

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
подвійної комбінації умеклідиніуму броміду та
вілантеролу

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, рівня доданої клінічної користі, ефективності витрат та 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: 02.09.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 02.09.2026 за даними Державного реєстру лікарських засобів:¹

АНОРО ЕЛЛПТА[®], порошок для інгаляцій, дозований, по 55 мкг/22 мкг/дозу; по 30 доз у порошковому інгаляторі; по 1 інгалятору в лотку з фольги в картонній коробці;

РП UA/14742/01/01 термін дії необмежений з 19.11.2025

Виробник: Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ, Велика Британія Glaxo Operations UK Ltd, Priors Street, Ware, SG12 0DJ, United;

Заявник: ТОВ "ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна";

2) торговельна назва лікарського засобу: АНОРО ЕЛЛПТА[®];

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: вілантерол та умеклідиніуму бромід/vilanterol and umecclidinium bromide;

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

діюча речовина: умеклідиніум, вілантерол; 1 доза, що доставляється, містить 55 мкг умеклідиніуму (у формі броміду) і 22 мкг вілантеролу (у формі трифенатату); це відповідає попередньо розподіленій дозі 74,2 мкг умеклідиніуму броміду і 25 мкг вілантеролу (у формі трифенатату);

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат.

5) форма випуску:

порошок для інгаляцій, умеклідиніум, вілантерол; 1 доза, що доставляється, містить 55 мкг умеклідиніуму (у формі броміду) і 22 мкг вілантеролу (у формі трифенатату); це відповідає попередньо розподіленій дозі 74,2 мкг умеклідиніуму броміду і 25 мкг вілантеролу (у формі трифенатату).

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікарський засіб АНОРО ЕЛЛПТА призначений тільки для інгаляцій. Інгалятор Елліпта містить попередньо розподілені дози і готовий до використання. У таблиці 1 наведена схема застосування препарату АНОРО ЕЛЛПТА.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування препарату АНОРО ЕЛЛПТА

Схема застосування	АНОРО ЕЛЛПТА
Спосіб введення	Інгаляційно
Доза	Одна інгаляція АНОРО ЕЛЛПТА 55/22 мкг
Частота застосування	Один раз на добу
Середня тривалість курсу лікування	Не передбачено
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	Не передбачено
Передбачувана кількість повторних курсів лікування	Не передбачено

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

АНОРО ЕЛЛПТА® – порошок для інгаляцій, дозований, по 55 мкг/22 мкг/дозу; по 30 доз у порошковому інгаляторі; по 1 інгалятору в лотку з фольги в картонній коробці;

РП UA/14742/01/01 термін дії необмежений з 19.11.2025.

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

Умеклідиніуму бромід/вілантерол є комбінацією інгаляційного антагоніста мускаринового рецептора тривалої дії та бета2-адренергічного агоніста тривалої дії. Після пероральної інгаляції обидві сполуки діють місцево на дихальні шляхи, внаслідок чого відбувається розширення бронхів у результаті різних механізмів дії.

Умеклідиніуму бромід є антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії (антихолінергічний засіб). Він є похідним хінуклідину з активністю щодо численних підтипів мускаринових рецепторів. Умеклідиніуму бромід чинить бронхорозширювальну дію шляхом конкурентного пригнічення зв'язування ацетилхоліну з мускариновими рецепторами гладких м'язів дихальних шляхів. Виявлена повільна оборотність на підтипі M3 мускаринових рецепторів людини *in vitro* і тривала дія *in vivo* при безпосередньому введенні в легені в доклінічних моделях.

Вілантерол є селективним агоністом бета2-адренергічних рецепторів тривалої дії (бета2-адренергічний агоніст). Фармакологічний вплив бета2-адренергічних агоністів, включаючи вілантерол, принаймні частково пояснюється стимуляцією внутрішньоклітинної аденілатциклази, ферменту, який каталізує перетворення аденозинтрифосфату (АТФ) на циклічний-3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ). Підвищені рівні цАМФ викликають розслаблення гладких м'язів бронхів і

пригнічують вивільнення медіаторів гіперчутливості негайного типу з клітин, особливо з опасистих клітин.

Фармакотерапевтична група: Лікарські засоби, що застосовуються при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Адренергічні препарати в комбінації з антихолінергічними препаратами, включаючи потрійні комбінації з кортикостероїдами. Вілантерол та умеклідиніуму бромід. Код АТХ R03A L03.

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

Для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (далі – ХОЗЛ) групи В за класифікацією Глобальної ініціативи щодо хронічного обструктивного захворювання легень (англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD).²

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

Для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з ХОЗЛ.

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

Відповідно до Наказу МОЗ України № 1832 від 07.10.2022 р. "Пріоритетні напрями розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки", необхідне "Першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: хронічних обструктивних захворювань легень".³

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – ОМТ) зазначає, що затверджено оновлений наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30 грудня 2025 року № 1976 "Пріоритетні напрями розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки"⁴ відповідно до якого першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема ХОЗЛ, залишається одним із пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану):

Хронічне обструктивне захворювання легень залишається значною проблемою для системи охорони здоров'я та призводить до значних економічних втрат. Ця хвороба є однією з основних причин хронічної захворюваності і

² <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>

³ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

⁴ https://moz.gov.ua/storage/uploads/f33193b4-9a71-4a82-bfbb-92032a717f91/dn_1967_30122025_dod.pdf

смертності в усьому світі. Через ХОЗЛ або його ускладнення багато людей хворіє роками й помирає передчасно. Хвороба швидше ніж прогнозували стала однією з трьох основних причин смертності, причому 90 % цих смертей – у країнах із низьким та середнім рівнями життя.

За результатами дослідження BOLD – “Тягар обструктивного захворювання легень” (англ. The Burden of Obstructive Lung Disease) та інших масштабних епідеміологічних досліджень було визначено, що світова поширеність ХОЗЛ становить 10,3% і збільшується з віком, а розвиток супутніх захворювань у пацієнтів спостерігається у більш ранньому віці. На захворюваність ХОЗЛ можуть впливати супутні хронічні стани (наприклад, серцево-судинні захворювання, порушення з боку кістково-м'язової системи, цукровий діабет), фактором ризику яких є куріння та вік.⁵

Цільовою популяцією за даними досьє є дорослі пацієнти з ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD.

Для розрахунку потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником застосовано поетапний підхід на основі показників поширеності та захворюваності на ХОЗЛ з послідовним застосуванням епідеміологічних показників для визначення цільової популяції. У перший рік прогнозування потребу визначали за показником поширеності ХОЗЛ, оскільки всі пацієнти, які перебувають під диспансерним наглядом із ХОЗЛ групи В, потенційно можуть потребувати застосування подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу як підтримувальної бронхолітичної терапії. У наступні роки розрахунок здійснювали за показником захворюваності, виходячи з припущення, що пацієнти, враховані у перший рік за показником поширеності, продовжуватимуть лікування, тоді як новими кандидатами на застосування заявленого лікарського засобу будуть пацієнти з вперше встановленим діагнозом ХОЗЛ.

Показники поширеності та захворюваності на ХОЗЛ визначено за даними Форми № 12 «Звіт про кількість захворювань у хворих, які проживають в районі обслуговування лікувального закладу»⁶ Центру громадського здоров'я МОЗ України за період 2011–2017 рр., коли форма була чинною, з 2018 року дані про захворюваність відсутні. Через нестачу офіційних даних щодо кількості пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, заявник прирівняв кількість осіб, що перебувають під диспансерним наглядом із діагнозом «Інші хронічні обструктивні хвороби легень (J44)» до кількості осіб, хворих на ХОЗЛ. За даними 2017 року серед дорослого населення було зареєстровано 346 760 випадків ХОЗЛ, з яких 22 755 – вперше встановлені, а під диспансерним наглядом перебувало 282 000 пацієнтів із діагнозом «Інші хронічні обструктивні хвороби легень (J44)». Для проведення розрахунків заявником прийнято припущення, що код J44 відповідає ХОЗЛ.

