням можливостей та повноважень закупівельника щодо фінансування медичних технологій та послуг із державного та місцевого бюджетів, а також можливостей закладу</p>

		<p>охорони здоров'я, який зобов'язаний фінансувати медичні послуги за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів, а також пацієнтів, з урахуванням наявності механізмів співоплати за медичні послуги (спільна перспектива державного бюджету та пацієнтів). Якщо співплата пацієнтами відсутня або незначна в порівнянні з витратами державного та місцевого бюджетів, можна скористатися лише перспективою державного та місцевого бюджетів.</p>
		<p>Часовий горизонт моделювання становить 10 років, а початковий вік модельної когорти становить 60 років.</p>
		<p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%. Корекція напівциклу була проведена для витрат і показників QALY лише для першого циклу.</p>
		<p>Дані щодо ефективності: Ймовірності переходів пацієнта між станами Маркова для пацієнтів із ХСНзнФВЛШ були визначені на підставі даних дослідження McMurray, 2019<sup>60</sup>, а для пацієнтів із ХСНзнФВЛШ та супутнім ЦД 2 типу — на підставі даних аналізу Petrie, 2020<sup>61</sup>. Додатково були використані дані аналізу ефективності витрат застосування дапагліфлозину при ХСН, проведеного для системи охорони здоров'я Австралії у 2020 року (Savira, 2020). В моделі були враховані вікові коефіцієнти смертності для пацієнтів віком 60–70 років, визначені в публікації Державної служби статистики України «Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя», 2020 р..</p> <p>Дані щодо безпеки: Для проведення фармакоекономічного аналізу були визначені ПР, які виникли у &gt;1% пацієнтів в обох групах лікування впродовж 18-тижневого періоду і наведені у Додатку до дослідження McMurray, 2019. Були відібрані наступні ПР: ішемічний інсульт, перелом, пневмонія, застійна СН, СН, ГСН, ІМ, шлуночкові тахікардія, стенокардія; порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння, ШКТ, кістково-м'язової системи; гостре порушення нирок, загальні розлади та реакції у місці введення.</p> <p>Дані щодо корисності: Показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на дослідженні аналізу ефективності витрат застосування дапагліфлозину при ХСН, проведеного для системи охорони здоров'я Австралії у 2020 р. (Savira, 2020). Базовий показник корисності для ХСН, що відповідає стану здоров'я «живий і без подій», складає 0,69. Одномісячний показник зменшення корисності (англ. disutility), пов'язаний із госпіталізацією пацієнта через СН, був отриманий із дослідження Sandhu, 2016.</p> <p>Значення корисності:</p>

<sup>60</sup> McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303

<sup>61</sup> Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes [published correction appears in JAMA. 2021 Apr 6;325(13):1335]. JAMA. 2020;323(14):1353-1368. doi:10.1001/jama.2020.1906

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● живий і без подій - 0,69</li> <li>● живий після госпіталізації з нефатальною СН - 0,685</li> </ul> <p>За результатами економічної оцінки у межах 10-річного горизонту моделювання було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 4,65 LYS для дапагліфлозину та 4,20 LYS для стандартної терапії.</li> <li>● 2,90 QALY для дапагліфлозину та 2,59 QALY для стандартної терапії.</li> </ul> <p>Додавання дапагліфлозину до стандартної терапії забезпечує додаткові 0,45 LYS та 0,31 QALY для пацієнтів з симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду порівняно із стандартною терапією, враховуючи дисконтування.</p> <p>Для звуженої популяції пацієнтів із ЦД 2 типу було отримано наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 4,30 LYS для дапагліфлозину та 3,79 LYS для стандартної терапії.</li> <li>● 2,65 QALY для дапагліфлозину та 2,31 QALY для стандартної терапії.</li> </ul> <p>Додавання дапагліфлозину до стандартної терапії забезпечує додаткові 0,5 LYS та 0,34 QALY для пацієнтів з симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та ЦД 2 типу порівняно із стандартною терапією, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● витрати на заявлений лікарський засіб (дапагліфлозин);</li> <li>● витрати на додаткові/супутні ЛЗ та/або медичні вироби (еналаприл, карведилол, спіронолактон, дигоксин та фуросемід);</li> <li>● витрати на моніторинг стану пацієнтів;</li> <li>● витрати на лікування побічних реакцій.</li> </ul> <p>Вартість дапагліфлозину розрахована на основі оптово-відпускної ціни, що становить 923,15 грн (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, по 10 таблеток у блистері; по 3 блистери в картонній коробці) та затверджена наказом МОЗ України від 25.02.2019 №470. Для проведення фармакоекономічних розрахунків базова ціна дапагліфлозину була визначена на основі реєстру оптово-відпускних цін з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10 %) і ПДВ (7 %) і становить 1086,55 грн.</p> <p>Витрати на річне застосування лікарського засобу дапагліфлозин на додаток до стандартної терапії на одного пацієнта становлять 13 255,88 грн. Річні витрати на стандартну терапію становлять 2 307,89 грн. Для звуженої когорти пацієнтів річні витрати на стандартну терапію становитимуть 4 168,75 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання (загальна популяція): Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 119 801,02 грн Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 72 705,84 грн Різниця витрат: 47 095,18 грн</p>

