



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 www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____ На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
дабігатрану етексилат

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМ 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: станом на 08.04. 2022

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 08.04.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ПРАДАКСА® капсули тверді по 110 мг по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів у коробці;

РП UA/10626/01/02 термін необмежений з 05.05.2020;

Виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина;

Заявник Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина.

ПРАДАКСА® капсули тверді по 150 мг, по 10 капсул у блістері; по 3 або по 6 блістерів у картонній коробці;

РП UA/10626/01/03 термін дії з 14.07.2017 по 14.07.2022;

Виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина;

Заявник Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина.

2) торговельна назва лікарського засобу:

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%EF%F0%E0%E4%E0%EA>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

ПРАДАКСА®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

дабігатрану етексилат/ dabigatran etexilate

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

Діючі речовини: 1 капсула містить дабігатрану етексилат (у вигляді мезилату) 110 мг або 150 мг. Допоміжні речовини: акація, кислота винна, гіпромелоза, диметикон, тальк, гідроксипропілцелюлоза. Оболонка капсули: карагінан (E 407), калію хлорид, титану діоксид (E 171), індигокармін (E 132), гіпромелоза, вода очищена. Напис на капсулі чорнилом чорного кольору SW-9008: шелак, спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, заліза оксид чорний (E 172), вода очищена, пропіленгліколь (E 1520), спирт етиловий безводний, розчин амонію концентрований, калію гідроксид

5) форма випуску:

капсули тверді по 110 або 150 мг. По 10 капсул у блістері; по 1 або 3, або 6 блістерів у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

капсулу можна приймати незалежно від вживання їжі. Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води для полегшення потрапляння в шлунок. Не можна відкривати капсулу, оскільки це може підвищити ризик кровотечі. Рекомендована доза препарату ПРАДАКСА® становить 300 мг: по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу.

Рекомендоване зменшення дози (220 мг – по 110 мг 2 рази на добу): пацієнти віком від 80 років; пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл.

Зменшення дози (220 мг – по 110 мг 2 рази на добу) розглядається для: пацієнтів віком 75-80 років; пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв); пацієнтів з гастритом, езофагітом або гастроєзофагеальним рефлюксом; інших пацієнтів із підвищеним ризиком кровотеч.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні

ПРАДАКСА® капсули тверді по 110 мг по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів у коробці; РП UA/10626/01/02 термін необмежений з 05.05.2020;

капсули тверді по 150 мг, по 10 капсул у блістері; по 3 або по 6 блістерів у картонній коробці; РП UA/10626/01/03 термін необмежений з 05.05.2020.

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

Дабігатрану етексилат належить до низькомолекулярних проліків, які не проявляють фармакологічної активності. Після перорального прийому дабігатрану етексилат швидко всмоктується і перетворюється на дабігатран шляхом каталізованого естеразою гідролізу в плазмі та печінці. Дабігатран є сильним конкурентним зворотнім прямим інгібітором тромбіну та головною активною речовиною в плазмі. Оскільки тромбін (серинова протеаза) активує перетворення фібриногену у фібрин у системі згортання крові, то його пригнічення запобігає розвитку тромбу. Дабігатран також пригнічує вільний тромбін, фібринозв'язаний тромбін та спричинену тромбіном агрегацію тромбоцитів.

Код АТХ B01AE07 Антитромботичні агенти. Прямі інгібітори тромбіну.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія.

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

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

Первинне запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба.

Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з НФП з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), вік ≥ 75 років, серцева недостатність (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів (New York Heart Association), NYHA клас $\geq II$), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія.

Лікування тромбозу глибоких вен і легеневої емболії та запобігання рецидивуючому тромбозу глибоких вен і легеневої емболії у дорослих

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

До Пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертензії, гострого інфаркту міокарда та церебро-васкулярних захворювань, гострих порушень мозкового кровообігу.

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)

В досьє зазначено, що наказом МОЗ України від 25.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» визначено сім пріоритетів. Пунктом 3 пріоритет закріплено за підвищенням доступності основних (життєво необхідних) лікарських засобів (ЛЗ) (примітка: ВООЗ присвоїла статус життєво необхідного ЛЗ дабігатрану при лікуванні пацієнтів із фібриляцією передсердь²). Пунктом 5 перелічено список станів, які підлягають першочерговому забезпеченню за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань. При цьому в підпункті 1 визначено серцево-судинні захворювання: артеріальна гіпертензія, гострий інфаркт міокарда та цереброваскулярні захворювання. Таким чином дабігатран підпадає під два пріоритетні напрями розвитку сфер охорони здоров'я України на 2020-2022 роки. Одночасно гострий мозковий інсульт віднесено до п'яти пріоритетів програми медичних гарантій.

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою клінічно значимою серцевою аритмією. Як зазначено у досьє, неклапанна ФП – це ФП за відсутності ревматичного мітрального стенозу, механічного або біопротезу серцевого клапана або пластики мітрального клапана. ФП – часта причина інсультів і тромбоемболії. Ризик смерті, інвалідність, рецидиви інсульту частіше виникають при інсультах на тлі ФП, ніж при інсультах іншої етіології. Тому тактика ведення пацієнтів з ФП має бути спрямована на оцінку ризику інсульту і використання відповідних засобів тромбoproфілактики.

Відповідно до сучасних підходів лікування пацієнтів із ФП має відповідати алгоритму «ABC»: «A» – Anticoagulation/Avoid stroke, «B» – Better symptom management, «C» – Cardiovascular and Comorbidity³. Першим пунктом алгоритму «ABC» передбачається стратегія призначення антикоагулянтів з метою попередження розвитку інсульту. Ключові аспекти пункту «A» алгоритму «ABC» полягають у: (1) визначенні ризику інсульту; (2) визначенні ризику кровотечі; (3) виключенні абсолютних протипоказань до призначення пероральних

² <https://list.essentialmeds.org/?section=381&indication=559&year=&age=&sex=>

³ <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa612/5899003#>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

антикоагулянтів; (4) виборі антикоагулянтів; (5) управління кровотечами, пов'язаними із антикоагулянтами. Ризик інсульту оцінюється за шкалою CHA2DS2-VASc, яка включає оцінку наступних факторів ризику: застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт, судинні захворювання, вік 65-74 років, стать. Для коректного вибору схеми лікування також слід оцінювати ризик кровотеч у пацієнта, який визначається за шкалою HAS-BLED. Застосування антагоністів вітаміну К (АВК) (переважно варфарину) є загально визнаним методом профілактичного лікування інсультів при ФП. В той же час практика застосування АВК обмежується їхнім вузьким терапевтичним вікном, що вимагає частого моніторингу міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та коригування дози. За умови, що пацієнт має час в терапевтичному вікні (time in therapeutic range – TTR) понад 70%, АВК є ефективними та відносно безпечними. Для певної категорії пацієнтів з ФП з метою профілактичного лікування інсультів (в якості препаратів першої лінії) настановою 2020 року Європейської асоціації кардіологів рекомендована інша група препаратів – пероральні антикоагулянти, що не є АВК (дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан).

Щодо статистичних показників поширеності та захворюваності ФП в досьє зазначено, що наказом МОЗ України від 04.10.2018 №1802 «Про затвердження Змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 липня 2007 року № 378», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 31.10.2018 за №1240/32692, було скасовано річну форму звітності №12 «Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу, за 20__ рік», чим було припинено збір статистичних даних по багатьом позиціям, починаючи з 2018 року. Відповідно, починаючи з 2018 року відсутні офіційні статистичні дані про поширеність та захворюваність на ФП в Україні, тому у досьє оцінювали розмір цільової популяції декількома шляхами, а саме:

- за даними Центру медичної статистики МОЗ України («Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні (загальний)» за 2015-2017 рр.⁴ у минулі роки серед дорослого населення (жінок - 55 р. і старших, чоловіків - 60 р. і старших) поширеність фібриляцій та тріпотінь передсердь становила (I48): 2013 рік – 28251; 2014 рік – 35253; 2015 рік – 38267; 2016 рік – 40476; 2017 рік – 43614. Захворюваність на ФП у 2015-2017 роках склала 5732, 5828 та 6527 відповідно (середнє значення 6029).

- за даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation (Global Health Data Exchange)⁵ у 2019 році в Україні (поширеність фібриляції/тріпотіння передсердь серед населення 25 років та старше становила 845400,73 (95% СІ 644913,31-1098154,13); захворюваність – 57170,99 (95% СІ 43611,08-73280,38). Якщо дану оціночну поширеність помножити на долю НФП (90,93%), на долю пацієнтів з оцінкою за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 1 (95,03%) чи ≥ 2 (83,40%), то очікувана кількість пацієнтів 518010-590246. Ці дані більше, ніж у 10 разів перевищують дані, розраховані за даними Центру медичної статистики МОЗ, тому викликали сумнів за оцінкою заявника.