⁵ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10749748/>

⁶ <http://medstat.gov.ua/ukr/reports.html>

Чисельність дорослого населення з 2011 по 2017 роки визначено за Демографічним щорічником «Населення України» Державної служби статистики України, на основі чого заявником було розраховано відносний показник поширеності ХОЗЛ у 2011–2017 рр. на рівні 0,75-0,96% зі середнім значенням 0,86%, а середній щорічний показник захворюваності серед дорослого населення склав 0,07%.

За результатами проведених розрахунків прогнозована кількість дорослих пацієнтів із ХОЗЛ у 2026 році становить 284 880 осіб. Заявником було розраховано частку пацієнтів, які належать до групи В, за даними трьох міжнародних досліджень^{7,8,9}, та встановлено, що 53,4% усіх пацієнтів із ХОЗЛ відносяться до групи В. Таким чином, потенційна кількість пацієнтів із ХОЗЛ групи В у перший рік прогнозування становить 152 200 осіб.

Для визначення кількості нових пацієнтів у наступні роки прогнозування заявником використано середній показник захворюваності на ХОЗЛ (0,07%), що відповідає 24 458–23 875 новим випадкам захворювання щороку. Частку пацієнтів групи В серед осіб із вперше встановленим діагнозом ХОЗЛ, яка становить 24,1%, визначено за результатами українського обсерваційного дослідження Н. В. Черепій «Поширеність недіагностованого хронічного обструктивного захворювання легень серед осіб, що вважають себе здоровими», 2017.¹⁰ Відповідно, прогнозована кількість пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ХОЗЛ групи В, які потенційно можуть потребувати застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу, становить 5 882 особи у 2026 році, 5 847 осіб у 2027 році, 5 812 осіб у 2028 році, 5 777 осіб у 2029 році та 5 742 особи у 2030 році.

Таким чином, відповідно до розрахунків заявника, кількість пацієнтів з ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, які потенційно потребуватимуть застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу, становитиме 152 200 пацієнтів у 2026 році, 158 047 – у 2027 році, 163 859 – у 2028 році, 169 636 – у 2029 році та 175 378 – у 2030 році.

Додатково заявником проведено аналіз чутливості із використанням альтернативного прогнозу чисельності населення України, наведеного в публікації Libanova, 2023,¹¹ де враховано демографічні зміни в умовах воєнного стану. За цим сценарієм кількість пацієнтів із ХОЗЛ групи В у перший рік прогнозування становила 120 606 осіб та 125 238, 129 841, 134 415, 138 945 осіб протягом наступних чотирьох років відповідно. Зазначені показники є нижчими порівняно з відповідними показниками основного сценарію розрахунку потреби.

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби в заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37908629/>

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37040482/>

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39693071/>

¹⁰ <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/17/pdf17-1/44.pdf>

¹¹ Ukraine's Demography in the Second Year of the Full-Fledged War | Wilson Center

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

З метою аналізу показників поширеності та захворюваності ХОЗЛ в Україні, уповноважений орган звернувся до спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я. Фахівцями Національного наукового центру фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського було зазначено, що станом на 2020 рік розповсюдженість ХОЗЛ в Україні становила близько 1%, проте на думку провідних пульмонологів України рівень поширеності ХОЗЛ в Україні може досягати 7%.

Щодо розрахованої заявником частки пацієнтів, які належать до групи В, яка становить 53,4%, уповноважений орган зазначає наступне: зазначений показник розраховано заявником на основі даних трьох міжнародних досліджень, проведених у популяціях пацієнтів інших країн, оскільки національні дані щодо розподілу українських пацієнтів із ХОЗЛ за групами GOLD (А,В,Е) відсутні. Такий підхід має обмеження, оскільки розподіл пацієнтів за групами GOLD залежить від низки факторів (доступності спірометричної діагностики, своєчасності встановлення діагнозу, наявності супутніх захворювань, особливостей організації медичної допомоги), які можуть суттєво відрізнятися між досліджуваними популяціями та популяцією пацієнтів в Україні, що створює ризик як завищення, так і заниження зазначеної частки. Водночас уповноваженим органом було проведено альтернативний пошук інших релевантних даних щодо розподілу пацієнтів за групами GOLD в Україні, проте більш актуальних даних, які могли б бути використані для уточнення або коригування зазначеного показника, не виявлено. У зв'язку з цим, уповноважений орган приймає представлену заявником частку пацієнтів групи В (53,4%) серед пацієнтів з ХОЗЛ.

Уповноважений орган зазначає, що застосування альтернативного прогнозу чисельності населення України (публікація Libanova, 2023), який враховує демографічні зміни в умовах воєнного стану, є методологічно виправданим кроком, спрямованим на підвищення надійності розрахунку потреби в умовах суттєвої невизначеності щодо чисельності населення України. Разом з тим уповноважений орган звертає увагу, що результати проведеного аналізу чутливості демонструють нижчу прогнозовану кількість пацієнтів групи В (120 606 пацієнтів у першому році прогнозування, 125 238, 129 841, 134 415, 138 945 осіб протягом наступних чотирьох років відповідно) порівняно з основним сценарієм, що обумовлено насамперед скороченням загальної чисельності дорослого населення України, а не зміною клініко-епідеміологічних показників захворюваності чи поширеності ХОЗЛ. Уповноважений орган зауважує, що зазначений альтернативний прогноз ґрунтується на оцінках, які самі по собі мають значний ступінь невизначеності через відсутність актуальних офіційних статистичних даних на дату написання висновку (перепису населення, достовірних міграційних показників).

Додатково уповноважений орган звертався до Національної служби здоров'я України (НСЗУ) щодо надання даних про кількість пацієнтів, вперше зареєстрованих в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) з відповідним

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

діагнозом протягом року до відповідної звітної дати. За отриманими даними, станом на 01.01.2021 кількість таких пацієнтів становила 40 323 особи, на 01.01.2022 – 65 686, на 01.01.2023 – 76 207, на 01.01.2024 – 98 301, на 01.01.2025 – 105 826 та на 01.01.2026 – 95 778 осіб.

Отже, уповноважений орган погоджується із запропонованими підходом та алгоритмом розрахунку потреби, водночас зазначаючи, що отриманий результат має орієнтовний характер. З огляду на представлені дані з ЕСОЗ, використання даних щодо розподілу пацієнтів за групами GOLD з міжнародних джерел, невизначеність прогнозів чисельності населення України, фактична потреба у подвійній комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу може відрізнятись від розрахованої заявником.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу, а також рівня доданої клінічної користі. Опис (представлення) зазначених результатів:

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD.

Втручання (I, intervention) – подвійна фіксована комбінація умеклідиніуму броміду/вілантеролу (ТН АНОРО ЕЛЛПТА) в дозі 55/22 мкг відповідно, порошок для інгаляцій, 1 раз на добу в один і той самий час щодня.

Компаратор (C, comparator) – тіотропію бромід, порошок для інгаляцій, тверді капсули; 1 капсула з порошком містить 18 мкг тіотропію. Спосіб застосування: 1 раз на добу в один і той самий час.

Кінцеві точки (O, outcomes) – зміна мінімального об'єму форсованого видиху від вихідного рівня (далі – ОФВ₁), кількість госпіталізацій, швидкість зниження легеневої функції, частота загострень, смертність, зменшення потреби у рятівній терапії (англ. rescue therapy), безпека.

Заявником було зазначено основні критерії вибору в якості компаратора тіотропію броміду.

Тіотропію бромід включено до підрозділу 1 розділу XXV “Антиастматичні засоби і лікарські засоби для лікування хронічної обструктивної хвороби” Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 року № 333 (далі – Національний перелік).¹² Також, даний лікарський засіб включено до Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на 5 березня 2026 року, затвердженого наказом МОЗ України від 16.03.2026 № 324.¹³

¹²Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹³<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-16-03-2026-324-pro-zatverdzhennya-perelikiv-likarskih-zasobiv-i-medichnih-virobiv-yakipidlyagayut-reimbursaciyi-za-programoyu-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannya-naselennya-standom-na-05-bereznya-2026-roku>

Умеклідініуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратора тіотропію броміду та встановлено наступне.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень», затверджений наказом МОЗ України від 20.09.2024 №1610 (далі – Протокол), для пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD рекомендовано розпочинати фармакологічну терапію з подвійної бронходилатації, а саме комбінації β 2-агоніста тривалої дії (далі – БАТД) та антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії (далі – МАТД).