		<p>Витрати за результатами моделювання (звужена популяція): Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 130 129,07 грн Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 82 091,02 грн Різниця витрат: 48 038,04 грн</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 105 316,54 грн/LYS;</li> <li>● 154 339,49 грн/QALY.</li> </ul> <p>Для звуженої популяції із супутнім ЦД 2 типу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 95 164,84 грн/LYS;</li> <li>● 140 530,61 грн/QALY.</li> </ul> <p>Аналіз чутливості</p> <p>В досьє зазначено, що заявником був проведений багатофакторний аналіз чутливості, а результати аналізу представлені у вигляді діаграми торнадо. Були змінені наступні параметри: ціна ЛЗ, показники корисності, діапазон витрат на нефатальну госпіталізацію пацієнта через погіршення СН (+/-10%). Висновком заявника за результатами аналізу чутливості є те, що технологія дапагліфлозину залишається витратно-ефективною порівняно із плацебо і у межах рекомендованих граничних значень ICUR в Україні та відповідає статусу «ефективних витрат» для лікування ХСН.</p> <p><i>Проведений аналіз чутливості не відповідає рекомендованим методологічним підходам, оскільки у досьє не представлено алгоритм вибору параметрів моделі, які визначені як ключові, тому неможливо верифікувати вхідні параметри, що мають найбільший вплив на результати аналізу та підтвердити висновок заявника стосовно варіабельності результатів аналізу ефективності витрат.</i></p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Впродовж курсу лікування принаймні одна ПР із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта.</li> <li>2. Під час госпіталізації при лікуванні СН в умовах стаціонару пацієнт 3 доби перебуватиме в реанімаційній палаті, а решту часу - у звичайній палаті відповідного відділення лікувального закладу.</li> <li>3. Ймовірність залишитись у стані «живий і без подій» визначається як різниця між 1 (одиноцею) та сумою ймовірностей переходу в інші стани.</li> <li>4. Всі пацієнти починають рух в моделі Маркова зі стану «живий і без подій».</li> <li>5. Для першого циклу ймовірності переходів в стан «смерть» були визначені на основі ймовірностей подій з клінічних досліджень, в наступних циклах ці показники були скориговані на підвищені вікові коефіцієнти смертності для України.</li> <li>6. Застосування дапагліфлозину і стандартної терапії ХСН (в т. ч. стандартної цукрознижувальної терапії для пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу) не припиняється на період госпіталізації пацієнта.</li> </ol>



		7. Ймовірність переходу пацієнта зі стану «живий після госпіталізації з нефатальною СН» в стан «смерть» відображає показники госпітальної смертності пацієнтів із ХСНзФВЛШ і бажано має відповідати локальним даним. В умовах відсутності зазначених офіційних даних в Україні для побудови матриці ймовірностей переходів (для 1 року) були використані дані з європейського дослідження багатонаціональної когорти із 6926 госпіталізованих пацієнтів з ГСН, зарахованих у довгострокові реєстри ESC та HFA.
--	--	--

За розрахунками заявника додавання дапагліфлозину до стандартної терапії забезпечує додаткові 0,31 QALY для пацієнтів з симптоматичною ХСНзФВЛШ порівняно із стандартною терапією, враховуючи дисконтування, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (119 801,02 грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (72 705,84 грн) у 1,65 раза для загальної популяції дорослих пацієнтів із ХСНзФВЛШ.

Для звуженої популяції пацієнтів із ХСНзФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу, додавання дапагліфлозину до стандартної терапії забезпечує додаткові 0,34 QALY враховуючи дисконтування, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (130 129,07 грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (82 091,02 грн) у 1,59 раза.

При додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) порівняно з стандартною терапією становлять:

для загальної популяції пацієнтів із ХСНзФВЛШ:

- 105 316,54 грн/LYS;
- 154 339,49 грн/QALY.

для звуженої популяції пацієнтів із ХСНзФВЛШ та супутнім ЦД 2 типу:

- 95 164,84 грн/LYS;
- 140 530,61 грн/QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія є ефективною, оскільки значення ICER знаходиться у межах 1-3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2022 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>62</sup>.

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

1. Під час проведення фармакоеконічного аналізу заявником додатково розглядалась більш вузька популяція - пацієнти із ХСНзФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу. До стандартної терапії ХСН для даної популяції пацієнтів додано витрати на метформін та ацетилсаліцилову кислоту, хоча під час аналізу порівняльної ефективності та безпеки у якості стандартної терапії дані лікарські засоби не розглядались. Відповідно до рекомендацій Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 фармакоеконічний аналіз має бути послідовним щодо вибору компаратора з аналізом розв'язання проблеми, аналізом ефективності та безпеки. Звертаємо увагу, що метформін може розглядатись як опція вибору для терапії ЦД 2 типу з метою контролю глікемії, проте він не є лікарським засобом для лікування ХСНзФВЛШ. Виключення з фармакоеконічної моделі витрат на метформін та ацетилсаліцилову кислоту призведе до незначного зменшення показника ICER, тобто

<sup>62</sup><http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія залишатиметься ефективною.