- за даними відповіді, отриманої від Національної служби здоров'я України (далі – НСЗУ) на запит щодо кількості пацієнтів з НФП, які застосовують варфарин з метою профілактики розвитку інсульту та тромбоемболічних подій, а саме отриману відповідь про те, що наразі запитувана інформація не акумулюється, - немає можливості співвіднести число пацієнтів із НФП і споживанням варфарину з метою профілактики розвитку інсульту та тромбоемболічних подій.

В досьє зазначено, що було прийнято рішення поррахувати пацієнтів з ФП за даними останніх 3 років (2015-2017) Центру статистики МОЗ України із визначенням середнього значення, так як дані Центру статистики МОЗ України є офіційними даними та дане джерело

⁴ http://medstat.gov.ua/ukr/statdov_r.html

⁵ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

фіксувало фактичних пацієнтів, які були у закладах охорони здоров'я та потребували медичної допомоги у лікуванні досліджуваного стану. Це значення склало 40 786 пацієнтів (віком 55+), від нього були проведені розрахунки:

поширеність (середнє значення за 2015-2017 рр.)- 40786;

захворюваність (середнє значення за 2015-2017 рр.)- 6029.

За даними літературного пошуку в досьє зазначено співвідношення клапанних та неклапанних форм ФП: відсоток пацієнтів з клапаною ФП 9,07% та відсоток пацієнтів з НФП - 90,93%⁶; доля пацієнтів з CHA2DS2-VASc ≥ 1 95,03% та доля пацієнтів, які фактично отримують АВК (варфарин) 45,17%⁷. З урахування чого в досьє зазначено:

- оціночна к-сть пацієнтів із НФП, які мають показання для профілактики інсульту та системної емболії антикоагулянтами в Україні на 2021 рік (≥ 1 за шкалою CHA2DS2-VASc) - **35244**;
- оціночна к-сть пацієнтів із НФП, які мають показання для профілактики інсульту та системної емболії пероральними антикоагулянтами в Україні на перший рік (≥ 1 за шкалою CHA2DS2-VASc) - **19324**;
- оціночна к-сть пацієнтів, які потребують лікування дабігатраном - 6441;
- оціночна захворюваність серед пацієнтів, які потенційно потребують лікування дабігатраном - 952.

За результатами аналізу даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation (Global Health Data Exchange)), уповноважений орган з державної ОМТ зазначає, що у 2019 році в Україні ФП за показником DALY (роки життя, скориговані за неприцездатністю) зайняла 38 місце у структурі усіх захворювань, ішемічний інсульт за показником DALY та смертність від ішемічного інсульту зайняли 3 місце серед усіх захворювань. Слід відзначити, що за даними вищезазначеної організації захворюваність (incidence) на фібриляцію та тріпотіння передсердь за 2019 рік становила 57170,99 (89 позиція за даним показником серед усіх захворювань); на ішемічний інсульт - 87590,05 (76 позиція за даним показником серед усіх захворювань); поширеність (prevalence) фібриляції та тріпотіння передсердь за 2019 рік становила 845400,72 (54 позиція за даним показником серед усіх захворювань); ішемічного інсульту - 700661,21 (63 позиція за даним показником серед усіх захворювань)⁸.

За даними бази даних Global Health Data Exchange⁹, яка вважається одним із найповніших у всьому світі каталогів опитувань, переписів, статистики життя та інших даних, пов'язаних зі здоров'ям, у світі рівень захворюваності на ФП у 2017 році оцінюється в 3,046 млн нових випадків (403 нові випадки на мільйон жителів), збільшившись з 2,315 млн нових випадків у 2007 році (345 нових випадків на мільйон жителів) і з 1,825 млн нових випадків у 1997 р. (309 нових випадків на мільйон жителів) відповідно. Так, рівень захворюваності у 2017 році зріс на 17% та 31% порівняно з 2007 та 1997 роками відповідно. Захворюваність залишається високою у пацієнтів віком від 70 років та становить від 0,430 до 0,490 млн нових випадків. Співвідношення чоловіки/жінки становило 1,09 у 2017 році, майже стабільне порівняно з 2007 та 1997 років (1,09 та 1,07 відповідно).

Поширеність ФП у всьому світі в 2017 році оцінювалася в 37,574 млн випадків (4977 випадків на мільйон жителів), збільшившись з 28,533 млн випадків у 2007 році (4255 випадків

⁶ Vo, N Mai et al. "Characteristics and Prognosis of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Significant Valvular Heart Disease Referred for Electrical Cardioversion." The American journal of cardiology vol. 128 (2020): 84-91. doi:10.1016/j.amjcard.2020.04.035

⁷ Dalgaard, Frederik et al. "GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation: a Danish nationwide validation study." BMJ open vol. 9,11 e033283. 11 Nov. 2019, doi:10.1136/bmjopen-2019-033283 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858250/>

⁸ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

⁹ Giuseppe Lippi, Fabian Sanchis-Gomar, Gianfranco Cervellin. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. International Journal of Stroke. Vol 16, Issue 2, 2021. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

на мільйон жителів) і з 22,169 млн випадків у 1997 році (3751 випадок на мільйон жителів). Відповідно, поширеність ФП зросла на 17% та 33% порівняно з 2007 та 1997 роками відповідно. Співвідношення чоловіків/жінок становило 1,11 у 2017 році, майже стабільне порівняно з 2007 та 1997 років (1,11 та 1,09 відповідно).

Кількість смертей у всьому світі від ФП у 2017 році становила 0,287 млн, що також демонструє значну ескалацію порівняно з 2007 (0,194 млн смертей; +48%) та 1997 роками (0,140 млн смертей; +105%). Відсоткове навантаження ФП на глобальну кумулятивну смертність становило 0,51% у 2017 році, 0,38% у 2007 році та 0,28% у 1997 році, що також демонструє відносне збільшення на 81% протягом останніх 20 років.

Уповноваженим органом з державної ОМТ додатково був проведений пошук епідеміологічних показників щодо поширеності та захворюваності на ФП у світі. Наприклад, за результатами когортного дослідження, проведеного за даними електронних медичних карток з бази даних Великої Британії (The Clinical Practice Research Datalink, CPRD)¹⁰, протягом медіани 10,3 роки (міжквартильний діапазон: 4,8-15,0) серед 5 557 405 медичних записів з 1 січня 1998 року по 31 травня 2016 року було виявлено 199 433 (3,6%) випадків ФП. Захворюваність на ФП на 1000 осіб протягом періоду дослідження коливалась від 17,2 (20-24 роки) до 234,3 (75-79 років) у чоловіків і від 0,7 (20-24 роки) до 219,2 (75-79 років) у жінок. Серед випадків ФП смертність через 1 місяць, перший рік і п'ятий рік становила 7,8% (95% CI: 7,6%, 7,9%), 19,9% (95% CI: 19,7%, 20,1%) і 42,7% (95% CI: 42,4%, 42,9%). Рівень смертності був вищим серед жінок, осіб із захворюваннями клапанів, підвищеним показником CHA_2DS_2-VASc (≥ 1 для чоловіків або ≥ 2 для жінок).

Отже, за результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу з державної ОМТ в Україні встановлено, що відповідно до даних міжнародних наукових публікацій^{11,12,13}, а також даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, поширеність ФП у світі коливається у межах 0,5%-4% від загальної кількості населення, що свідчить про те, що кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування з використанням препаратів групи АВК та інших пероральних антикоагулянтів, в т.ч. дабігатрану, потенційно може бути значно більшою та про незадоволену потребу в спеціальному лікуванні.

В досьє зазначено що пункти 10 – 11 Розділу III, а також деякі публікації, згадані в досьє, що знаходяться у платному доступі (надані в додатках), є конфіденційною інформацією.

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

В досьє зазначено, що заявлений ЛЗ дабігатран включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, але з метою послідовності представлення інформації в фармакоеконічному розділі досьє надано інформацію щодо порівняльної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ дабігатран відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМ України від 23.12.2020 №1300 (далі - Порядок).

Відповідно до інформації у досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з НФП, які мають один або більше з наступних факторів ризику: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака; вік ≥ 75 років; серцева недостатність класу ≥ 2 за NYHA; цукровий діабет або артеріальна гіпертензія.

¹⁰ Sheng-Chia Chung, Reecha Sofat, Dionisio Acosta-Mena et al. Atrial fibrillation epidemiology, disparity and healthcare contacts: a population-wide study of 5.6 million individuals. The Lancet Regional Health - Europe. Volume 7, August 2021, 100157. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100157>

¹¹<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>

¹²<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966695/>

¹³<https://www.oatext.com/pdf/VDT-6-189.pdf>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

Втручання (I, intervention) – дабігатран (АТХ код: B01AE07) в терапевтичних дозах (150 мг двічі на день та 110 мг двічі на день).