Станом на дату підготовки даного висновку подвійна комбінація БАТД+МАТД в одному доставковому пристрої для лікування пацієнтів з ХОЗЛ не забезпечуються за кошти державного бюджету, як і БАТД в окремому доставковому пристрої, оскільки відсутні в регуляторних переліках, а саме в Національному переліку та Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженому постановою КМУ від 7 березня 2022 року № 216 (далі – Постанова КМУ № 216)¹⁴. Водночас уповноважений орган підтверджує наявність МАТД в окремому доставковому пристрої, а саме лікарського засобу тіотропію броміду у розділі XXV “Антиастматичні засоби і лікарські засоби для лікування хронічної обструктивної хвороби” Національного переліку, а також наявність зазначеного лікарського засобу у Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на 5 березня 2026 року.

Таким чином, з огляду на те, що подвійна комбінація БАТД + МАТД, а також БАТД в окремому доставковому пристрої, не забезпечується за кошти державного бюджету, вибір компаратора, а саме лікарського засобу тіотропію броміду, здійснено відповідно до рекомендацій Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:26, затвердженої наказом МОЗ України від 23.07.2026 № 1011 (далі – Настанова), що є коректним та відповідає реальній клінічній практиці України з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

У досьє дані щодо порівняльної клінічної ефективності подвійної комбінації умеклідініуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом представлені за результатами трьох багатоцентрових, рандомізованих, подвійно засліплених, подвійно-замаскованих (англ. double-dummy), паралельних, досліджень III фази, тривалістю 24 тижні – **DB2113360**, **DB2113374** та **ZEP117115**, а також їх об'єднаного пост-хок аналізу. Відповідні результати представлені у таких публікаціях:

¹⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

- дослідження **DB2113360 та DB2113374** – Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, et al., Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):472-486. doi:10.1016/S2213-2600(14)70065-7 (далі – **Decramer et al., 2014**);¹⁵

- дослідження **ZEP117115** – Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, et al., Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med.* 2014;108(12):1752–1760. doi:10.1016/j.rmed.2014.10.002 (далі – **Maleki-Yazdi et al., 2014**);¹⁶

- об'єднаний пост-хок аналіз вищезазначених рандомізованих контрольованих досліджень (далі – РКД) – Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, Tombs L, et al., Assessing Short-term Deterioration in Maintenance-naïve Patients with COPD Receiving Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *Adv Ther.* 2016;33(12):2188–2199. doi:10.1007/s12325-016-0430-6 (далі – **Maleki-Yazdi et al., 2016**).¹⁷

У публікації *Decramer et al., 2014* представлено результати двох досліджень, а саме дослідження 1 (DB2113360) та дослідження 2 (DB2113374). У дослідженні 1 було рандомізовано 846 пацієнтів (843 – в ІТТ-популяції) у співвідношенні 1:1:1:1 до груп умеклідиніуму броміду/вілантеролу 125/25 мкг, умеклідиніуму броміду/вілантеролу 62,5/25 мкг, тіотропію броміду 18 мкг та вілантеролу 25 мкг. У дослідженні 2 було рандомізовано 872 пацієнти (869 – в ІТТ-популяції) у співвідношенні 1:1:1:1 до аналогічних груп, за винятком монотерапії умеклідиніуму броміду 125 мкг замість вілантеролу.

У публікації *Maleki-Yazdi et al., 2014* представлено результати окремого багатоцентрового 24-тижневого РКД (**ZEP117115**), у якому 454 пацієнти були рандомізовані до групи умеклідиніуму броміду/вілантеролу 62,5/25 мкг та 451 пацієнт – до групи тіотропію броміду 18 мкг.

Уповноважений орган зазначає, що в дослідженнях доза умеклідиніуму броміду/вілантеролу зазначалась як відміряна доза (англ. *measured dose*) – 62,5/25 мкг, тоді як в інструкції для медичного застосування зазначена доставлена доза (англ. *delivered dose*) – 55/22 мкг. Зазначені дозування є еквівалентними та відповідають одній і тій самій дозі лікарського засобу.

В усіх трьох дослідженнях застосовували однакові критерії включення та виключення. До досліджень включали пацієнтів віком ≥ 40 років із ХОЗЛ від помірного до дуже важкого ступеня, анамнезом куріння ≥ 10 пачко-років, співвідношенням ОФВ1/ФЖЄЛ після бронходилататора $< 0,7$ та ОФВ1 після бронходилататора $\leq 70\%$ від належного значення. Основними критеріями виключення були наявність астми або інших значущих респіраторних

¹⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835833/>

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458157/>

¹⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27796912/>

захворювань, а також госпіталізація з приводу ХОЗЛ або пневмонії протягом 12 тижнів до початку дослідження.

Первинною кінцевою точкою у трьох РКД була зміна мінімального ОФВ1 на 169-й день порівняно з вихідним рівнем, яке визначалося як середнє значення показників ОФВ1, отриманих через 23 та 24 години після введення дози на 168-й день. До **вторинних кінцевих точок** належали зважене середнє значення ОФВ1 (англ. weighted-mean FEV1) за 0–6 годин після прийому дози на 168-й день, індекс задишки (англ. transition dyspnea index, TDI), якість життя за опитувальником госпіталю Святого Георгія (англ. St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), використання рятівної терапії (англ. rescue therapy), загострення ХОЗЛ та безпека.

Результати за первинною кінцевою точкою, а саме щодо зміни мінімального ОФВ1 від базового рівня на 169-й день лікування за даними досліджень, представлених у публікаціях *Decramer et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2014*, наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати щодо первинної кінцевої точки (мінімальний ОФВ1 на 169-й день лікування)

Дослідження	Умеклідиніуму бромід/вілантерол	Тіотропій	Різниця між групами
Maleki-Yazdi et al., 2014	0,205 л (SE=0,0114)	0,093 л (SE=0,0115)	0,112 л (95% CI: 0,081-0,144)
Decramer et al., 2014 (дослідження 1)	0,211 л (SE=0,018)	0,121 л (SE=0,019)	0,090 л (95% CI: 0,039-0,141; p=0,0006)
Decramer et al., 2014 (дослідження 2)	0,208 л (SE=0,018)	0,149 л (SE=0,018)	0,060 л (95% CI: 0,010-0,109; p=0,0182)

За даними всіх представлених досліджень комбінація умеклідиніуму броміду/вілантеролу забезпечувала статистично значуще більше покращення мінімального ОФВ1 порівняно з тіотропію бромідом.

Результати щодо вторинних кінцевих точок наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати за вторинними кінцевими точками (відповідно до досліджень, що представлені в публікації *Decramer et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2014*) щодо порівняння подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу з тіотропію бромідом

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

Показник	Умеклідиніуму бромід/ вілантерол vs тіотропій (Maleki-Yazdi et al., 2014)	Умеклідиніуму бромід/ вілантерол vs тіотропій Decramer et al., 2014, (дослідження 1)	Умеклідиніуму бромід/ вілантерол vs тіотропій Decramer et al., 2014, (дослідження 2)
Зважене середнє значення ОФВ1 (0–6 год)	$\Delta=105$ мл (95% CI: 71–140) $p<0,0001$	$\Delta=74$ мл (95% CI: 22–125) $p=0,0052$	$\Delta=96$ мл (95% CI: 50–142) $p<0,0001$
Рятівна терапія, зміна від вихідного рівня (SE)	-1,3 (0,09) vs -0,8 (0,09); $\Delta= -0,5$ (95% CI: -0,7; -0,2); $p<0,001$	-2 (0,2) vs -1,4 (0,2); $\Delta= -0,7$ (95% CI: -1,2; -0,1); $p=0,022$	-2,7 (0,2) vs -2,1 (0,2); $\Delta= -0,6$ (95% CI: -1,2; 0) $p=0,07$
Загострення протягом лікування, n (%)	16 (4%) vs 29 (6%);	14 (7%) vs 11 (5%)	26 (12%) vs 14 (7%)
Загальний бал SGRQ*, зміна від вихідного рівня	-7,27 vs - 5,17 $\Delta= -2,10$ $p=0,006$	-6,87 vs -7,62	-9,95 vs -9,78
Індекс задишки (TDI)	–	2,3 (0,2) vs 2,4 (0,2); різниця -0,1 (95% CI: -0,7; 0,5); $p=0,72$	2,3 (0,3) vs 2,1 (0,2); різниця -0,2 (95% CI: -0,5; 0,9); $p=0,55$

*Респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія (англ. St. George's Respiratory Questionnaire)

Фінальні висновки щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу та тіотропію броміду заявником були сформульовані на основі об'єднаного пост-хок аналізу трьох РКД, що представлений в публікація *Maleki-Yazdi et al., 2016*, результати якого були включені до фармакоекономічного аналізу.