2. Корекція напівциклу у моделі була проведена для витрат і показників QALY лише для першого циклу моделювання. Звертаємо увагу, що відповідно до методології проведення корекції напівциклу, корекція проводиться для усіх витрат і показників ефективності як у першому, так і у останньому циклі (O'Mahony et al., 2015<sup>63</sup>). Також варто зазначити, що для показника збережених років життя (LYS) корекція взагалі не проводилась, що призводить до викривлення значення показника ICER/LYS, оскільки витрати враховують корекцію напівциклу, а показники ефективності - ні. Проведення корекції напівциклу відповідно до міжнародних методологічних підходів призведе до збільшення проказника ICER, проте відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія залишатиметься ефективною.

3. Заявником було обрано горизонт моделювання, що становить 10 років. При цьому, станом на останній цикл моделювання, відсоток пацієнтів групи дапагліфлозину, що перебувають в стані "живий і без подій" та "живий після госпіталізації з нефатальною СН", тобто продовжують застосовувати лікарський засіб дапагліфлозин, становить 19%. Це свідчить про те, що використаного горизонту моделювання недостатньо для оцінки відмінностей між результатами та витратами на заявлену медичну технологію та медичну технологію порівняння. Підхід заявника з використанням заявленого горизонту моделювання незначно занижує значення ICER.

4. Використання виключно перспективи державного платника, тобто виключення з моделі фармакоекономічного аналізу усіх лікарських засобів, які не забезпечуються за державний кошт або для яких відсутня співплата державного платника та пацієнта, призведе до того, що витрати, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, залишаться ефективними, оскільки значення ICER все ще буде знаходитись у межах 1-3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання дапагліфлозину до стандартної терапії порівняно із стандартною терапією на підставі недисконтованих прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

Для розрахунку кількості дорослих пацієнтів з із ХСНзнФВЛШ, у т. ч. із супутнім ЦД 2 типу, які потребують лікування дапагліфлозином у поєднанні зі стандартною терапією СН, заявником був проведений аналіз вітчизняних та міжнародних епідеміологічних даних щодо поширеності СН серед загального населення країн, оскільки офіційних даних або реєстру пацієнтів із СН в Україні, в т. ч. із ХСНзнФВЛШ та супутнім ЦД 2 типу, знайдено не було. За результатами пошуку, заявником було встановлено, що поширеність СН становить 1–2% населення розвинутих країн (Mosterd A., 2007<sup>64</sup> та Бобров В.А., 2011<sup>65</sup>).

Для визначення розміру цільової когорти пацієнтів із ХСНзнФВЛШ заявником був застосований метод регресійного аналізу з використанням моделювання тренду за формулою експоненціальної залежності, який базувався на оцінці тенденції щодо зміни чисельності постійного дорослого населення в Україні за даними Державної служби статистики України з

<sup>63</sup> O'Mahony JF, Newall AT, van Rosmalen J. Dealing with Time in Health Economic Evaluation: Methodological Issues and Recommendations for Practice. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(12):1255-1268. doi:10.1007/s40273-015-0309-4

<sup>64</sup> Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. – 2007 – Vol. 93.– P. 1137–1146.

<sup>65</sup> Бобров В.А., Давыдова И.В. Хроническая сердечная недостаточность: этиология, диагностика, классификация, алгоритм рациональной фармакотерапии, *Електронний науково-практичний журнал про кардіологію*, 2011. <https://www.webcardio.org/khronycheskaja-serdechnaja-nedostatochnostjetyologhyja-dyaghnostyka-klassyfykacyja.aspx>

2014 по 2021 рік<sup>66</sup>. Такий підхід заявником обгрунтовано відсутністю офіційної медичної статистики в Україні щодо кількості пацієнтів з ХСН.

З огляду на відсутність локальних даних щодо захворюваності на ХСН, у тому числі ХСНзнФВЛШ, уповноваженим органом визначено підхід із використанням виключно показника поширеності захворювання прийнятним. У той же час, варто зауважити, що уповноваженим органом було встановлено великий розкид показників поширеності СН серед населення за даними міжнародних публікацій, тому показник поширеності СН у 1-2% від загальної кількості населення України може бути заниженим, а когорта пацієнтів може потенційно бути більшою.

Після проведення прогнозування загальної кількості населення України віком  $\geq 18$  р. та визначення кількості пацієнтів із СН від чисельності населення на основі показника поширеності, заявником було розраховано кількість пацієнтів із ХСН (59,5% за даними Crespo-Leiro MG, 2017<sup>67</sup>) та кількість пацієнтів із ХСНзнФВ<40% (46% за даними Shah K.S., 2017<sup>68</sup>).