Компаратор (C, comparator) - варфарин (АТХ код: B01AA03) в дозах, що забезпечує МНВ в межах 2,0–3,0.

Кінцеві точки (O, outcomes) – інсульти та системна емболія.

В досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора ЛЗ варфарин за результатами аналізу Державного реєстру лікарських засобів, бази Support in Market Development (SMD), Національного переліку основних лікарських засобів, ЛЗ, що входять до програми «Доступні ліки», чинного Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь», затвердженого наказом МОЗ України від 15.06.2016 №597.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведено верифікаційний аналіз ринку за даними інформаційно-аналітичної системи дослідження госпітального та аптечного сегментів фармацевтичного ринку «Pharmexplorer» в Україні за 2018-2021 рр. в абсолютній кількості упаковок та грошовому вимірі та встановлено, що результати є послідовними із даними SMD. Обґрунтування вибору компаратора в досьє є послідовним, методологічно коректним та обґрунтованим.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ дабігатран, що надана в досьє

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого ЛЗ дабігатран порівняно з варфарином (за показанням профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів із НФП) представлена в досьє на основі даних дослідження RE-LY (публікація про результати цього дослідження *Connolly, 2009*¹⁴). Уточнення щодо результатів дослідження враховані в публікаціях *Connolly, 2010*¹⁵ та *Connolly, 2014*¹⁶, що представлені в досьє. Оцінка методологічної якості публікації *Connolly, 2009* була проведена за чинним листком оцінки SIGN, за результатами якого зазначена публікація має прийнятну методологічну якість.

Мета дослідження RE-LY - порівняння клінічної ефективності та безпеки застосування дабігатрану (у дозуванні 110 мг або 150 мг двічі на день) із варфарином для пацієнтів із НФП (при цьому первинною метою було продемонструвати, що хоча б одне із дозувань дабігатрану не поступається за ефективністю (non-inferior) за варфарин, що забезпечував МНВ в межах 2,0-3,0). За дизайном дослідження RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) рандомізоване, порівняльне, багатоцентрове із частковим засліпленням (засліплення доз дабігатрану, застосування варфарину було відкритим), фази III (дизайн PROBE). Два дозування дабігатрану порівнювалися із варфарином для профілактики інсульту серед пацієнтів із НФП та принаймні одним фактором ризику розвитку інсульту. Загальна кількість учасників у дослідженні 18 113.

Пацієнти:

пацієнти з ФП, що мали принаймні 1 із наступних факторів ризику (перенесений у попередньому інсульт або ТІА; фракція викиду лівого шлуночка нижче 40%; серцева недостатність II або вище функціонального класу NYHA (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів) протягом 6 місяців до скринінгу, вік не менше 75 років або вік від 64 до 74 років з цукровим діабетом, гіпертонією або ішемічною хворобою серця. Не було статистично

¹⁴ Connolly, S. J., et al. "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 12 CC-Stroke CC-Heart CC-Vascular, 2009, 1139-1151, doi:10.1056/NEJMoa0905561

¹⁵ Connolly, Stuart J et al. "Newly identified events in the RE-LY trial." *The New England journal of medicine* vol. 363,19 (2010): 1875-6. doi:10.1056/NEJMc1007378,

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMc1007378/suppl_file/nejmc1007378_appendix.pdf

¹⁶ Connolly, Stuart J et al. "Additional events in the RE-LY trial." *The New England journal of medicine* vol. 371,15 (2014): 1464-5. doi:10.1056/NEJMc1407908

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

значимої різниці між групами лікування за вхідними даними (середній вік пацієнтів складав 71 рік, 63% були чоловіки, ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHADS2 складав 2,1 бали; приблизно 50% пацієнтів попередньо отримували антагоністи вітаміну К).

Втручання: дабігатран у капсулах в дозі 110 мг двічі на день (n=6015) та 150 мг двічі на день (n= 6076).

Порівняння (компаратор): варфарин таблетки у дозуванні 1 мг, 3мг або 5мг (n=6022) в залежності від скоригованого МНВ в діапазоні 2,0-3,0, що вимірювалося як мінімум 1 раз на місяць.

Результати

Первинною кінцевою точкою була частота розвитку інсульту чи системної емболії.

Вторинними кінцевими точками були: інсульт (включаючи геморагічний), системна емболія, смерть.

Іншими кінцевими точками були: індивідуальне виникнення компонентів первинної та вторинних кінцевих точок, а також ТІА, госпіталізації та чиста клінічна користь, до складу якої входили інсульти, системні емболії, легеневі емболії, гострі інфаркти міокарда, смерті від усіх причин та значні кровотечі (*major bleeds*).

Первинна кінцева точка безпеки - значні кровотечі.

Супутнє лікування: дозволялось одночасне застосування аспірину (у дозі < 100 мг на добу) або інших антитромботичних ЛЗ.

Середня тривалість періоду спостереження становила 2,0 роки, і повне спостереження було досягнуто у 99,9% пацієнтів, 20 пацієнтів було втрачено для подальшого спостереження.

Результати:

Первинна кінцева точка (інсульт або системна емболія) мала місце у 183 пацієнтів, які отримували дабігатран у дозі 110 мг двічі на день (1,54% на рік), у 135 пацієнтів, які отримували дабігатран у дозі 150 мг двічі на день (1,12% на рік) та у 203 пацієнтів, які отримували варфарин (1,72% на рік). Дозування дабігатрану 150 мг двічі на день було кращим за варфарин (RR 0,65; 95% CI 0,52-0,81; $p < 0,001$), але дозування 110 мг немає різниці порівняно із варфарином (RR 0,89; 95% CI 0,73-1,09; $p = 0,27$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2014*).

Вторинні кінцеві точки

Частота інсультів в групі варфарину становила 1,58% на рік; в групі, яка отримувала дабігатран в дозі 110 мг – 1,44% на рік (RR 0,91; 95% CI 0,74-1,12; $p = 0,38$); в групі, яка отримувала дабігатран в дозі 150 мг – 1,01% на рік (RR 0,64; 95% CI 0,51-0,81, $p < 0,001$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2010*).

Рівень смертності від усіх причин становив 4,13% на рік в групі варфарину та 3,75% на рік в групі, що отримувала дабігатран по 110 мг двічі на день (RR 0,91; 95% CI 0,80-1,03; $p = 0,13$) та 3,64% на рік в групі, що отримувала дабігатран по 150 мг двічі на день (RR 0,88; 95% CI 0,77-1,00; $p = 0,051$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2010*).

Інші кінцеві точки

Частота геморагічних інсультів в групі варфарину становила 0,38% на рік; в групі, яка отримувала дабігатран в дозі 110 мг, – 0,12% на рік (RR 0,31; 95% CI 0,17-0,56; $p < 0,001$); в групі, яка отримувала дабігатран в дозі 150 мг, – 0,10% на рік (RR 0,26; 95% CI 0,14-0,49; $p < 0,001$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2010*).

Частота ішемічного або неуточненого інсульту у 159 учасників, які отримували дабігатран в дозі 110 мг (1,34% на рік), у 112 учасників, які отримували дабігатран в дозі 150 мг (0,93% на рік), та у 144 учасників контрольної групи (1,22% на рік). Застосування дабігатрану в дозі 110 мг двічі на день не показало статистично значущої різниці – RR 1,10 (95% CI 0,88-1,37; $p = 0,42$) на відміну від дози 150 мг двічі на день – RR 0,76 (95% CI 0,59-0,97; $p = 0,03$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2014*).

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

Частота інфаркту міокарда становила 0,64% на рік в групі варфарину і 0,82% на рік у групі, що отримувала дабігатран 110 мг двічі на день (RR 1,29; 95% CI 0,96-1,75; $p=0,09$) та 0,81% на рік у групі, що отримувала дабігатран 150 мг двічі на день (RR 1,27, 95% CI 0,94-1,71; $p=0,12$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2010*).

Частота великих кровотеч (major bleeding) становила 3,61% на рік у групі варфарину порівняно із 2,92% на рік у групі, що отримувала 110 мг дабігатран (RR 0,80; 95% CI 0,70-0,93; $p=0,003$) і 3,40% на рік у групі, що отримувала 150 мг дабігатрану (RR 0,94; 95% CI 0,82-1,08; $p=0,41$).