Пост-хок аналіз (*Maleki-Yazdi et al., 2016*) охоплював ІТТ-популяцію в кількості 1747 осіб (878 – група умеклідиніуму броміду/вілантеролу 62,5/25 мкг, 869 – група тіотропію броміду 18 мкг), а також виокремлював – популяцію пацієнтів на початковій стадії підтримувальної терапії (англ. maintenance-naïve, MN), яка включала 275 пацієнтів в групі умеклідиніуму броміду/вілантеролу 62,5/25 мкг та 258 пацієнтів в групі тіотропію броміду.

У межах даного пост-хок аналізу основним показником ефективності була зміна мінімального ОФВ1 від базового рівня на 24-му тижні лікування. Крім того, оцінювали показники якості життя (за опитувальником SGRQ), використання рятівної терапії та клінічно значущого погіршення (англ. clinically important

deterioration, CID), що дозволило оцінити не лише вплив лікування на легеневу функцію, але й окремі клінічно значущі аспекти перебігу ХОЗЛ.

Уповноважений орган зазначає, що композитна кінцева точка клінічно значущого погіршення (англ. *clinically important deterioration, CID*) визначалася як настання протягом 24-тижневого періоду спостереження хоча б однієї з трьох подій: зниження мінімального ОФВ1 на ≥ 100 мл за будь-яким вимірюванням до 169-го дня, погіршення показника якості життя за SGRQ на ≥ 4 бали за будь-яким вимірюванням до 168-го дня або розвиток помірного чи тяжкого загострення ХОЗЛ протягом усього періоду спостереження.

Результати за вторинними кінцевими точками за даними об'єднаного пост-хок аналізу трьох РКД, представленого у публікації Maleki-Yazdi et al., 2016 наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати об'єднаного пост-хок аналізу трьох РКД (публікація Maleki-Yazdi et al., 2016) щодо порівняльної клінічної ефективності умеклідиніуму броміду/вілантеролу та тіотропію бромідом

Показник	ГТТ-популяція	MN-популяція
Зміна мінімального ОФВ1 від вихідного рівня, середня різниця (95% CI)	95 мл (71–118); $p < 0,001$	146 мл (102–189); $p \leq 0,001$
SGRQ, зміна на 28-й день	-2,25 (95% CI: -3,26; -1,23); $p < 0,001$	На користь умеклідиніуму броміду/ вілантеролу в усіх часових точках, без статистичної значущості
SGRQ, зміна на 84-й день	-1,63 (95% CI: -2,76; -0,49); $p = 0,005$	—
SGRQ, зміна на 168-й день	-0,93 (95% CI: -2,19; 0,33); $p = 0,149$	—
Частка респондентів за SGRQ на 168-й день, % (OR)	52% vs 49% OR 1,1 (95% CI: 0,9-1,4)	54% vs 50% OR 1,2 (95% CI: 0,8-1,7)
Відповідь без рятівної терапії, % (OR)	46% vs 36%; OR 1,5 (95% CI: 1,2-1,9) $p < 0,001$	47% vs 37%; OR 1,5 (95% CI: 1,0-2,2) $p < 0,05$
Кількість вдихів рятівної терапії/добу, різниця (95% CI)	-0,5 (95% CI: -0,8; -0,3); $p < 0,001$	-0,5 (95% CI: -0,9; 0,0); $p = 0,066$

Ризик першого CID, HR (95% CI)	0,62 (0,54-0,71); $p < 0,001$	0,66 (0,51-0,85); $p = 0,001$
Ризик стійкого CID, HR (95% CI)	0,64 (0,53-0,77); $p < 0,001$	0,69 (0,49-0,97); $p < 0,05$

Заявником зазначено, що окремо оцінити методологічну якість об'єднаного пост-хок аналізу *Maleki-Yazdi et al., 2016* за шкалою Джадад неможливо через невідповідність дизайну дослідження. Тому заявником для підтвердження рівня методологічної якості пост-хок аналізу було вирішено провести оцінку окремо кожного РКД, що представлені у публікаціях *Decramer et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2014*. За результатами оцінки було встановлено високий рівень методологічної якості трьох РКД, що представлені в публікаціях *Decramer et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2014*.

Додатково заявником проаналізовано вторинні джерела інформації – мережевий метааналіз *Ismaila et al., 2022* (охоплював РКД до 2020 р.) та систематичний огляд з метааналізом *Rodrigo et al., 2015* (охоплював РКД до 2015 р.). Заявник зазначає, що метааналіз *Ismaila et al., 2022* оцінював більшу кількість клінічних кінцевих точок порівняно з *Rodrigo et al., 2015* (зокрема, частку пацієнтів з покращенням SGRQ та TDI, використання рятівної терапії, частоту загострень, час до першого помірного/тяжкого загострення), тоді як *Rodrigo et al., 2015* додатково оцінював частоту серйозних побічних явищ та серйозних серцево-судинних подій).

За результатами систематичного огляду та мережевого метааналізу *Ismaila et al., 2022*, як було зазначено заявником, застосування комбінації умеклідініуму броміду/вілантеролу забезпечувало статистично значуще більше покращення ОФВ1 порівняно з тіотропію бромідом (MD 87,53 мл; $p < 0,001$). Застосування умеклідініуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом забезпечувало покращення за результатами оцінки індексу задишки за шкалою TDI (MD 0,34; $p = 0,0310$).

За результатами систематичного огляду та метааналізу *Rodrigo et al., 2015* також встановлено статистично значуще покращення ОФВ1 порівняно з тіотропію бромідом (MD 90 мл; $p \leq 0,001$). Не було виявлено суттєвих відмінностей між умеклідініуму бромідом/вілантеролом та тіотропію бромідом щодо задишки, якості життя та ризику загострення ХОЗЛ.

Отже, заявником зроблено висновок, що комбінація умеклідініуму броміду/вілантеролу забезпечувала статистично значуще покращення за оцінкою зміни мінімального ОФВ1 від базового рівня порівняно з тіотропію бромідом в ІТТ-популяції, а також зменшувала ризик виникнення першого клінічно значущого погіршення (CID). Заявник зазначає, що покращена бронхопротекція при застосуванні подвійної бронходилатативної терапії порівняно з монотерапією може свідчити про більш тривалу стабільність захворювання, а оптимізація лікування

бронходилататорами на ранній стадії ХОЗЛ може забезпечити довгострокову перевагу.

Одним із ключових обмежень аналізу заявник визначає ретроспективний характер пост-хок аналізу *Maleki-Yazdi et al., 2016*, а також те, що до оригінальних клінічних досліджень були включені лише пацієнти з помірною та важкою задишкою і низьким ризиком загострення, у зв'язку з чим загострення як параметр погіршення мали обмежений потенціал для представлення в цьому відносно короткостроковому (24-тижневому) аналізі. Загалом, за висновком заявника, представлені дані щодо ефективності та безпеки підтверджують використання подвійної бронхолітичної терапії умеклідініуму броміду/вілантеролу як підтримувальна терапія у пацієнтів з помірною та важкою задишкою і низьким ризиком загострень.

Результати аналізу профілю безпеки комбінації умеклідініуму броміду/вілантеролу представлені у досьє за результатами трьох рандомізованих клінічних досліджень (**DB2113360**, **DB2113374** та **ZEP117115**), що описані у публікаціях *Decramer et al., 2014*, *Maleki-Yazdi et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2016*.