З метою розрахунку кількості пацієнтів у звуженій когорті заявником було додатково розраховано кількість дорослих пацієнтів із ХСН, ФВЛШ  $\leq 40$  % і ЦД 2 типу. Частка пацієнтів із ЦД 2 типу була отримана за даними Sameer A., 2012<sup>69</sup> і становила 40% від кількості дорослих пацієнтів із ХСНзнФВЛШ.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для загальної популяції, що розглядається, тобто дорослих пацієнтів із ХСНзнФВЛШ, наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із ХСНзнФВЛШ

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Цільова популяція дорослих пацієнтів із ХСН і ФВЛШ $\leq 40$ %, осіб	92 299	91 653	91 006	90 359	89 713
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	92 299	91 653	91 006	90 359	89 713

<sup>66</sup> [https://ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu\\_u/ds.htm](https://ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/ds.htm)

<sup>67</sup> Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlström U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoluniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016 Jun;18(6):613-25. doi: 10.1002/ejhf.566. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2017 Mar;19(3):438. PMID: 27324686.

<sup>68</sup> Shah K.S., Xu H., Matsouka R.A., Bhatt D.L. et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 14; 70 (20): 2476–2486.

<sup>69</sup> Sameer Ather, MD, Wenyaw Chan, PhD, Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, David Aguilar, MD, Kumudha Ramasubbu, MD, Amit A Zachariah, MD, Xander HT Wehrens, MD, PhD, FHRS, and Anita Deswal, MD, MPH, FACC, Impact of Non-Cardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved versus Reduced Ejection Fraction, J Am Coll Cardiol. 2012 March 13; 59(11): 998–1005. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.040

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб дапагліфлозин на додаток до стандартної терапії	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб дапагліфлозин на додаток до стандартної терапії	92 299	91 653	91 006	90 359	89 713
<b>Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн</b>					
<b>Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без додавання дапагліфлозину, грн</b>	662 262 473,48	1 295 737 427,03	1 193 065 419,45	1 058 271 961,69	901 580 677,43
<b>Новий сценарій – витрати у схемі лікування з додаванням дапагліфлозину, грн</b>	1 166 054 692,42	2 132 317 633,24	1 897 177 343,02	1 659 992 119,23	1 420 227 852,10
• з них витрати на дапагліфлозин, грн	523 661 639,18	884 143 184,71	738 613 429,51	614 789 678,13	507 031 572,29
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	503 792 218,94	836 580 206,22	704 111 923,57	601 720 157,53	518 647 174,67

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при використанні дапагліфлозину вплив на бюджет з першого по п'ятий рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 2,9 - 5 разів, залежно від року прогнозування. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть 5 110 917 959,09 грн, а при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії ("новий сценарій") – 8 275 769 640,02 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 503 792 218,94 грн до 836 580 206,22 грн на один рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу дапагліфлозин потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 3 164 851 680,93 грн.

Заявником також було представлено сценарій, що передбачає поступовий 20%-й перехід зі стандартної терапії СН на підхід додавання дапагліфлозину до стандартної терапії СН упродовж 5 років. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років за умови використання такого сценарію становитимуть 6 968 798 940,21 грн.

Таким чином, за сценарієм поступового 20%-го переходу на додавання дапагліфлозину до стандартної терапії вплив на показники бюджету дапагліфлозину з першого по п'ятий рік може бути великим (перевищувати 100 млн грн) та з другого по п'ятий рік перевищувати поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

У таблиці 7 наведено результати аналізу впливу на показники бюджету для звуженої когорти пацієнтів, тобто дорослих пацієнтів із ХСНзНФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для дорослих пацієнтів із ХСНзНФВЛШ та супутнім ЦД 2 типу

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Кількість пацієнтів</b>					
Цільова популяція дорослих пацієнтів із ХСН і ФВЛШ ≤40 % та супутнім ЦД 2 типу, осіб	36 920	36 661	36 402	36 144	35 885
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	36 920	36 661	36 402	36 144	35 885
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб дапагліфлозин на додаток до стандартної терапії	0	0	0	0	0

Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб дапагліфлозин на додаток до стандартної терапії	36 920	36 661	36 402	36 144	35 885
<b>Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн</b>					
<b>Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без додавання дапагліфлозину, грн</b>	356 555 377,64	658 580 297,81	574 000 703,34	482 933 294,09	389 887 864,36
<b>Новий сценарій – витрати у схемі лікування з додаванням дапагліфлозину, грн</b>	560 096 229,41	1 001 018 550,12	865 806 982,41	734 210 588,49	606 556 278,34
• з них витрати на дапагліфлозин, грн	203 325 444,74	332 986 222,17	269 522 613,75	217 274 510,33	173 374 737,53
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	203 540 851,77	342 438 252,31	291 806 279,07	251 277 294,39	216 668 413,98

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при використанні дапагліфлозину для звуженої когорти пацієнтів із ХСНзнФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу вплив на бюджет з першого по п'ятий рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та з першого по четвертий рік перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,2 - 1,9 разів, залежно від року прогнозування. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть 2 461 957 537,24 грн, а при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії ("новий сценарій") – 3 767 688 628,76 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 203 540 851,77 грн до 342 438 252,31 грн на один рік, при цьому перехід на застосування лікарського

засобу дапагліфлозин потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 1 305 731 091,51 грн.