Частота кровотеч, що загрожують життю (life-threatening bleeding), була вищою в групі варфарину (1,87% на рік), ніж в групах, що отримували дабігатран в дозі 110 мг двічі на день (1,27% на рік; RR 0,67; 95% CI 0,55-0,83; $p<0,001$) або 150 мг двічі на день (1,52% на рік; RR 0,81; 95% CI 0,61-0,99; $p=0,04$).

Внутрішньочерепні кровотечі, зустрічалися частіше в групі варфарину (0,76% на рік), ніж в групах, які отримували дабігатран по 110 мг двічі на день (0,23% на рік; RR 0,30; 95% CI 0,19-0,45; $p<0,001$) або по 150 мг двічі на день (0,32% на рік; RR 0,41; 95% CI 0,28-0,60; $p<0,001$).

Великі та малі кровотечі в групі варфарину зустрічалися частіше (18,37% на рік), ніж в групах, що отримували дабігатран в дозі 110 мг двічі на день (14,74% на рік; RR 0,78; 95% CI 0,73-0,83; $p<0,001$) або по 150 мг двічі на день (16,56% на рік; RR 0,91; 95% CI 0,85-0,96; $p=0,002$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2010*).

Значні шлунково-кишкові кровотечі в групі варфарину зустрічалися із частотою 1,07% на рік; в групі, що отримувала дабігатран в дозі 110 мг двічі на день, – 1,15% на рік (RR 1,08; 95% CI 0,85-1,38; $p=0,52$); в групі, що отримувала дабігатран в дозі 150 мг двічі на день, – 1,56% на рік (RR 1,48; 95% CI 1,18-1,85; $p=0,001$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2010*).

Чиста клінічна вигода включала в себе значні судинні події, значні кровотечі та смерть. **Результати за цією композитною точкою:** група варфарину – 7,64%/рік; група, що отримувала дабігатран у дозі 110 мг двічі на день, – 7,91% на рік (RR 0,92; 95% CI 0,84-1,01; $p=0,09$); група, що отримувала дабігатран у дозі 150 мг двічі на день, – 7,11% на рік (RR 0,97; 95% CI 0,88-1,07; $p=0,56$) (результат з урахуванням уточнених даних в публікації *Connolly, 2010*).

Під час експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ проведена верифікація методологічної якості заявленої публікації за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів, за результатами якої підтверджено прийнятну методологічну якість публікації *Connolly, 2009* (що розкриває результати клінічного дослідження RE-LY).

Дані щодо безпеки, отримані за результатами клінічних досліджень свідчать про те, що прийом дабігатрану порівняно із прийомом варфарину характеризується більшою ймовірністю появи диспепсії (дані статистично значущі). Диспепсія зустрічалася із частотою 11,82% на рік; в групі, що отримувала дабігатран в дозі 110 мг двічі на день; 11,36% на рік в групі, що отримувала дабігатран в дозі 150 мг двічі на день; 5,80% на рік в групі варфарину ($p<0,001$).

Не спостерігалось даних, які б свідчили про більший ризик гепатотоксичності дабігатрану порівняно із варфарином. Серйозні побічні реакції (ПР) пов'язані з гепатобіліарними розладами зустрічалися із частотою 0,55% на рік; в групі, що отримувала дабігатран в дозі 110 мг двічі на день; 0,56% на рік в групі, що отримувала дабігатран в дозі 150 мг двічі на день; 0,55% на рік в групі варфарину ($p<0,001$). Підвищення рівня АЛТ чи АСТ (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза) >3 разі від верхньої межі норми зустрічалася із частотою 2,07% на рік; в групі, що отримувала дабігатран в дозі 110 мг двічі на

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

день; 1,93% на рік в групі, що отримувала дабігатран в дозі 150 мг двічі на день; 2,20% на рік в групі варфарину ($p < 0,001$).

Крім даних порівняльної безпеки, отриманих з дослідження RE-LY, в досьє представлений періодичний звіт з оцінки користь/ризик щодо застосування ЛЗ ПРАДАКСА за період 19.03.2019-18.03.2020 - Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER s00085972-01 (інформація є конфіденційною). За повідомленням заявника, враховуючи дані звіту, профіль безпеки ЛЗ дабігатран (ТН ПРАДАКСА) є наразі прийнятним (а саме, користь перевищує ризик). Постмаркетингові дані стосуються [REDACTED] випадків застосування ЛЗ дабігатран. Інформація про безпеку, отримана протягом звітного періоду, відповідає сукупному досвіду та не передбачає жодних змін у поточній характеристиці питання безпеки.

Уповноваженим органом з державної ОМТ був проведений аналіз, верифікація зазначеної у досьє інформації з третинних джерел доказових даних щодо рекомендацій застосування заявленого ЛЗ дабігатран для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з НФП, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).

Дабігатран в дозуванні 110 та 150 мг включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року у розділ “Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію” як представник класу.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України дабігатран включений до 13 випуску Державного формуляра ЛЗ (наказ МОЗ України від 22.04.2021 №792) та застосування дабігатрану передбачено Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь» (наказ МОЗ України від 15.06.2016 № 597). Відповідно до протоколу пацієнти з ФП повинні отримувати комплексну терапію, зокрема: антикоагулянтна терапія показана всім пацієнтам віком від 65 років з ФП (CHA2DS2-VASc ≥ 1) невизначено довго. Надавати перевагу слід новим пероральним антикоагулянтам, що не є АВК (далі – НОАК).

В реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги також є **Настанова 00983 «Показання та застосування антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь» (DUODECIM, 2017)**, що рекомендує призначати ряд антикоагулянтів, серед яких зазначено і дабігатран, для профілактики тромбоемболії у пацієнта. Призначення антикоагулянтної терапії ґрунтується на оцінці ризиків виникнення тромбоемболії (шкала CHA2DS2-VASc) та кровотечі (шкала HAS-BLED).

Вибір між прямими антикоагулянтами та варфарином здійснюється індивідуально, з урахуванням переваг і ризиків прийому різних ЛЗ та побажання пацієнта. Прямі антикоагулянти є препаратами вибору, так як вони безпечні, зручні та простіші у дотриманні режиму лікування:

- для короткочасного лікування, наприклад, у поєднанні з кардіоверсією або абляційною терапією (досягнення терапевтичного контролю та ефективний ступінь антикоагуляції за допомогою варфарину надто повільний);

- для пацієнтів з підвищеним ризиком внутрішньочерепних кровотеч (викликають менше внутрішньочерепних крововиливів, ніж варфарин);

- для більшості нових пацієнтів (можливість дотримання лікування повинно бути перевірене до його початку).

Найважливішою перевагою варфарину є те, що він може застосовуватися також у пацієнтів з механічними протезами клапанів, мітральним стенозом чи важкою нирковою недостатністю. При тривалому лікуванні добре налагоджена терапія варфарином може бути

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

продовжена; зміна його на прямий антикоагулянт показана, якщо: (1) варфарин викликає алергію або не підходить з інших причин; (2) моніторинг МНВ неможливий.

Дабігатран рекомендовано застосовувати для профілактики інсультів та системних емболій пацієнтам із НФП рядом сучасних **міжнародних настанов**:

1) Настанова з діагностики та менеджменту фібриляції передсердь Європейського товариства кардіологів у співпраці з Європейською Асоціацією кардіо-торакальних хірургів **“2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)”¹⁷** :

Рекомендації з профілактики тромбоемболічних подій при ФП.

Для оцінки ризику кровотеч рекомендується використовувати формальну структуровану шкалу (базується на оцінці ризиків), яка допомагає виявити немодифіковані та модифіковані фактори ризику у всіх пацієнтів з ФП; допомагає виявити пацієнтів із потенційно високим ризиком кровотеч, які потребують запланованого раннього та більш частого клінічного огляду та подальшого спостереження (рівень доказів I).

Для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, яким показана пероральна антикоагулянтна терапія, рекомендація прийому НОАК переважає над рекомендацією застосування АВК (за винятком пацієнтів з механічними клапанами серця або мітральним стенозом від помірного до важкого ступеня тяжкості) (рівень доказів Ia).

Пацієнтам, які отримують лікування АВК з низьким часом перебування у терапевтичному діапазоні МНВ (наприклад, час в терапевтичному вікні $< 70\%$):

- перехід на НОАКи, за умови забезпеченням належної прихильності та регулярності лікування (рівень доказів I) або;
- докладання зусиль щодо покращення часу у терапевтичному вікні (наприклад, навчання/консультування та більш частий контроль МНВ) (рівень доказів IIa).

Рекомендації зі зниження ризику інсульту при кардіоверсії.

Пацієнтам, які підлягають кардіоверсії, рекомендують НОАК, які мають таку ж ефективність та безпеку як і варфарин (рівень доказів I).

Рекомендації зі зниження ризику інсульту при катетерній абляції.