У дослідженні **ZEP117115** (публікація *Maleki-Yazdi et al., 2014*) загальна частота побічних явищ була порівнянною між групами лікування. Серйозні побічні явища спостерігалися у 4 % пацієнтів обох груп, при цьому жодна з них не була визнана пов'язаною із застосуванням досліджуваного лікарського засобу. Протягом дослідження було зареєстровано сім летальних випадків (2 у групі умеклідініуму броміду/вілантеролу та 5 у групі тіотропію), однак жоден із них дослідниками не був пов'язаний із лікуванням. Частота серцево-судинних подій особливого інтересу була однаковою в обох групах (2 %), а випадки пневмонії та інфекцій нижніх дихальних шляхів реєструвалися рідко (<1 % та 1 % відповідно).

У двох дослідженнях **DB2113360**, **DB2113374** (публікація *Decramer et al., 2014*) найчастішим серйозним побічним явищем було загострення ХОЗЛ. Загальна частота серйозних побічних явищ становила від 2% до 7% у першому дослідженні та від 4% до 10% у другому залежно від групи лікування. Побічні явища будь-якого ступеня тяжкості виникали у 39-51% пацієнтів першого дослідження та у 59-62 % пацієнтів другого дослідження. У жодному з досліджень не виявлено клінічно значущих змін артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, інтервалу QT або лабораторних показників, пов'язаних із лікуванням. Зареєстровані летальні випадки не були розцінені дослідниками як пов'язані із застосуванням досліджуваних лікарських засобів.

Для узагальнення результатів безпеки заявником було проведено розрахунок середньозважених показників частоти серйозних побічних явищ у трьох РКД із використанням даних ClinicalTrials.gov.¹⁸ Єдиним серйозним побічним явищем, що виникало у $\geq 1\%$ пацієнтів, було загострення ХОЗЛ, середньозважена частота якого

¹⁸ <https://clinicaltrials.gov/>

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

становила 1,3% у групі умеклідиніуму броміду/вілантеролу та 0,3% у групі тіотропію броміду. Результати аналізу профілю безпеки наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Основні результати аналізу профілю безпеки комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом відповідно до досліджень, що представлені у публікаціях *Decramer et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2014*

Показник	Умеклідиніуму бромід/вілантерол 62,5/25 мкг	Тіотропій 18 мкг
Найчастіші побічні явища	Назофарингіт, головний біль	Назофарингіт, головний біль
Частота серйозних побічних явищ, %	4	4
Найчастіше серйозне побічне явище	Загострення ХОЗЛ	Загострення ХОЗЛ
Середньозважена частота загострення ХОЗЛ як серйозного побічного явища, %	1,3	0,3
Серцево-судинні події, %	2	2
Пневмонія, %	<1	1
Летальні випадки, пов'язані з лікуванням	Не зареєстровано	Не зареєстровано
Клінічно значущі зміни ЕКГ, АТ, ЧСС та лабораторних показників	Не виявлено	Не виявлено

У публікації *Maleki-Yazdi et al., 2016* (об'єднаний пост-хок аналіз) загальна частота виникнення побічних явищ під час лікування була подібною в обох групах лікування та становила 44% у групі умеклідиніуму броміду/вілантеролу і 42% у групі тіотропію броміду. Найчастішими побічними явищами були назофарингіт та головний біль. Частота серйозних і летальних побічних явищ була низькою та не відрізнялася між групами лікування. Пневмонія та серцево-судинні події виникали менш ніж у 1% пацієнтів в обох групах.

Додатково заявником було надано періодичний звіт з оцінки співвідношення користі та ризику (англ. Periodic Benefit Risk Evaluation Report, PBRER) подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу за період з 18.12.2021 по 17.12.2024

року. Сукупний досвід застосування лікарського засобу охоплював [REDACTED]. За звітний період нових сигналів безпеки не виявлено, регуляторних заходів з міркувань безпеки не запроваджувалося, а співвідношення користі та ризику препарату залишалося сприятливим.

У досьє заявником зроблено висновок, що загалом профіль безпеки заявленого лікарського засобу залишається сприятливим.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз даних, наданих заявником, щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки подвійної комбінації вілантеролу (25 мкг) та умеклідиніуму броміду (62,5 мкг) із тіотропію бромідом (18 мкг) для лікування дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) група В за GOLD та зазначає наступне.

Для аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником використано результати об'єднаного пост-хок аналізу трьох багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень III фази, представленого у публікації Maleki-Yazdi et al., 2016. Пост-хок аналіз (Maleki-Yazdi et al., 2016) включав дослідження DB2113360 та DB2113374 (публікація Decramer et al., 2014) та ZEP117115 (публікація Maleki-Yazdi et al., 2014). Додатково для оцінки порівняльної клінічної ефективності заявником надано результати систематичного огляду та метааналізу Rodrigo et al., 2015 та систематичного огляду з мережесим метаналізом Ismaila et al., 2022, які включали вищезазначені дослідження.

В результаті верифікаційного пошуку, уповноваженим органом не було виявлено інших даних, які безпосередньо порівнювали подвійну комбінацію умеклідиніуму броміду/вілантеролу із тіотропію бромідом у відповідній популяції пацієнтів із ХОЗЛ.

Уповноваженим органом підтверджено високу методологічну якість досліджень, результати яких представлені в публікаціях Decramer et al., 2014 та Maleki-Yazdi et al., 2014, за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови).

Уповноваженим органом було проаналізовано дослідження, представлені у публікаціях Decramer et al., 2014 та Maleki-Yazdi et al., 2014, та встановлено, що всі три дослідження мали однаковий дизайн. Це були багатоцентрові, рандомізовані, подвійно засліплені дослідження III фази із застосуванням подвійної імітації (англ. double-dummy), які безпосередньо порівнювали подвійну комбінацію умеклідиніуму броміду/вілантеролу з тіотропію бромідом протягом 24 тижнів. Уповноважений орган зазначає, що такий період спостереження є достатнім для оцінки бронходилататорного ефекту та короткострокового профілю безпеки, однак не дозволяє повною мірою оцінити вплив лікування на прогресування ХОЗЛ, частоту загострень та смертність.

Уповноваженим органом було проведено аналіз відповідності популяції включених досліджень цільовій популяції, визначеній у досьє. Визначеною цільовою

популяцією у досьє є дорослі пацієнти із ХОЗЛ, які відповідно класифікації GOLD¹⁹ належать до групи В. Разом з тим уповноважений орган зазначає, що результати включених РКД були опубліковані у 2014 році, коли використовувалась застаріла класифікації GOLD. Зокрема, у двох дослідженнях, представлених у публікації Decramer et al., 2014, зазначено, що пацієнти належали до груп В або D відповідно до класифікації GOLD, чинної на момент проведення дослідження. Водночас відповідно до сучасної класифікації GOLD (2026) зазначені групи (В та D) пацієнтів переважно відповідають групам В та Е. При цьому, автори не наводять розподілу пацієнтів між окремими групами, що не дозволяє встановити частку пацієнтів, які відповідали саме визначеній цільовій популяції у досьє. Крім того, у дослідженні Maleki-Yazdi et al., 2014 інформація щодо розподілу пацієнтів за групами GOLD взагалі відсутня. Таким чином, відсутність даних щодо розподілу пацієнтів за класифікацією GOLD (а саме за групами В та D) створює певну невизначеність щодо зовнішньої валідності отриманих результатів саме для цільової популяції пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, визначеної заявником.

Уповноважений орган також звертає увагу, що в усіх трьох включених РКД значна частка пацієнтів на момент включення до досліджень отримувала терапію інгаляційними кортикостероїдами (далі – ІКС). Зокрема, у дослідженнях, представлених у публікації Decramer et al., 2014, частка пацієнтів, які на момент включення застосовували супутню терапію ІКС, варіювала від 40% до 56% залежно від групи дослідження (у середньому близько 48-50%). У дослідженні, що представлено в публікації Maleki-Yazdi et al., 2014, цей показник становив 53-54%. Водночас, з огляду на збалансований розподіл супутньої терапії ІКС між групами лікування, застосування ІКС не має суттєво впливати на результати порівняльної оцінки ефективності подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу із тіотропію бромідом.