Заявником також було представлено сценарій, що передбачає поступовий 20%-й перехід зі стандартної терапії СН на підхід додавання дапагліфлозину до стандартної терапії СН для пацієнтів із ХСНзнФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу упродовж 5 років. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років за умови використання такого сценарію становитимуть 3 232 415 025,45 грн.

Таким чином, за сценарієм поступового 20%-го переходу на додавання дапагліфлозину до стандартної терапії вплив на показники бюджету дапагліфлозину для засосування у звуженій когорті пацієнтів у перший рік може бути середнім (знаходиться у діапазоні 38-100 млн грн), а з другого по п'ятий рік - великим (перевищувати 100 млн грн), проте не перевищувати поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

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

1. Заявником було розраховано кількість пацієнтів, виходячи з показників поширеності СН, що становить 1-2% від загальної кількості населення, проте у розрахунках аналізу впливу на показники бюджету використано кількість пацієнтів лише із 1%-го сценарію. Крім того, враховуючи знайдені уповноваженим органом міжнародні дані щодо поширеності СН серед населення, варто зазначити, що кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування, потенційно може бути більшою.

2. Цільова популяція дорослих пацієнтів із ХСН і ФВЛШ  $\leq 40$  %, а також кількість пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу була розрахована заявником виходячи виключно з показників поширеності. У розрахованому аналізі впливу на показники бюджету кількість пацієнтів представлена як закрита когорта пацієнтів, тобто пацієнти, що отримували лікування у першому році, продовжують його у наступному і надалі, нові пацієнти не враховуються в моделі, а кількість пацієнтів зменшується лише за рахунок зменшення кількості населення, тобто загальної смертності, що відображається в природньому русі населення. Звертаємо увагу, що такий підхід передбачає подвійне врахування показників смертності як у показниках кількості населення, так і у показниках змодельованих витрат, перенесених з моделі Маркова, оскільки для їх розрахунку було використано дані щодо загальновікової смертності за даними Державної служби статистики України. Таким чином, подвійне врахування смертності веде до заниження загальних витрат, представлених у аналізі впливу на показники бюджету.

**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 наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу дапагліфлозин порівняно із плацебо для лікування пацієнтів із ХСНзнФВЛШ, в тому числі з ЦД 2 типу, заявником надана коректно. Вибір компаратора для обраного у досьє показання (лікування симптоматичної ХСНзнФВЛШ) у вигляді стандартної терапії з використанням еналаприлу, карведилолу, спіронолактону, дигоксину, фуросеміду є обґрунтованим, методологічно коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України. Зазначена стандартна терапія рекомендована пацієнтам із ХСНзнФВЛШ незалежно від наявності/відсутності супутнього ЦД 2 типу. У фармакоеконічному аналізі досьє при супутньому ЦД 2 типу у таких пацієнтів в якості компаратора додано метформін та ацетилсаліцилову кислоту. Метформін може розглядатись як опція вибору для терапії ЦД 2 типу з метою контролю глікемії, а ацетилсаліцилова кислота як варіант профілактики одного з хронічних ускладнень ЦД 2 типу, однак ці лікарські засоби не можуть розглядатися як

стандартна терапія ХСНзнФВЛШ. Відповідно до рекомендацій Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593, фармакоекономічний аналіз має бути послідовним щодо вибору компаратора з аналізом розв'язання проблеми, аналізом ефективності та безпеки.

Клінічний порівняльний аналіз ефективності застосування дапагліфлозину та плацебо при ХСНзнФВЛШ ґрунтується на даних прямого порівняльного клінічного дослідження фази III DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), описаного у публікації McMurray, 2019 (висока методологічна якість) і додатково — для популяції із ХСНзнФВЛШ та супутнім ЦД типу 2 клінічного дослідження DAPA-HF, описаного у публікації Petrie, 2020.

Рандомізоване плацебо контрольоване дослідження фази III DAPA-HF було розроблене та проведене з метою проспективної оцінки ефективності та безпеки інгібітора SGLT2 дапагліфлозину у пацієнтів із СНзнФВЛШ незалежно від наявності або відсутності ЦД типу 2. У дослідженні приймали участь пацієнти із СН та ФВ лівого шлуночка  $\leq 40\%$  (у групі дапагліфлозину 10 мг 1 р/доб 2373 пацієнта, у групі плацебо 2371 пацієнта). Під час скринінгу 42% пацієнтів у кожній групі дослідження мали ЦД 2 типу в анамнезі, а ще 3% пацієнтам діагноз був встановлений. У кожній досліджуваній групі приблизно  $\sim 67\%$  пацієнтів мали NYHA II,  $\sim 32\%$  NYHA III та  $\sim 1\%$  NYHA IV. Основні базові характеристики пацієнтів, терапія СН (більше 90% пацієнтів приймали діуретики та  $\beta$ -блокатори,  $\sim 70\%$  приймали антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, 56,1% - інгібітори АПФ,  $\sim 18\%$  - серцеві глікозиди) та лікарські засоби для лікування ЦД ( $\sim 50\%$  отримували бігуаніди,  $\sim 27\%$  - інсулін,  $\sim 23\%$  - похідні сульфанілсечовини,  $\sim 16\%$  - інгібітори дипептилпептидази 4,  $\sim 1\%$  агоністи рецепторів глюканоподібного пептида-1) при зарахуванні у дослідження були збалансовані між групами пацієнтів. Середня тривалість спостереження становила 18,2 міс. (від 0 до 27,8 міс).

