

ЗАЯВА

на проведення державної оцінки медичних технологій

1. Інформація про заявника:

1) *найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника:* АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB); уповноважений представник – ТОВ «АстраЗенека Україна». 2) *місцезнаходження (місце проживання):* вул. Сім'ї Прахових, 54, Київ, 01033, Україна, Бізнес-парк «ЄВРОПАСАЖ». 3) *номер телефону (телефаксу):* Т: +38 044 391 52 82 М: +38 095 771 64 48. 4) *адреса електронної пошти:* nataliia.serhiienko@astrazeneca.com.

1¹. Інформація про виробника заявленого лікарського засобу:

Виробник, відповідальний за первинне та вторинне пакування, випуск серії:
АстраЗенека ЮК Лімітед (AstraZeneca UK Limited), Сілк Род Бізнес Парк, Макклсфілд, SK102NA, Велика Британія; АстраЗенека АБ, Швеція (виробник, відповідальний за контроль якості)

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

1) *торговельна назва лікарського засобу:* ФОРКСІГА

2) *міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:* **Daapagliflozin**

3) *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.

4) *форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів):* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

5) *відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні:*

Реєстраційне посвідчення: UA/13302/01/02. Рішення про державну перереєстрацію: Наказ МОЗ №2249 від 30.11.2018р. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 30.11.2018р.

6) *фармакологічна дія лікарського засобу:*

Дапагліфлозин — високопотужний (K_i: 0,55 нМ), селективний та зворотний інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2/НЗКТГ-2). Інгібування дапагліфлозином зменшує реабсорбцію глюкози з клубочкового фільтрату в проксимальному відділі ниркових каналців з одночасним зменшенням реабсорбції натрію, що призводить до виведення глюкози із сечею та осмотичного діурезу. Таким чином, дапагліфлозин збільшує доставку натрію до дистальних каналців, що, як вважають, збільшує тубулогломерулярний зворотний зв'язок і знижує внутрішньогломерулярний тиск. Це в поєднанні з осмотичним діурезом сприяє зменшенню перевантажень об'ємом, зниженню АТ 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, триває протягом 24-год. інтервалу та зберігається протягом лікування. Кількість глюкози, виведеної нирками за допомогою цього механізму, залежить від концентрації глюкози в крові та показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). 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. НЗКТГ2 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 НЗКТГ2 порівняно з НЗКТГ1, головного переносника в кишечнику, що відповідає за абсорбцію глюкози.

7) *фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:* Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2/НЗКТГ-2). Код АТХ А10ВК01.

8) *одне показання до медичного застосування, за яким подається заява:* Лікарський засіб ФОРКСІГА показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.

9) *показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затверджені 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.

10) спосіб застосування:

Хронічна хвороба нирок

Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу.

У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок. Корекція дози на основі функції нирок не потрібна.

Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам із ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (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, які потребують додаткового глікемічного контролю. *Порушення 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.

Спосіб застосування

Лікарський засіб ФОРКСІГА потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими.

11) 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.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) не відноситься до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 рр., затверджених наказом МОЗ України № 1832 від 07.10.2022р. Водночас, цукровий діабет і артеріальна гіпертензія, що увійшли до Наказу МОЗ (пункт 8), є основними факторами розвитку ХХН, якій можна ефективно запобігти у разі своєчасного виявлення на ранніх стадіях, а також відтермінувати перехід пацієнтів на замісну ниркову терапію із використанням гемодіалізу.

3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу.

Хронічна хвороба нирок - ураження нирок, яке характеризується порушенням їх структури або функції, тобто наявністю змін в аналізах сечі або крові чи ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² впродовж ≥ 3 міс. Виділяють також діабетичну хворобу нирок або діабетичну нефропатію, яка розвивається на тлі цукрового діабету (ЦД), гіпертензивну хворобу нирок (гіпертензивну нефропатію), яка характеризується появою змін у сечі (найчастіше альбумінурії) на тлі артеріальної гіпертензії (АГ), та ішемічну нефропатію як наслідок атеросклерозу. Серед факторів, які спричиняють розвиток ХХН, є, насамперед, ЦД (на цей час 50 % випадків ХХН — наслідок наявного ЦД), АГ (приблизно 30 % випадків), захворювання нирок (полікістоз, гломерулонефрит - приблизно 18 % випадків). Тобто, якщо деякі хвороби (наприклад полікістоз) виникають як у дитинстві, так і у дорослому віці, то ЦД і АГ - фактори, які найбільшою мірою формують розвиток ХХН у дорослих пацієнтів. Впродовж багатьох років ХХН може розвиватись без симптомів, тому захворювання слід активно виявляти, проводячи скринінгові дослідження. У пацієнтів з підвищеним ризиком ХХН, особливо у пацієнтів із ЦД або АГ, необхідно періодично проводити загальне дослідження сечі, визначення концентрації креатиніну в сироватці та мікроальбумінурії в сечі. У пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом щодо захворювань нирок слід проводити скринінгові візуалізаційні дослідження, зазвичай, це УЗД.