Первинною кінцевою точкою у всіх трьох РКД, а також в об'єднаному пост-хок аналізі даних цих досліджень (публікація Maleki-Yazdi et al., 2016), була зміна мінімального ОФВ1 від базового рівня. До вторинних кінцевих точок належали показники якості життя (SGRQ), використання рятівної терапії (англ. rescue therapy), частота загострень ХОЗЛ, а також, додатково в межах пост-хок аналізу – короткостроковий композитний показник клінічно значущого погіршення (англ. clinically important deterioration, CID). Уповноважений орган додатково зауважує, що результати щодо індексу задишки (англ. transition dyspnea index, TDI), який є важливим пацієнт-орієнтованим показником симптоматичного стану та відображає зміни вираженості задишки, у пост-хок аналізі не виокремлювались та не були представлені.

Як було зазначено вище, в об'єднаному пост-хок аналізі результати було представлено для двох популяцій: ІТТ-популяції та MN-популяції. Уповноважений орган зазначає, що з огляду на те, що визначена цільова популяція включає як

¹⁹ <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>

пацієнтів, які раніше отримували підтримувальну терапію, так і пацієнтів, які раніше її не отримували (наївних пацієнтів), у подальшому аналізі та оцінці результатів уповноважений орган ґрунтуватиметься на даних ІТТ-популяції.

За результатами об'єднаного пост-хок аналізу встановлено статистично значуще покращення мінімального ОФВ1 в ІТТ-популяції при застосуванні подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом (MD 95 мл; 95% CI 71-118, $p < 0,001$). При цьому варто відмітити, що згідно з результатами окремих досліджень мінімальна клінічно важлива різниця (англ. *minimal clinically important difference*, MCID) для зміни мінімального ОФВ1 як у групі умеклідиніуму броміду/вілантеролу, так і в групі тіотропію броміду перевищувала поріг, що становить 100 мл^{20,21} (таблиця 2 висновку).

Стосовно показника якості життя за опитувальником SGRQ, мінімально клінічно значуща різниця (MCID) становить зміну на 4 бали від вихідного рівня. Цей показник клінічної значущості був успішно досягнутий в обох групах лікування (як при застосуванні подвійної комбінації, так і при застосуванні монотерапії тіотропію броміду) в усіх аналізованих РКД. Водночас при оцінці різниці між подвійною комбінацією умеклідиніуму броміду/вілантеролу та тіотропію броміду за показником SGRQ в ІТТ-популяції об'єднаного пост-хок аналізу встановлено статистично значущу перевагу подвійної комбінації на 28-й день лікування (різниця – 2,25 бала; $p < 0,001$) та на 84-й день (– 1,63 бала; $p = 0,005$). Однак на 168-й день, наприкінці періоду спостереження, міжгрупова різниця становила лише – 0,93 бала та не була статистично значущою ($p = 0,149$). Таким чином, об'єднаний пост-хок аналіз демонструє, що перевага подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу за показником якості життя не зберігається до кінця періоду спостереження.

Щодо зменшення потреби у рятівній терапії, відповідно до пост-хок аналізу (Maleki-Yazdi et al., 2016), застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом забезпечувало статистично значуще зменшення середньодобового використання сальбутамолу в загальній ІТТ-популяції на 0,5 вдиху на добу ($p < 0,001$), а також статистично значуще збільшення частки пацієнтів, які досягли визначеного критерію відповіді (що відповідає зміні порівняно з вихідним рівнем на $\geq 8,3\%$ у відсотковому співвідношенні днів без застосування рятівної терапії протягом тижнів 1–24) на рятівну терапію (46% проти 36%; $p < 0,001$).

За результатами об'єднаного пост-хок аналізу застосування подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу знижувало ризик настання першого CID на 38% порівняно з тіотропію бромідом (HR=0,62; 95% CI: 0,54-0,71; $p < 0,001$).

Детальний аналіз даної кінцевої точки показав, що перевага подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу за CID була зумовлена насамперед

²⁰ <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.01519/full>

²¹ <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1081/COPD-200053377>

зниженням ризику погіршення функції легень. Зокрема, ризик зниження мінімального ОФВ1 на ≥ 100 мл був статистично значуще нижчим в ІТТ-популяції (18% проти 35%; HR 0,44; 95% CI 0,36-0,53; $p < 0,001$). Водночас щодо інших компонентів CID отримані результати були менш переконливими. Так, ризик клінічно значущого погіршення якості життя, визначеного як збільшення загального бала SGRQ на ≥ 4 бали, був нижчим у групі умеклідиніуму броміду/вілантеролу броміду порівняно з тіотропію бромідом в ІТТ-популяції (24% проти 27%; HR 0,83; 95% CI: 0,69-1,00; $p < 0,05$). Водночас застосування комбінації не супроводжувалося статистично значущим зниженням ризику помірних або тяжких загострень ХОЗЛ в ІТТ-популяції (HR 1,02; 95% CI: 0,70-1,48).

Щодо профілю безпеки подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу, то відповідно до результатів об'єднаного пост-хок аналізу в ІТТ-популяції загальна частота побічних явищ була зіставною між групами умеклідиніуму броміду/вілантеролу та тіотропію броміду. Частота виникнення серйозних небажаних явищ, а також подій, що становлять особливий інтерес, таких як пневмонія та серцево-судинні події, була низькою і суттєво не відрізнялася між групами умеклідиніуму броміду/вілантеролу та тіотропію броміду.

Таким чином, результати пост-хок аналізу демонструють перевагу подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу щодо функціонального показника (зміна мінімального ОФВ1 від базового рівня), потреби у застосуванні рятівної терапії, однак не демонструють настільки ж переконливих переваг за пацієнт-орієнтованими клінічними кінцевими точками, такою як якість життя та частотою загострень.

З огляду на встановлене покращення мінімального ОФВ1, уповноважений орган додатково проаналізував наявні дані щодо взаємозв'язку між зміною ОФВ1 та пацієнт-орієнтованими результатами при ХОЗЛ, зокрема якістю життя, потребою у рятівній терапії та частотою загострень. Наявні дані свідчать про статистично значущий взаємозв'язок між змінами мінімального ОФВ1 та зазначеними клінічними результатами, однак сила цих взаємозв'язків є невеликою.^{22,23} Відтак, хоча покращення мінімального ОФВ1 може бути пов'язане з позитивними змінами окремих клінічних результатів, його не можна розглядати як універсальний сурогатний показник впливу на клінічно значущі результати ефективності при ХОЗЛ. Таким чином, встановлене покращення мінімального ОФВ1 саме по собі не є достатньою підставою для підтвердження клінічної переваги подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу над тіотропію бромідом за довгостроковими пацієнт-орієнтованими кінцевими точками, такими як якість життя та частота загострень.

Обмеженням даного пост-хок аналізу є коротка тривалість спостереження (24 тижні) у включених дослідженнях, що не дозволяє оцінити довгострокові

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277690/>

²³ <https://link.springer.com/article/10.1186/s12931-016-0356-1>

наслідки лікування. Уповноважений орган звертався до заявника із запитом щодо довгострокових результатів, однак заявник повідомив про відсутність таких даних. В результаті альтернативного пошуку уповноваженим органом також не було знайдено релевантних клінічних досліджень із більш тривалим періодом спостереження.

Поряд із результатами пост-хок аналізу заявником для підтвердження порівняльної клінічної ефективності були представлені результати двох систематичних оглядів з метааналізом – *Rodrigo et al., 2015* та *Ismaila et al., 2022*.

Водночас уповноважений орган зауважує, що для оцінки порівняльної клінічної ефективності більш доцільним є використання результатів метааналізу *Rodrigo et al., 2015*, оскільки він ґрунтується на прямих доказах порівняння досліджуваної медичної технології з компаратором. Натомість у *Ismaila et al., 2022* для всіх досліджуваних кінцевих точок поєднано прямі та непрямі докази, що може впливати на достовірність отриманих результатів.

Уповноважений орган додатково проаналізував систематичний огляд та метааналіз *Rodrigo et al., 2015* та встановив наступне.