Дапагліфлозин порівняно з плацебо мав вищу ефективність щодо досягнення первинної та вторинних кінцевих точок дослідження, а саме загострення СН або смерть внаслідок СС події (HR 0,74; 95% CI від 0,65 до 0,85;  $p < 0,001$ ), госпіталізації внаслідок СН або смерть внаслідок СС події (HR 0,75; 95% CI від 0,65 до 0,85;  $p < 0,001$ ), загальної кількості госпіталізацій внаслідок СН (включно з повторною госпіталізацією) і смерті внаслідок СС події (RR 0,75; 95% CI від 0,65 до 0,88;  $p < 0,001$ ), зміни загальної оцінки симптомів за опитувальником KCCQ-TSS (OR 1,18; 95% CI від 1,11 до 1,26;  $p < 0,001$ ). Дапагліфлозин порівняно з плацебо у пацієнтів з СНзнФВЛШ та супутнім ЦД зменшував ризик загострення СН або смерть внаслідок СС події (HR 0,75; 95% CI від 0,63 до 0,90,  $p = 0,002$ ); госпіталізації внаслідок СН або смерть внаслідок СС події (HR 0,75; 95% CI від 0,63 до 0,90,  $p = 0,001$ ) та покращував загальну оцінку симптомів за опитувальником KCCQ-TSS (HR 1,22; 95% CI від 1,11 до 1,35,  $p < 0,001$ ). Клінічна ефективність дапагліфлозину порівняно з плацебо у пацієнтів з СНзнФВЛШ без супутнього ЦД була подібна щодо зниження ризику загострення СН або смерті внаслідок СС події (HR 0,75; 95% CI від 0,60 до 0,88,  $p = 0,002$ ); госпіталізації внаслідок СН або смерті внаслідок СС події (HR 0,73; 95% CI від 0,60 до 0,89,  $p = 0,002$ ); покращення загальної оцінки симптомів за опитувальником KCCQ-TSS (HR 1,15; 95% CI від 1,05 до 1,26,  $p = 0,004$ ).

Безпека дапагліфлозину у досьє представлена на основі дослідження DAPA-HF, описаного у публікації McMurray, 2019. У дослідженні дапагліфлозин відмінили у 10,5 % пацієнтів з причин, не пов'язаних зі смертю, а плацебо — у 10,9 % ( $p = 0,71$ ). До перерви в застосуванні препарату призвели побічні реакції, які відзначали у 12 % пацієнтів групи дапагліфлозину і у 14,7 % осіб групи плацебо. Також у дослідженні реєстрували побічні реакції, які призвели до зменшення дози дапагліфлозину і плацебо відповідно у 1,8 % і 1,1 % пацієнтів. У дослідженні були зафіксовані побічні реакції, що, можливо, були пов'язані з використанням досліджуваного препарату, зокрема у 10,3 % пацієнтів групи дапагліфлозину і у 8,4 % осіб групи плацебо. Серйозні побічні реакції, пов'язані з використанням лікарського засобу, відзначали у 37,8 %



пацієнтів групи дапагліфлозину та у 42 % осіб групи плацебо. Найпоширенішими серйозними побічними реакціями, які відзначали у клінічному дослідженні (McMurray, 2019) під час лікування дапагліфлозином порівняно з плацебо були порушення з боку серця (22 % vs 26,8%), інфекції та інвазії (7,8 % vs 8,4%), загальні розлади та реакції у місці введення (4,3 % vs 4,9%). Також були проаналізовані побічні реакції, які виникали під час постмаркетингового застосування дапагліфлозину і відображені в інструкції для медичного застосування ЛЗ, затвердженої наказом МОЗ України. Загалом побічні реакції, які виникали дуже часто та часто, були співставними з тими, що описані у публікації McMurray, 2019. За даними регулярно оновлюваного звіту з безпеки PSUR за 05.10.20–04.10.21 у пацієнтів із СНзнФВЛШ нових викликів щодо безпеки виявлено не було.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на показники бюджету свідчить про те, що додавання дапагліфлозину до стандартної терапії як для загальної, так і для звуженої популяції пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу має додану користь проте є більш витратним, порівняно із застосуванням виключно стандартної терапії, інкрементальний показник ефективності витрат ICER для обох популяцій знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП - рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Однак описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат ICER та результату аналізу впливу на показники бюджету.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що щорічний вплив на бюджет закупівлі дапагліфлозину буде великим відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році для пацієнтів із ХСНзнФВЛШ з або без супутнього ЦД 2 типу і перевищуватиме (кожного року, окрім п'ятого року прогнозування для звуженої популяції пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу) рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,2 - 5 разів залежно від року прогнозування та цільової популяції пацієнтів, що розглядається. Також потрібно врахувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету через відсутність даних медичної статистики та з огляду на великий розкид показників поширеності СН серед населення за даними публікацій, тому кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування дапагліфлозином, потенційно може бути більшою, проте вплив на бюджет, відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні, залишатиметься великим у разі повного переходу на застосування заявленої медичної технології і перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн.