Після катетерної абляції при ФП рекомендується наступне: системна антикоагулянтна терапія варфарином або НОАКами тривалістю щонайменше 2 місяці після абляції (рівень доказів I), та тривале продовження системної антикоагулянтної терапії більше 2-х місяців після абляції, що базується на профілі ризику інсульту у пацієнта, а не на явному успіху або невдачі процедури абляції (рівень доказів I).

Рекомендації з вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, які перенесли внутрішньочерепну кровотечу.

У пацієнтів із ФП та високим ризиком ішемічного інсульту повторне або початкове призначення пероральних антикоагулянтів з перевагою НОАКам над варфарином у пацієнтів, що відповідають показанням для призначення НОАКів, слід розглядати проконсультувавшись із неврологом/спеціалістом з інсультів в наступних випадках:

- асоційовані із травмами внутрішньочерепні крововиливи;
- гострі спонтанні внутрішньочерепні крововиливи (що включають субдуральні, субарахноїдальні або внутрішньочерепні крововиливи) після ретельної оцінки ризиків та переваг (рівень доказів IIa).

Рекомендації з вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП після гострого ішемічного інсульту.

Пацієнтам з ФП, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, рекомендується довготривала вторинна профілактика інсульту пероральною антикоагулянтною терапією, якщо немає строгих протипоказань до її застосування, рекомендація прийому НОАКів

¹⁷ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/5/373/5899003#303292720>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

переважає над рекомендацією застосування АВК у пацієнтів, які відповідають показанням для призначення НОАКів (рівень доказів Ia).

2) Оновлення 2019 АНА/ACC/HRS сфокусоване на настанові 2014 АНА/ACC/HRS щодо ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь: звіт робочої групи Американського коледжу кардіології/Американської кардіологічної асоціації/Товариства серцевого ритму щодо клінічних рекомендацій “2019 АНА/ACC/HRS Focused Update of the 2014 АНА/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society”¹⁸

Профілактика тромбоемболізму:

Рекомендація №1. Пероральні антикоагулянти рекомендуються для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП при показнику CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у чоловіків або ≥ 3 у жінок (рекомендація IA – для варфарину; рекомендація IB – для дабігатрану).

Рекомендація №2. НОАКи (дабігатран, ривароксабан, апіксабан та едоксабан) рекомендуються замість варфарину пацієнтам з ФП, яким підходять НОАКи (за виключенням мітрального стенозу середнього та тяжкого ступеня або наявності механічного клапану серця) (рекомендація IA).

Рекомендація №3. Пацієнтам, які отримують лікування варфарином, необхідно визначати МНВ щотижня на початку лікування та щомісячно у випадку стабільних цільових значень МНВ (рекомендація IA).

Рекомендація №6. Вибір антикоагулянтної терапії повинен базуватися на ризиках тромбоемболії незалежно від того, чи ФП є пароксизмальною, персистуючою чи постійною (рекомендація IB).

Рекомендація №8. У пацієнтів з ФП підхід до антикоагулянтної терапії має бути індивідуалізованим на основі спільного прийняття рішень після обговорення абсолютних та відносних ризиків інсульту та кровотечі та з урахуванням вибору пацієнта (рекомендація IC).

Рекомендація №10. Рекомендовано проводити періодичну переоцінку потреби та вибору антикоагулянтної терапії на основі оцінки ризику інсульту та кровотечі (рекомендація IC).

Рекомендація №11. Для пацієнтів із ФП (за виключенням пацієнтів із мітральним стенозом середнього та тяжкого ступеня або пацієнтів із механічним клапаном серця), які не можуть підтримувати терапевтичний рівень МНВ за допомогою варфарину, рекомендується використовувати НОАКи (рекомендація IC-EO (expert opinion)).

Рекомендація №13. Пацієнтам з ФП з оцінкою ≥ 2 у чоловіків або ≥ 3 у жінок за CHA₂DS₂-VASc, які мають термінальну стадію хронічної хвороби нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв), або які перебувають на діалізі, з метою пероральної антикоагулянтної терапії пропонується призначити варфарин (МНВ 2,0 до 3,0) або апіксабан (рекомендація IIb B-NR (non randomized)).

Рекомендація №14. Пацієнтам з ФП (окрім мітрального стенозу середнього або тяжкого ступеня або за наявності механічного серцевого клапану) та хронічною хворобою нирок середнього та тяжкого ступеня (сироватковий креатинін ≥ 15 мг/дл – для апіксабану; кліренс креатиніну 15-30 мл/хв – для дабігатрану; кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв – для ривароксабану або кліренс креатиніну 15-50 мл/хв – для едоксабану) з підвищеними значеннями CHA₂DS₂-VASc, необхідно розглянути зниження дозування для прямих інгібіторів тромбіну або інгібіторів фактора Ха (наприклад, дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан) (рекомендація IIb B-R (randomized)).

Рекомендація №15. Для пацієнтів із ФП (за виключенням пацієнтів із мітральним стенозом середнього або тяжкого ступеня, пацієнтів із механічним клапаном серця) та оцінкою

¹⁸ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719302098?via%3Dihub>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

1 – у чоловіків та 2 – у жінок за шкалою CHA₂DS₂-VASc призначення пероральних антикоагулянтів може розглядатися для зменшення ризику ішемічного (тромбоеMBOLІчного) інсульту (рекомендація IIbC-LD (limited data)).

Рекомендація №16. Пацієнтам із ФП та термінальною стадією хронічної хвороби нирок або тим, хто перебуває на діалізі, прямий інгібітор тромбіну дабігатран або інгібітор фактора Ха ривароксабан або едоксабан не рекомендовані, оскільки відсутні докази з клінічних досліджень, які б свідчили про те, що користь перевищує ризик (рекомендація III No benefit C-EO (expert opinion)).

Рекомендація №17. Дабігатран не повинен призначатися пацієнтам з ФП та механічним клапаном серця (рекомендація III Harm B-R).

3) Настанова робочої групи з фібриляції передсердь Національної кардіологічної фундації Австралії та Кардіологічного товариства Австралії та Нової Зеландії: австралійські клінічні рекомендації з діагностики та лікування фібриляції передсердь, 2018 NHFA CSANZ Atrial Fibrillation Guideline Working Group et al. “National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation 2018”¹⁹

Профілактика інсульту – антикоагулянтна терапія.

Для профілактики інсульту та системної емболії рекомендується терапія пероральними антикоагулянтами пацієнтам з НФП, які мають оцінку ≥ 2 за шкалою CHA₂DS₂-VA, за винятком наявності протипоказань до антикоагулянтна терапії (High, Strong).

Розпочинаючи лікування пероральними антикоагулянтами пацієнтів із НФП, рекомендовано надавати перевагу НОАКам (апіксабан, дабігатран або ривароксабан), а не варфарину (Moderate; Strong).

Рекомендовано варфарин, не можна застосовувати НОАКи пацієнтам із клапанною ФП (механічні клапани серця або мітральний стеноз середнього або тяжкого ступеня) (Moderate; Strong).

При веденні пацієнтів, які отримують варфарин, в закладах первинної медичної допомоги рекомендується мати доступ до оцінки МНВ безпосередньо в закладі первинної медичної допомоги (Moderate; Strong).

4) Національна настанова «Фібриляція передсердь: діагностика та ведення», 2021²⁰ NICE NG196 «Atrial fibrillation: diagnosis and management», 2021.

Рекомендація 1.6.3 Запропонувати антикоагулянтну терапію пероральним антикоагулянтом прямої дії особам з ФП та оцінкою за шкалою CHA₂DS₂-VASc 2 або вище, враховуючи ризик кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан рекомендуються як варіанти терапії, якщо вони використовуються відповідно до критеріїв, зазначених у відповідних рекомендаціях з оцінки медичних технологій NICE.

Рекомендація 1.6.4 Розглянути можливість антикоагулянтної терапії пероральним антикоагулянтом прямої дії для чоловіків із ФП та оцінкою за шкалою CHA₂DS₂-VASc 1, враховуючи ризик кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан рекомендуються як варіанти терапії, якщо вони використовуються відповідно до критеріїв, зазначених у відповідних рекомендаціях з оцінки медичних технологій NICE.

Рекомендація 1.6.5 Якщо пероральні антикоагулянти прямої дії протипоказані, не переносяться або не підходять людям з ФП, запропонувати АВК.

Рекомендація 1.6.6 Для дорослих з ФП, які вже приймають АВК і знаходяться у стабільному стані, слід продовжувати їх прийом та обговорити можливість заміни лікування

¹⁹ [https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506\(18\)31778-5/fulltext](https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506(18)31778-5/fulltext)

²⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196/chapter/Recommendations>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

на наступному плановому призначенні, беручи до уваги час підтримання МНВ пацієнтом в терапевтичних межах.