Систематичний огляд та метааналіз *Rodrigo et al., 2015* присвячений оцінці подвійної бронходилатації у пацієнтів із ХОЗЛ. До аналізу були включені лише РКД тривалістю не менше 12 тижнів, де порівнювали подвійні комбінації БАТД+МАТД з монотерапією тіотропію бромідом. Основною перевагою даного метааналізу є те, що для порівняння заявленого лікарського засобу та компаратору були використані дані прямих порівнянь, а саме досліджень, що представлені в публікаціях *Decramer et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2014*, що мінімізує невизначеність, пов'язану з непрямыми доказами. Водночас слід зазначити, що загальна тривалість спостереження не перевищувала одного року, що не дозволяє оцінити довгострокову ефективність та безпеку подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу.

Первинною кінцевою точкою в систематичному огляді *Rodrigo et al., 2015* була зміна мінімального ОФВ1. За результатами метааналізу застосування подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом супроводжувалося статистично значущим покращенням мінімального ОФВ1 на користь подвійної терапії (MD 90 мл, $p < 0,0001$). В той же час, крім оцінки зміни мінімального ОФВ1, у систематичному огляді з метааналізом *Rodrigo et al., 2015* було проведено аналіз клінічно значущих для пацієнтів кінцевих точок. Зокрема за даними метааналізу *Rodrigo et al., 2015*, не було встановлено статистично значущих відмінностей між групами умеклідиніуму броміду/вілантеролу та тіотропію броміду за показником якості життя, оціненим за SGRQ (RR 0,97; 95% CI: 0,88-1,07; $p = 0,56$), за показником задишки, оціненим за TD (RR 1,04; 95% CI: 0,96-1,12; $p = 0,40$), а також щодо частоти помірних та тяжких загострень ХОЗЛ ((RR 1,04; 95% CI: 0,77-1,40; $p = 0,80$). Використання рятівної терапії в метааналізі не оцінювалося.

Отже, результати систематичного огляду з метааналізом Rodrigo et al., 2015 загалом підтверджують висновки об'єднаного пост-хок аналізу (Maleki-Yazdi et al., 2016) щодо статистично значущої переваги подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом за показником зміни мінімального ОФВ1 від базового рівня. Оцінка пацієнт-орієнтованих кінцевих точок свідчить, що переконливих переваг щодо досягнення клінічно значущого покращення симптомів, якості життя та профілактики загострень не було встановлено як за даними об'єднаного пост-хок аналізу, так і за результатами систематичного огляду з метааналізом Rodrigo et al., 2015. При цьому варто зауважити, що відповідно до критеріїв AMSTAR-2, уповноваженим органом встановлено низький рівень методологічної якості систематичного огляду з метааналізом Rodrigo et al., 2015, у зв'язку з відсутністю детального переліку виключених досліджень, відсутністю оцінки впливу ризику упередженості окремих досліджень на результати метааналізу, оцінкою публікаційного упередження лише для первинної кінцевої точки, що може обмежувати достовірність результатів порівняльної клінічної ефективності.

Уповноважений орган, зауважує, що результати саме об'єднаного пост-хок аналізу було використано заявником у фармакоекономічному аналізі. Водночас обмеженням цього аналізу є його ретроспективний характер та те, що його проведення не було передбачено протоколами вищезазначених досліджень, однак результати щодо функціональної кінцевої точки (зміна мінімального ОФВ1 від базового рівня), а також за пацієнто-орієнтованими кінцевими точками, такими як якість життя та частота загострень є узгодженими з результатами метааналізу Rodrigo et al., 2015. З огляду на це, вибір об'єднаного пост-хок аналізу як основного джерела є прийнятним.

Таким чином, за результатами оцінки порівняльної клінічної ефективності подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом за даними об'єднаного пост-хок аналізу (Maleki-Yazdi et al., 2016) встановлено статистично значуще покращення мінімального ОФВ1 на користь подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом. Величина ефекту була близькою до порогового значення 100 мл, яке широко використовують як орієнтир мінімально клінічно важливої зміни мінімального ОФВ1. Однак застосування цього порогу для оцінки міжгрупової різниці між лікарськими засобами не є коректним і не дає змоги однозначно визначити клінічну значущість отриманого результату. За пацієнт-орієнтованими кінцевими точками, що мають важливе значення для пацієнтів із ХОЗЛ, зокрема зміною якості життя за SGRQ та частотою помірних і тяжких загострень ХОЗЛ, клінічно значущої переваги подвійної комбінації над тіотропію бромідом не встановлено. Водночас її застосування забезпечувало статистично значуще зменшення потреби в рятівній терапії.

Разом з тим, на достовірність отриманих результатів впливає низка факторів: коротка тривалість спостереження (24 тижні), що не дозволяє

оцінити довгострокові наслідки лікування; наявність ефективності переважно за сурогатною кінцевою точкою, а саме зміною мінімального ОФВ1, за відсутності стійкої переваги за пацієнт-орієнтованими показниками та пост-хок аналіз.

Загалом профіль безпеки є прийнятним, що також підтверджують дані періодично оновлюваного звіту з оцінки співвідношення користі та ризику (PBRER) за період з 18.12.2021 по 17.12.2024 року, та порівнянням із тіотропію бромідом як за результатами об'єднаного пост-хок аналізу трьох РКД, так і за даними систематичного огляду з метааналізом та постмаркетингового спостереження.

Подвійна комбінація умеклідиніуму броміду/вілантеролу за показанням лікування дорослих пацієнтів ХОЗЛ група В за GOLD не включена до 24 випуску **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** (WHO Model List of Essential Medicine).²⁴

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України комбінований лікарський засіб АНОРО ЕЛЛПТА® (подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу) включений до 18 випуску **Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 27.07.2026 № 1021).²⁵

Як зазначено в досьє, комбінація БАТД+МХТД входить до переліку препаратів, необхідних для лікування ХОЗЛ, визначених **Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затвердженим Наказом МОЗ України №1610 від 20.09.2024 року.**

Подвійна комбінація умеклідиніуму броміду/вілантеролу як засіб для лікування дорослих пацієнтів з ХОЗЛ входить в наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн:**

1. Лікування хронічного обструктивного захворювання легень: клінічні настанови Американського торакального товариства. Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Guidelines from the American Thoracic Society (ATS), 2021²⁶

Хронічне обструктивне захворювання легень характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням потоку повітря через порушення прохідності дихальних шляхів чи альвеолярних шляхів. Метою медикаментозного лікування ХОЗЛ є зменшення частоти загострень, поліпшення якості життя і контроль симптомів.

На основі кращих результатів ATS рекомендує комбіновану терапію БАТД + МАТД при ХОЗЛ, яка має переваги порівняно з монотерапією будь-яким із цих лікарських засобів. Комбінована терапія БАТД + МАТД призводить до меншої кількості загострень, ніж монотерапія та зменшує кількість госпіталізацій порівняно з монотерапією. При комбінованій терапії БАТД + МАТД пацієнти відчують зменшення задишки та клінічно незначне поліпшення якості життя без збільшення кількості побічних реакцій.

²⁴ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

²⁵ https://moz.gov.ua/storage/uploads/9a532cd0-2395-4782-914f-49d7307bfe24/dn_1021_27072026_dod.pdf

²⁶ <https://site.thoracic.org/clinicians-researchers/clinical-practice-guidelines-statements-reports>

2. Оновлення рекомендацій щодо лікування ХОЗЛ у Тайвані основі доказових даних та системи GRADE. Update on guidelines for the treatment of COPD in Taiwan using evidence and GRADE system-based recommendations, 2021²⁷

Якщо у пацієнтів спостерігається недостатній контроль симптомів або повторні епізоди небажаних явищ після монотерапії бронхолітиками, можна розглянути можливість призначення комбінованої терапії двома бронхолітиками у фіксованих дозах (БАТД + МАТД). Натомість пацієнтам із тяжкими початковими симптомами комбінована терапія двома бронхолітиками у фіксованих дозах рекомендується як терапія першої лінії.