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) 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.1 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 дапагліфлозин для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду щодо

можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів у розділ «Лікарські засоби, що застосовуються при серцевій недостатності класу XII. Лікарські засоби для лікування серцево-судинної системи».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Відповідно до рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності (2020 рік); Європейського товариства кардіологів (2021 ESC), рекомендації Канадського серцево-судинного товариства/Канадського товариства серцевої недостатності (2021 CCS/CHFS), Американського коледжу кардіологічних рішень (2021 ACC), Національної асоціації серця Малайзії (2019), Бразильського кардіологічного товариства (2021) дапагліфлозин рекомендований для поліпшення симптомів, якості життя і зниження ризику госпіталізації та серцево-судинної смертності у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду з/без супутнього цукрового діабету типу 2.

В якості компаратора стандартної терапії хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду була обрана терапія, яка включала еналаприл, карведилол, спіронолактон, дигоксин, фуросемід, що є обґрунтованим та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

Клінічна ефективність дапагліфлозину для лікування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ґрунтується на даних рандомізованого, плацебо контрольованого дослідження фази III DAPA-HF, за результатами якого дапагліфлозин порівняно з плацебо мав вищу ефективність щодо зниження ризику загострення серцевої недостатності або смерті внаслідок серцево-судинної події ( $p < 0,001$ ), госпіталізації внаслідок серцевої недостатності або смерті внаслідок серцево-судинної події ( $p < 0,001$ ), загальної кількості госпіталізацій внаслідок серцевої недостатності (включно з повторною госпіталізацією) і смерті внаслідок серцево-судинної подій ( $p < 0,001$ ), зміни загальної оцінки симптомів за опитувальником KCCQ-TSS ( $p < 0,001$ ).

Дапагліфлозин порівняно з плацебо у пацієнтів з СНзнФВЛШ та супутнім ЦД зменшував ризик загострення СН або смерті внаслідок СС події ( $p = 0,002$ ); госпіталізації внаслідок СН або смерті внаслідок СС події ( $p = 0,001$ ) та покращував загальну оцінку симптомів за опитувальником KCCQ-TSS ( $p < 0,001$ ). Клінічна ефективність дапагліфлозину порівняно з плацебо у пацієнтів з СНзнФВЛШ без супутнього ЦД була подібна щодо зниження ризику загострення СН або смерті внаслідок СС події ( $p = 0,002$ ); госпіталізації внаслідок СН або смерті внаслідок СС події ( $p = 0,002$ ); покращення загальної оцінки симптомів за опитувальником KCCQ-TSS ( $p = 0,004$ ).

Безпека у досє представлена за даними дослідження DAPA-HF (McMurray, 2019), відповідно до якого найпоширенішими серйозними побічними реакціями під час лікування дапагліфлозином порівняно з плацебо були порушення з боку серця (22 % vs 26,8%), інфекції та інвазії (7,8 % vs 8,4%), загальні розлади та реакції у місці введення (4,3 % vs 4,9%). За даними регулярно оновлюваного звіту з безпеки PSUR за 05.10.20–04.10.21 у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка нових викликів щодо безпеки виявлено не було.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, додавання дапагліфлозину до стандартної терапії забезпечує додаткові 0,31 QALY та 0,45 LYS порівняно із стандартною терапією для пацієнтів з симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду. При додаванні дапагліфлозину додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять 154 339,49 грн та 105 316,54 грн на один додатково набутий LYS. Результати свідчать, що такі витрати є ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER/QALY знаходиться у межах від 1 ВВП

до 3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн) відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні.

Для звуженої популяції пацієнтів із ХСНзнФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу додавання дапагліфлозину до стандартної терапії забезпечує додаткові 0,34 QALY та 0,5 LYS порівняно із стандартною терапією для пацієнтів з симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду. При додаванні дапагліфлозину додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять 140 530,61 грн та 95 164,84 грн на один додатково набутий LYS. Результати свідчать, що такі витрати є ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER/QALY знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн) відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні. Тобто, за результатами проведеного фармакоекономічного аналізу встановлено, що дапагліфлозин є економічно ефективним незалежно від наявності у пацієнтів супутнього ЦД 2 типу.