Рекомендація 1.6.7 Не слід пропонувати профілактичне лікування інсульту антикоагулянтами людям віком до 65 років з ФП і без інших факторів ризику, крім їх статі (тобто дуже низький ризик інсульту, що дорівнює оцінці CHA2DS2-VASc 0 для чоловіків або 1 для жінок).

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

З урахуванням спеціальної цінової пропозиції від заявника значення інкрементального показника ефективності витрат ICER для дабігатрану порівняно з варфарином для запобігання інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з НФП з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія становить [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER знаходиться у межах від 1 ВВП до 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 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022²¹.

Показник ICER розраховувався виходячи із заявленої конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб дабігатран [REDACTED] грн за 1 упаковку, що містить 60 капсул по 100 мг дабігатрану та 1 упаковку, що містить 60 капсул по 150 мг дабігатрану.

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

Дані щодо ефективності витрат

Ефективність витрат дабігатрану була оцінена із застосуванням методу вартість-користь (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування дабігатрану.

В основу фармакоеконічного аналізу покладено дані порівняної ефективності та безпеки дабігатрану та варфарину, отримані за результатами рандомізованого дослідження III фази RE-LY (Connolly, 2009²²), в якому було встановлено, що дабігатран в дозі 110 мг двічі на день не поступається за ефективністю варфарину (RR 0,89; 95% CI 0,73-1,09; $p < 0,001$ for non-inferiority) у попередженні інсультів та системних емболій серед пацієнтів із НФП, а в дозуванні 150 мг двічі на день довів свою не меншу ефективність та перевагу над варфарином (RR 0,65; 95% CI 0,52-0,81; $p < 0,001$ for non-inferiority; $p < 0,001$ for superiority).

Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з 3-місячними циклами та часовим горизонтом 28,5 років. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%. В моделі заявник врахував, що пацієнти віком старше 80 років переходять з дози 150 мг двічі на добу на дозу 110 мг двічі на добу.

Модель передбачає наступні стани:

- неклапанна фібриляція передсердь - початковий стан;

²¹<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

²² Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19717844.

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

- ішемічний інсульт або геморагічний інсульт, які поділялися за ступенем тяжкості за модифікованою шкалою Ренкіна (*modified Rankin Scale, mRS*): легкий, помірний та тяжкий;
- інфаркт міокарда;
- системна емболія;
- клінічно значні кровотечі;
- стан смерті.

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

Таблиця 1. Результати фармакоеконічного аналізу дабігатрану за даними заявника

№	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: дабігатран Компаратор: варфарин Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнтів з НФП, які мають один або більше факторів ризику: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака; вік ≥ 75 років; серцева недостатність класу ≥ 2 за NYHA; цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника. Часовий горизонт моделювання 28,5 років: від середнього віку пацієнтів, що увійшли в дослідження RE-LY (71,5 роки), до часу досягнення когортою віку 100 років. Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%. Дані щодо ефективності та безпеки: рандомізоване дослідження III фази RE-LY з публікації Connolly et al. 2009 ²³ та публікацій, в які було внесено уточнюючі результати у 2010 ²⁴ та 2014 ²⁵ роках. Дані щодо корисності при обраних станах: Sullivan et al. 2011 ²⁶ , Pink et al. 2011 ²⁷ , Tengs, Tammy O, and Ting H Lin 2003. ²⁸

²³ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19717844.

²⁴ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1875-6. doi: 10.1056/NEJMc1007378. PMID: 21047252.

²⁵ Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2014 Oct 9;371(15):1464-5. doi: 10.1056/NEJMc1407908. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25251519.

²⁶ Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011 Nov-Dec;31(6):800-4. doi: 10.1177/0272989X11401031. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21422468.

²⁷ Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes D A. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses *BMJ* 2011; 343 :d6333 doi:10.1136/bmj.d6333

²⁸ Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(3):191-200. doi: 10.2165/00019053-200321030-00004. PMID: 12558469.

		<p>За результатами економічної оцінки у межах 28,5-річного часового горизонту було отримано результат 7,23 QALY для дабігатрану та 6,99 QALY варфарину, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,24 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p><i>Витрати на рік лікування одного пацієнта лікарським засобом дабігатран без урахування необхідності зниження дозування та із використанням конфіденційної цінової пропозиції заявника становлять ██████████ грн, а лікарським засобом варфарин за розміром реімбурсації добової дози лікарського засобу - 1 025,65 грн.</i></p> <p>Категорії витрат, що включені у модель В модель було включено лише прямі медичні витрати. Прямі немедичні витрати не було враховано, оскільки вони не відшкодовуються державним платником. Непрямі витрати не враховувалися, оскільки цільовою популяцією є особи пенсійного віку.</p> <p>Прямі медичні витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Витрати на застосування лікарських засобів дабігатран та варфарин; ● Витрати на моніторинг МНВ при застосуванні варфарину; ● Тариф на медичні послуги з надання первинної медичної допомоги (постанова КМУ від 15 лютого 2021 р. № 133); ● Витрати на лікування гострих клінічних станів (ішемічний та геморагічний інсульт, інфаркт міокарда, системна емболія, інтракраніальні кровотечі (окрім геморагічного інсульту), екстракраніальні кровотечі): <ul style="list-style-type: none"> - витрати на виїзд бригади швидкої медичної допомоги; - тарифи на медичні послуги із ПМГ “Медична допомога при гострому мозковому інсульті в стаціонарних умовах”, “Медична допомога при гострому інфаркті міокарда”, “Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій” (постанова КМУ від 15 лютого 2021 р. № 133). <p>Витрати на застосування дабігатрану розраховано заявником на підставі конфіденційної цінової пропозиції. Витрати на застосування варфарину розраховано заявником на підставі розміру реімбурсації добової дози лікарського засобу, що затверджена в наказі МОЗ України від 15.02.2021 № 251 "Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 10 лютого 2021 року", та становить 2,8143 грн/DDD.</p> <p>Результат моделювання Сумарні витрати на дабігатран на горизонт моделювання 28,5 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн Сумарні витрати на варфарин на горизонт моделювання 28,5 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн Різниця витрат: ██████████ грн</p>

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY</p> <p>Аналіз чутливості Заявником був проведений детерміністичний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 10%. Результат ICER був найбільш чутливим до початкового віку когорти та порогового віку для застосування дабігатрану в дозі 110 мг. При проведенні детерміністичного аналізу чутливості показник ICER знаходився в межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY.</p>
5	Припущення аналізу ефективності витрат заявника	<p>У моделі фармакоеконімічного аналізу заявником були використані припущення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • При розрахунку витрат на моніторинг МНВ при застосуванні варфарину було використано припущення щодо кількості вимірювань МНВ. Заявником зазначено, що впродовж першого циклу (3 місяці) знадобиться здійснити щонайменше 12 вимірювань МНВ. Якщо припустити, що в подальших циклах пацієнт буде стабільний щодо МНВ, то впродовж другого і подальших циклів йому знадобиться щонайменше по 3 вимірювання. Таким чином, нововиявлений пацієнт (за умови, що застосування варфарину дозволить тримати МНВ в межах 2,0-3,0) буде потребувати в середньому 21 разів моніторингу МНВ впродовж року. • В моделі враховано можливість настання повторного ішемічного інсульту. Заявник зробив припущення, що геморагічний інсульт має гірший прогноз, а повторний геморагічний інсульт буде летальним. • Вірогідність смерті від геморагічного інсульту не залежить від терапії, що передувала інсульту, а залежить безпосередньо від топіки ураження головного мозку і ступеня ураження. Відповідно і для групи варфарину, і для групи дабігатрану заявником було застосовано однаковий показник вірогідності смерті від геморагічного інсульту впродовж 90 днів. • Після інтракраніальної кровотечі (включаючи геморагічний інсульт), шлунково-кишкової кровотечі та інших клінічно значних кровотеч пацієнти припиняють або зупиняють лікування першої лінії на 6 тижнів. • Основними побічними реакціями, характерними для профілю безпеки дабігатрану, є кровотечі та диспепсія. Єдина побічна реакція, окрім кровотеч, що мала статистично значущий показник - диспепсія. План управління ризиками при диспепсії передбачає дві стратегії: (а) прийом дабігатрану впродовж 30 хвилин після їжі, або (б) додавання пантопразолу по 40 мг на день. В економічній моделі заявником було враховано першу стратегію. • При розрахунку загального рівня смертності на підставі даних ВООЗ щодо вірогідності смерті, що залежить від віку (Life table), для пацієнтів старше 85 років, заявником зроблено

		припущення, що вірогідність смерті у пацієнтів старше 85 років в 1,5 рази вище показників смертності для попередньої вікової когорти.
--	--	---

Отже, за даними заявника використання дабігатрану забезпечує додаткові 0,24 QALY порівняно із варфарином. При використанні дабігатрану додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять ██████████ грн, тобто витрати є ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

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

1. Моніторинг МНВ при застосуванні варфарину для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердя наразі не включено до пакету медичних послуг, що підлягають оплаті в рамках реалізації програми медичних гарантій “Первинна медична допомога”, а отже фінансується за кошти пацієнта. Заявником включено цю категорію витрат на компаратор в аналіз ефективності витрат на підставі даних щодо ціни однієї з приватних лабораторій. Якщо при проведенні аналізу ефективності витрат з “перспективи держави як платника” виключити витрати на моніторинг МНВ при застосуванні варфарину, значення показника ICER зростає, проте буде знаходитись у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення в Україні, тобто витрати будуть вважатися ефективними.