Ознаки ХХН мають близько 10 % населення світу, тому ця хвороба є глобальною соціально-економічною проблемою. Особливої актуальності ця проблема набуває з огляду на стабільне (до 7 % щорічно) збільшення кількості хворих на термінальну стадію хвороби - ХХН стадії V (ХХН5), яка потребує лікування методами замісної ниркової терапії (ЗНТ). Темпи збільшення числа таких пацієнтів

майже у 5 разів перевищують темпи приросту населення у всьому світі. В усіх випадках у якості метода першого вибору розглядається питання можливості трансплантації нирки від живого донора (родича) без попереднього лікування діалізами.

В Україні пацієнтів із ХХН у 6–7 разів більше, ніж хворих на ЦД. Така ж сама ситуація спостерігається і в інших країнах світу. За оцінками ВООЗ, 850 млн осіб у всьому світі страждають на різні захворювання нирок. Поширеність ХХН у світі досить широко різниться. У всьому світі число хворих, які отримують лікування діалізом, становить >2,5 млн осіб, і це число щорічно збільшується на 7–8 %. Цільовою популяцією для застосування дапагліфлозину є дорослі пацієнти з ХХН стадії I–IV (ХХН1–ХХН4) для запобігання або відстрочення ЗНТ із використанням гемодіалізу.

ХХН є поширеним коморбідним захворюванням, пов'язаним зі зниженням якості життя та зменшенням тривалості життя пацієнтів всіх вікових груп. На цей час відомо, що інгібітори НЗКТГ-2 ефективно знижують рівень HbA1c і сприятливо впливають на ниркову та СС функції, про що свідчать результати багатьох клінічних досліджень за участі пацієнтів із ЦД типу 2. Разом з тим було проведено дослідження DAPA-СКД щодо оцінки впливу дапагліфлозину на профілактику розвитку ускладнень, пов'язаних із ХХН з/без ЦД 2 типу. Згідно з отриманими результатами, незалежна комісія, що проводила моніторинг даних, рекомендувала припинити дослідження завчасно з урахуванням підтвердженої ефективності дапагліфлозину. Результати дослідження DAPA-СКД свідчать, що серед пацієнтів із ХХН, незалежно від наявності/відсутності ЦД типу 2 на фоні застосування дапагліфлозину, відзначають зниження ризику для композитної точки — зниження ШКФ на 50 %, термінальної стадії ХХН або смертності від ниркових причин. На сьогоднішній день, окрім дапагліфлозину, в Україні не зареєстровані лікарські засоби з показаннями для лікування хронічної хвороби нирок. У Національному переліку основних лікарських засобів України відсутні препарати для лікування ХХН. Щодо клінічного маршруту пацієнта, то конкретних вітчизняних протоколів, які б описували загальний алгоритм діагностики та ведення пацієнта з ХХН I–V стадії на цей час не існує. Для опису клінічного маршруту пацієнта, що надається в досьє, були використані публікації із закордонних джерел. Згідно з даними клінічних досліджень дапагліфлозин знижує частоту подій компонентів підтвердженого стійкого зниження рШКФ, термінальної стадії ХХН, ниркової смерті і смерті через СС патології.

Відповідно до результатів скороченої державної ОМТ від 20.06.2022р. і згідно з Постановою КМУ № 18 від 6.01.2023 р., препарат ФОРКСІГА® (МНН Дапагліфлозин) був включений до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ XVIII. Гормони, інші лікарські засоби, що використовуються при ендокринних захворюваннях, п. 5. Інсуліни та інші лікарські засоби, які використовуються для лікування діабету. 18.01.2023 р. був отриманий Висновок з державної ОМТ препарату ФОРКСІГА® (МНН Дапагліфлозин) із рекомендацією до розгляду можливості включення дапагліфлозину у формі таблеток по 10 мг до Національного переліку у розділ Лікарські засоби, що застосовуються при серцевій недостатності класу XII. Лікарські засоби для лікування серцево-судинної системи за показанням: лікування пацієнтів із симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду як додаток до стандартної терапії таких пацієнтів. З огляду на поступовий рух у напрямку переходу до «єдиного позитивного переліку» із можливістю зазначення усіх рекомендованих за результатами ОМТ показань до застосування відповідних ЛЗ, а також пріоритетність і додаткову цінність медичної технології, що є предметом дослідження досьє, для українських пацієнтів, **пропонуємо включення до Національного переліку/позитивного переліку препарату ФОРКСІГА® (МНН Дапагліфлозин) за показанням «лікування дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок».** Застосування лікарського засобу призведе до значного покращення результатів лікування пацієнтів із вже виявленою ХХН та тих, хто знаходиться в групах високого ризику розвитку ХХН (хворих на цукровий діабет 2 типу і серцево-судинні захворювання). Відповідні розділи досьє містять інформацію з обмеженим доступом щодо даних PSUR, заявленої цінової пропозиції, розрахунків показників та аналізу результатів, **та є конфіденційними.**

Директор ТОВ «АстраЗенека Україна» Гайдуков Є.А.
(найменування посади уповноваженої особи заявника)



(Handwritten signature)
(підпис)

16 травня 2023 р.