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії для пацієнтів з симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду вплив на бюджет на кожен рік буде великим (понад 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 2,9 - 5 разів, залежно від року прогнозування. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть 5 110 917 959,09 грн, а при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії (“новий сценарій”) – 8 275 769 640,02 грн. Додаткові витрати на лікування когорта пацієнтів коливаються від 503 792 218,94 грн до 836 580 206,22 грн на один рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу дапагліфлозин потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 3 164 851 680,93 грн.

Для звуженої когорти пацієнтів із ХСНзнФВЛШ і супутнім ЦД 2 типу вплив на бюджет з першого по п'ятий рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та з першого по четвертий рік перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,2 - 1,9 разів, залежно від року прогнозування. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) становитимуть 2 461 957 537,24 грн, а при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії (“новий сценарій”) – 3 767 688 628,76 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від 203 540 851,77 грн до 342 438 252,31 грн на один рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу дапагліфлозин потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 1 305 731 091,51 грн. Таким чином, вплив на бюджет додавання дапагліфлозину до стандартної терапії є великим, незалежно від того, чи розглядається загальна чи звужена когорта пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу дапагліфлозин до Національного переліку для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- дапагліфлозин рекомендований для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з/без супутнього цукрового діабету 2 типу (Всеукраїнською асоціацією кардіологів України та Всеукраїнською асоціацією фахівців із серцевої недостатності, 2020 рік; Європейським товариством кардіологів, 2021; Канадським серцево-судинним товариством/Канадським товариством серцевої недостатності, 2021; Американським коледжем кардіологічних рішень, 2021; Національною асоціацією серця Малайзії, 2019; Бразильським кардіологічним товариством, 2021);

- за результатами порівняльної клінічної ефективності встановлено, що дапагліфлозин при лікуванні пацієнтів із симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду ( $\leq 40\%$ ) порівняно з плацебо мав вищу ефективність (статистично достовірна різниця у результаті) щодо ризику загострення серцевої недостатності або смерті внаслідок серцево-судинної події, госпіталізації внаслідок серцевої недостатності або смерті внаслідок серцево-судинної події, загальної кількості госпіталізацій внаслідок серцевої недостатності (включно з повторною госпіталізацією) і смерті внаслідок серцево-судинної події, зміни загальної оцінки симптомів за опитувальником KCCQ-TSS. Вплив дапагліфлозину був послідовним у підгрупах пацієнтів з/без цукрового діабету на ризик загострення серцевої недостатності або смерті внаслідок серцево-судинної події, госпіталізації внаслідок серцевої недостатності або смерті внаслідок серцево-судинної події та на загальну оцінку симптомів за опитувальником KCCQ-TSS загалом;

- за результатами аналізу порівняльної безпеки (при прийомі дапагліфлозину пацієнтами із симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду ( $\leq 40\%$ ) порівняно з плацебо не було помітного перевищення частоти будь-якої події, задокументованими у дослідженні DAPA-HF, побічні реакції рідко призводили до відміни терапії);

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- результати аналізу ефективності витрат при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії порівняно з стандартною терапією показали, що заявлена медична технологія є ефективною відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER знаходяться у межах 1-3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн): 105 316,54 грн/LYS та 154 339,49 грн/QALY для популяції із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду.

- аналіз впливу на показники бюджету на кожен рік прогнозування показав, що вплив на бюджет буде великим (понад 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 2,9 - 5 разів, залежно від року прогнозування;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 №1832 «Про затвердження напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки», першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань є одним із пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (відсутність локальних даних щодо захворюваності на хронічну серцеву недостатність, у тому числі зі зниженою фракцією викиду, великий розкид показників поширеності серцевої недостатності серед населення за даними публікацій ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі лікарського засобу для системи охорони здоров'я);

- орієнтовно потреба в лікарському засобі дапагліфлозин відповідно до інформації досьє на 2023 рік при врахуванні 1 % поширеності серцевої недостатності розрахована для 91 653 пацієнтів; при врахуванні 2% поширеності серцевої недостатності - для 183 306 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду;

- відсутність генеричних лікарських засобів на ринку України для лікарського засобу дапагліфлозин.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу дапагліфлозин, таблетки по 10 мг, до Національного переліку у розділ «Лікарські засоби, що застосовуються при серцевій недостатності класу ХІІ. Лікарські засоби для лікування серцево-судинної системи» за показанням: лікування пацієнтів з симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду як додаток до стандартної терапії таких пацієнтів. Проте, зважаючи на додаткові витрати на заявлений

лікарський засіб дапагліфлозин та потенційний великий вплив на бюджет, що перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, рекомендовано визначення кількості пацієнтів, що потенційно потребуватимуть застосування дапагліфлозину на додаток до стандартної терапії хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду з урахуванням локальних епідеміологічних показників та за умови наявності відповідних бюджетних асигнувань.

#### **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.