2. Заявником було використано таблиці смертності в Україні станом на 2019 рік за даними ВООЗ (Life table)²⁹ та, враховуючи відсутність даних для пацієнтів старше 85 років, зроблено припущення, що вірогідність смерті у таких осіб є в 1,5 рази вище за показники смертності для попередньої вікової когорти. За результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу з державної ОМТ в Україні встановлено, що результати фармакоекономічного аналізу відрізнятимуться залежно від методології використання таблиць смертності та джерела їх походження:

а) у разі виключення проведених заявником розрахунків та використання повних даних ВООЗ, тобто за умови, що ймовірність померти у віці старше 85 років становить 100%, показник ICER зростає, проте все ще буде знаходитись у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення в Україні, тобто витрати будуть вважатися ефективними;

б) у разі використання таблиць смертності та середньої очікуваної тривалості життя до кінця горизонту моделювання за даними Державної служби статистики України станом на 2020 рік³⁰ показник ICER зростає, проте все ще буде знаходитись у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення в Україні, тобто витрати будуть вважатися ефективними.

3. Показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними, отриманими для Великої Британії (Sullivan et al. 2011), що пов'язано із відсутністю відповідних даних для умов України. Показники корисності, що включені в модель, були визначені для клінічних станів з коригуванням на показник некорисності (disutility) для порівнюваних медичних інтервенцій. Під час проведення фахової експертизи було встановлено наявність даних щодо корисності, специфічної до варфарину та дабігатрану, отриманих за

²⁹ <https://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=61740>

³⁰ http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/m&w/arh_nsojt_nas.htm

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

результатами клінічного дослідження RE-LY (Monz B.U. et al 2013³¹), які могли бути використані як додаткові.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Однак його значення залишається в межах від 1 до 3 ВВП, що відповідає рівню ефективних витрат.

Аналіз впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету дабігатрану порівняно з варфарином на підставі прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом дабігатран, розраховано заявником на підставі даних Центру медичної статистики МОЗ України³² щодо поширеності фібриляції та тріпотіння передсердь (I48) у чоловіків від 60 років та жінок від 55 років за 2015-2017 роки, з яких частка пацієнтів із НФП складає 90,9%³³, частка пацієнтів із результатом ≥ 1 за шкалою CHA₂DS₂-VASc - 95,03%³⁴.

При визначенні цільової популяції для призначення НОАК з розрахованої кількості пацієнтів з НФП, які мають показання для профілактики інсульту та системної емболії антикоагулянтами з ≥ 1 за шкалою CHA₂DS₂-VASc, було виключено кількість пацієнтів, що отримують лікування варфарином (45,17%)³⁶. Заявником зазначено, що найбільш вразливою групою пацієнтів є пацієнти з НФП, які з різних причин не можуть утримувати МНВ в терапевтичному діапазоні при лікуванні варфарином.

При розрахунку цільової популяції, що потребує застосування НОАК, заявником було зроблено припущення про рівномірний розподіл ринку між лікарськими засобами дабігатран, апіксабан та ривароксабан по 33,33%. Таким чином, за даними заявника кількість пацієнтів із загальної популяції пацієнтів з НФП для застосування дабігатрану в перший рік впровадження його відшкодування складає 6441 особа. В подальші роки когорту пацієнтів будуть доповнювати нововиявлені пацієнти (розрахунок за захворюваністю і з урахуванням долі ринку) - 952 особи/рік та виключатися пацієнти на підставі даних щодо смертності та припинення лікування (з фармакоеконімічної моделі).

Заявником зазначено, що при діючому сценарії (відсутності фінансування НОАК з перспективи державного платника) небезпечно проводити профілактику інсультів та системних емболій пацієнтам із НФП, які не можуть утримувати МНВ в терапевтичному вікні. Зазначено, що надання даних щодо кількості пацієнтів в сценарії “Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію варфарин” не є коректним, тому заявник зазначив, що дані відсутні.

Також в досьє зазначено, що клінічні спеціалісти Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска вказували на те, що в Україні близько 20% від усіх пацієнтів з НФП, яким призначено варфарин, не отримують його у дозах, що дозволяють утримувати МНВ у необхідному терапевтичному діапазоні, що фактично не забезпечує очікуваного

³¹ Monz BU, Connolly SJ, Korhonen M, Noack H, Pooley J. Assessing the impact of dabigatran and warfarin on health-related quality of life: results from an RE-LY sub-study. Int J Cardiol. 2013 Oct 3;168(3):2540-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.059. Epub 2013 May 8. PMID: 23664436.

³²http://medstat.gov.ua/ukr/statdov_r.html

³³ Vo NM, Leung M, van Rosendaël PJ, Goedemans L, van Wijngaarden SE, Prihadi EA, van der Bijl P, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Characteristics and Prognosis of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Significant Valvular Heart Disease Referred for Electrical Cardioversion. Am J Cardiol. 2020 Aug 1;128:84-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.035. Epub 2020 May 13. PMID: 32650929.

³⁴ Dalgaard F, Pieper K, Verheugt F, Camm AJ, Fox KA, Kakkar AK, Pallisgaard JL, Rasmussen PV, Weert HV, Lindhardt TB, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Ruwald MH, Harskamp RE. GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation: a Danish nationwide validation study. BMJ Open. 2019 Nov 11;9(11):e033283. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033283. PMID: 31719095; PMCID: PMC6858250.

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

профілактичного ефекту. Інші ж пацієнти, з причин обмеженого фізичного доступу до лабораторного моніторингу МНВ та низької прихильності до лікування варфарином або взагалі не застосовують варфарин або застосовують його в мінімальних дозах, боячись кровотеч. В той же час застосування варфарину в мінімальних дозах є вкрай небезпечним, оскільки призводить до МНВ $< 2,0$, а відповідно, посилює ймовірність виникнення ішемічного інсульту.

В новому сценарії заявник надав порівняльний розрахунок витрат на варфарин та дабігатран для когорти пацієнтів з НФП, які не зможуть утримувати МНВ в терапевтичному діапазоні при лікуванні варфарином, з використанням припущення щодо рівномірного використання зазначених ЛЗ впродовж року (1/4 пацієнтів кожен квартал лікуватиметься увесь рік, 1/4 протягом трьох кварталів, 1/4 протягом двох кварталів і 1/4 лише один квартал).

За даними заявника, очікується, що застосування дабігатрану для профілактики інсультів та системних емболій у дорослих пацієнтів із НФП буде мати помірний вплив на бюджет та призведе до (1) зменшення навантаження на лікарів та персонал лабораторій; (2) збільшить прихильність до лікування тих пацієнтів, які або не мають фізичного доступу до регулярного моніторингу МНВ, або не зможуть утримувати МНВ в межах норми (з різних причин); (3) зменшить кількість інсультів та системних емболій (відповідно зменшить кількість летальних випадків або інвалідизацію) на фоні НФП.

Результати аналізу впливу на показники бюджету дабігатрану порівняно з варфарином, що розраховані заявником, надано в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Оціночна кількість пацієнтів із НФП, які мають показання для профілактики інсульту та системної емболії антикоагулянтами з ≥ 1 за шкалою CHA2DS2-VASc	35 244	41 273	47 302	53 331	59 360
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію варфарин	відсутні дані	відсутні дані	відсутні дані	відсутні дані	відсутні дані
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, яким	6 441	7 393	8 346	9 298	10 250

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

планується використання заявленого лікарського засобу дабігатран					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію варфарин (живих на початок року)	6 441	6 940	6 999	7 044	7 030
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб дабігатран (живих на початок року)	6 441	6 791	6 593	6 428	6 250
Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати на лікування варфарином, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
● витрати на варфарин	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
● інші прямі медичні витрати (включаючи моніторинг)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати на лікування дабігатраном, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
● витрати на дабігатран	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

• інші прямі медичні витрати	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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 застосуванні дабігатрану вплив на бюджет у перший, четвертий та п'ятий роки буде середнім, оскільки витрати будуть в діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн, а у другому та третьому році буде великим (становитиме більше 100 млн грн).

Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні дабігатрану ("новий сценарій") – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу дабігатран потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ 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. За результатами експертизи лікарського засобу дабігатран встановлено непослідовність епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності НФП в Україні з міжнародними даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (IHME), що ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі ЛЗ для системи охорони здоров'я, опис яких наданий у пункті 3.1 Висновку.

2. В аналізі впливу на показники бюджету заявник не розглядав сценарій переходу з варфарину на дабігатран для тих 20% пацієнтів, що за даними клінічних спеціалістів Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска наразі застосовують варфарин, але не утримують МНВ у необхідному терапевтичному діапазоні. Якщо врахувати вищезазначену когорту пацієнтів (за розрахунками на підставі даних заявника 3184 особи), вплив на бюджет буде вищим.

Уповноважений орган з державної ОМТ звертає увагу на методологічно непослідовно представлені дані в діючому сценарії аналізу впливу на бюджет: заявник зазначив, що враховуючи, що профілактику інсультів та системних емболій пацієнтам із НФП, які не можуть утримувати МНВ в терапевтичному вікні, проводити небезпечно, тому кількість пацієнтів, що отримують лікування варфарином, зазначати не є коректним, і тому заявник зазначив, що дані відсутні. Водночас при розрахунку витрат на діючий сценарій лікування варфарином було використано кількість пацієнтів, що потребують застосування дабігатрану, та вхідні дані щодо витрат з моделювання Маркова, які стосуються пацієнтів, що утримують МНВ в межах терапевтичного вікна.

Також заявником було представлено в діючому сценарії без втручання - кількість пацієнтів, яким планується використання заявленого лікарського засобу дабігатран. Зазначаємо, що діючий сценарій враховує медичні технології, які в даний час використовуються в певній групі населення з перспективи платника, співпадає з поточною практикою, як зазначено в аналізі рішення проблеми.

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

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)

Уповноваженим органом з державної ОМТ оцінено, що дані щодо клінічних переваг за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ дабігатран в досьє надано коректно. Вибір компаратора варфарину є методологічно обгрунтований.

ЛЗ дабігатран включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ дорослих 2021 року у розділ “Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію” як представник класу. З метою послідовності представлення інформації в фармакоекономічному розділі досьє була також надана інформація щодо порівняльної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ дабігатран відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого ЛЗ дабігатран порівняно з варфарином (за показанням профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів із НФП) представлена в досьє на основі дослідження RE-LY (публікації про результати цього дослідження *Connolly, 2009* прийнятної методологічної якості, *Connolly, 2010* та *Connolly, 2014*).

Дабігатран у дозуванні 150 мг двічі на день *був кращим за варфарин* щодо частоти виникнення інсульту або системної емболії (RR 0,65; 95% CI 0,52-0,81; $p < 0,001$); частоти геморагічних інсультів (RR 0,26; 95% CI 0,14-0,49; $p < 0,001$); частоти ішемічного або неуточненого інсульту (RR 0,76; 95% CI 0,59-0,97; $p = 0,03$); *та не мав статистичної різниці порівняно з варфарином* щодо частоти інфаркту міокарда (RR 1,27; 95% CI 0,94-1,71; $p = 0,12$); частоти великих кровотеч (major bleeding) (RR 0,94; 95% CI 0,82-1,08; $p = 0,41$); рівня смертності від усіх причин (RR 0,88; 95% CI 0,77-1,00; $p = 0,051$); *поступався варфарину* щодо ризику виникнення значних шлунково-кишкових кровотеч (RR 1,48; 95% CI 1,18-1,85; $p = 0,001$).

Дабігатран у дозуванні 110 мг двічі на день *був кращим за варфарин* щодо частоти геморагічних інсультів (RR 0,31; 95% CI 0,17-0,56; $p < 0,001$); частоти великих кровотеч (major bleeding) (RR 0,80; 95% CI 0,70-0,93; $p = 0,003$); частоти кровотеч, що загрожують життю (life-threatening bleeding) (RR 0,67; 95% CI 0,55-0,83; $p < 0,001$); частоти внутрішньочерепних кровотеч (RR 0,30; 95% CI 0,19-0,45; $p < 0,001$); частоти великих та малих кровотеч (RR 0,78; 95% CI 0,73-0,83; $p < 0,001$) *та не мав статистичної різниці порівняно із варфарином* щодо частоти інсульту або системної емболії (RR 0,89; 95% CI 0,73-1,09; $p = 0,27$); частоти ішемічного або неуточненого інсульту (RR 1,10; 95% CI 0,88-1,37; $p = 0,42$); частоти інфаркту міокарда (RR 1,29; 95% CI 0,96-1,75; $p = 0,09$); рівня смертності від усіх причин (RR 0,91; 95% CI 0,80-1,03; $p = 0,13$).

Також дані щодо безпеки отримані за результатами клінічних досліджень свідчать про те, що прийом дабігатрану порівняно із прийомом варфарину характеризується більшою ймовірністю появи диспепсії ($p < 0,001$). Не спостерігалось даних, які б свідчили про більший ризик гепатотоксичності дабігатрану порівняно із варфарином. За даними періодичного звіту з оцінки користь/ризик щодо застосування ЛЗ ПРАДАКСА за період 19.03.2019-18.03.2020 - Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER s00085972-01, профіль безпеки ЛЗ дабігатран (ТН ПРАДАКСА) є наразі прийнятним (а саме, користь перевищує ризик).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на показники бюджету свідчить про те, що застосування дабігатрану має додану користь, проте є більш витратним, порівняно із застосуванням варфарину, інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) 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

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER).

За підсумками аналізу впливу на показники бюджету заявником було зазначено, що очікуваний вплив на бюджет при впровадженні відшкодування дабігатрану, буде помірним. На підставі розрахунків наданим заявником та враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом було встановлено, що вплив на бюджет дабігатрану буде знаходитись в діапазоні від середнього до великого відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 проведено державну оцінку медичних технологій для ЛЗ дабігатран для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія щодо можливості включення заявленого ЛЗ до Національного переліку основних лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом розділ X. Лікарські засоби, що впливають на кров; пункт 2. Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію.

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

За результатами аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування дабігатрану в дозі 150 мг двічі на день асоціювалося з меншою кількістю інсультів та системних емболій, геморагічних інсультів та кровотеч, що загрожують життю (life-threatening bleeding), а дабігатран у дозуванні 110 мг на день асоціювалося з меншою кількістю геморагічних інсультів, великих кровотеч (major bleeding), кровотеч, що загрожують життю (life-threatening bleeding) порівняно із варфарином, але при цьому не виявлено різниці між дабігатраном та варфарином щодо смертності від усіх причин та кількості інфаркту міокарда.

За результатами аналізу ефективності витрат проведеного заявником дабігатран забезпечує додаткові 0,24 QALY порівняно з варфарином. При використанні дабігатрану додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять ██████████ грн, тобто витрати є ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що при застосуванні дабігатрану вплив на бюджет у перший, четвертий та п'ятий роки

Дабігатрану етексилат для запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік ≥ 75 років, серцева недостатність (клас $\geq II$ за NYHA), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. 08.04.2022

буде середнім, оскільки витрати будуть в діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн, а у другому та третьому році буде великим (становитиме більше 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування із застосування варфарину, включаючи моніторинг МНВ, становитимуть [REDACTED] грн, а при застосуванні дабігатрану (“новий сценарій”) – [REDACTED] грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу дабігатран потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі [REDACTED] грн.

За результатами проведеної ОМТ лікарського засобу дабігатрану встановлено непослідовність епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності НФП в Україні з міжнародними даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, що ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі ЛЗ для системи охорони здоров'я.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу дабігатран як представника класу НОАК до Національного переліку основних лікарських засобів України (розділ X. Лікарські засоби, що впливають на кров; пункт 2. Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію) за показанням: запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з НФП з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або ТІА; вік ≥ 75 років; серцева недостатність класу II та більше за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів); цукровий діабет; артеріальна гіпертензія; із забезпеченням доступу через відшкодування в рамках програми реімбурсації «Доступні ліки». Проте, зважаючи на додаткові витрати та вплив на бюджет заявленого лікарського засобу дабігатран, порівняно із діючою стандартною клінічною практикою, рекомендовано визначення кількості пацієнтів, що потенційно потребуватимуть застосування дабігатрану, з урахуванням пацієнтів, у яких погано контролюється чи не піддається стабілізації МНВ на фоні застосування варфарину та пацієнтів, яким регулярний моніторинг МНВ буде неможливо проводити.

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.