3. Клінічні рекомендації VA/DOD щодо лікування хронічного обструктивного захворювання легень. VA/DOD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease. VERSION 3.0. April, 2021²⁸

Пацієнтам із помірною або тяжкою бронхообструкцією, у яких, незважаючи на терапію МАТД, зберігається виражена задишка або знижена якість життя, рекомендується розглянути додавання БАТД до терапії МАТД.

4. Керівництво з ХОЗЛ у Новій Зеландії: Короткий довідник. New Zealand COPD GUIDELINES: Quick reference guide, 2024

При проведенні верифікаційного аналізу клінічних рекомендацій уповноваженим органом було знайдено оновлену версію Керівництва з ХОЗЛ у Новій Зеландії: Короткий довідник, 2025, дані з якої представлено нижче.²⁹

МАТД є бронхолітиком першої лінії для зменшення задишки та зниження ризику загострення. У випадку, якщо монотерапія МАТД не контролює задишку або загострення, рекомендовано змінити лікування на комбінацію БАТД + МАТД. Відповідно до рекомендацій щодо тривалої терапії, комбінація БАТД + МАТД призначається як пацієнтам без частих загострень, так і пацієнтам з частими загостреннями як базова подвійна терапія.

5. Глобальна ініціатива з хронічної обструктивної хвороби легень, 2025 (Global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD, 2025)

При проведенні верифікаційного аналізу клінічних рекомендацій уповноваженим органом було знайдено оновлену версію Глобальної ініціативи з хронічної обструктивної хвороби легень, 2026 дані з якої представлено нижче.³⁰

Фармакологічне лікування ХОЗЛ є індивідуалізованим та залежить від клінічної групи перебігу захворювання. Для пацієнтів групи В (вираженість симптомів: mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10 ; 0–1 помірних загострень, що не потребують госпіталізації) рекомендованим початковим вибором є подвійна комбінована терапія БАТД + МАТД.

²⁷ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664621002850?via%3Dihub>

²⁸ <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/copd/VADoDCOPDCPGFinal508.pdf>

²⁹ <https://www.asthmafoundation.org.nz/assets/documents/NZ-COPDGuidelines-Summary-web-2024.pdf>

³⁰ <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>

Умеклідініуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

Уповноваженим органом було додатково знайдено та проаналізовано наступні міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо хронічного обструктивного захворювання легень.

Канадське торакальне товариство. Клінічні настанови Канадського торакального товариства щодо фармакотерапії пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ. Canadian Thoracic Society (CTS). Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on Pharmacotherapy in Patients with Stable COPD, 2023³¹

Пацієнтам зі стабільним ХОЗЛ, низьким ризиком загострень, помірним або високим симптомним навантаженням ($SAT \geq 10$ або $mMRC \geq 2$) та зниженням функції легень ($ОФВ1 < 80\%$ від належного) рекомендовано починати підтримувальну терапію з комбінації БАТД + МАТД.

Комбінація БАТД + МАТД забезпечує покращення задишки, переносимості фізичного навантаження, стану здоров'я та ефективніше знижує ризик загострень порівняно з монотерапією довготривалими бронходилататорами.

Оновлення іспанських клінічних рекомендацій щодо ХОЗЛ (GesEPOC): фармакологічне лікування стабільної форми ХОЗЛ. Update the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD, 2025³²

Немає даних, які б безпосередньо порівнювали застосування одного або двох бронхолітиків тривалої дії в якості початкового лікування. Однак пацієнтам з низьким ризиком загострень, у яких симптоми зберігаються при застосуванні одного бронхолітика тривалої дії, рекомендується подвійна бронхолітична терапія. Пацієнтам з високим ризиком загострень, у яких спостерігаються симптоми ($mMRC > 2$), подвійна бронхолітична терапія рекомендується замість лікування одним бронхолітиком тривалої дії

Отже, за даними міжнародних клінічних рекомендацій комбінація БАТД + МАТД є рекомендованою стратегією фармакологічного лікування пацієнтів із ХОЗЛ, забезпечуючи ефективніший контроль симптомів, покращення функції легень, а також зниження ризику загострень порівняно з монотерапією БАТД або МАТД.

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

Ефективність витрат застосування умеклідініуму броміду/вілантеролу для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD у досьє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), в яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування умеклідініуму броміду/вілантеролу. Вибір методу фармакоекономічного аналізу

³¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37690008/>

³² <https://www.archbronconeumol.org/es-update-2025-spanish-copd-guidelines-articulo-S0300289625003746>

“витрати-ефективність” був обґрунтований заявником статистично значущою різницею в зміні функції легень від початкового рівня через 169 днів за показником ОФВ1 при застосуванні комбінації умеклідиніуму броміду/вілантерол порівняно із монотерапією тіотропію бромідом у пацієнтів із ХОЗЛ (публікації *Decramer et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2014*), оскільки ОФВ1 є одним із основних показників функції легень у пацієнтів з ХОЗЛ. Заявником зазначено, що зниження функції легень має системний вплив на організм, є причиною більш важких і більш частих загострень ХОЗЛ та може призвести до передчасної смерті пацієнтів. Отже, рівень ОФВ1 опосередковано впливає на тривалість життя пацієнтів із ХОЗЛ. Метод фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” як окремого виду аналізу “витрати-ефективність” був обґрунтований заявником статистично достовірною різницею в поліпшенні якості життя за балами SGRQ на 28-й і 84-й дні та поліпшенням якості життя на 168-й день (однак без статистично достовірної різниці) при застосуванні умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно із тіотропію бромідом, а також визначеними в літературі показниками корисності в станах здоров’я відповідно до різних рівнів функції легень (ОФВ1) та при загостреннях ХОЗЛ, оскільки частота їх виникнення також залежить від ОФВ1.

Для оцінки економічної ефективності застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з монотерапією тіотропію бромідом у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD заявником було розроблено модель Маркова. Модель передбачала переміщення пацієнта між чотирма станами, визначеними ступенем тяжкості за рівнем очікуваного ОФВ1 після бронходилатації: “помірний ступінь ХОЗЛ (ОФВ1<80%)”, “важкий ступінь ХОЗЛ (ОФВ1<50%)”, “дуже важкий ступінь ХОЗЛ (ОФВ1<30%)” та “смерть”. При цьому визначений рівень ОФВ1 асоціюється з певним ризиком загострень, що враховано в моделі. Пацієнти в межах моделі починають рух в одному зі ступенів тяжкості ХОЗЛ. Модель дозволяє пацієнтам щороку або залишатись в поточному стані, визначеному ступенем тяжкості ХОЗЛ, або переходити до наступного – більш важкого стану внаслідок прогресування хвороби (відповідно до зниження рівня ОФВ1), при цьому до стану “смерть” пацієнт може перейти з будь-якого ступеня тяжкості. У кожному зі станів здоров’я пацієнт може зазнати помірного та/або важкого загострення ХОЗЛ, а також може виникнути необхідність застосування рятувальної терапії та переходу на ескалаційну терапію, що потребує додаткових фінансових ресурсів. Прямий вплив лікування на загострення не моделювався, оскільки відсутні довгострокові дослідження, які б оцінювали вплив заявленого лікарського засобу та компаратору на ризик виникнення загострень. З огляду на це частота помірних і тяжких загострень у пацієнтів з ХОЗЛ для кожного з стану моделі була взята заявником з опублікованого аналізу ефективності витрат застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу і тіотропію броміду у пацієнтів із ХОЗЛ для умов системи охорони здоров’я США (*Wilson et al., 2017*).³³

³³ Wilson M.R., Patel J.G., Coleman A. et al. Cost-effectiveness analysis of umeclidinium/vilanterol for the management of patients with moderate to very severe COPD using an economic model. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Mar 24; 12: 997–1008. doi: 10.2147/COPD.S124420.

Своєю чергою, у публікації *Wilson et al., 2017* показники частоти загострень були запозичені зі спостережного дослідження ECLIPSE³⁴, в якому вони визначалися ступенем тяжкості ХОЗЛ і не залежали від отриманого пацієнтом лікування. Кількість інгаляцій рятівної терапії при застосуванні комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу та тіотропію броміду в моделі був визначений на основі публікації *Maleki-Yazdi et al., 2016*. Частка пацієнтів в моделі, які переходять на потрійну (ескалаційну) терапію визначена за даними публікації *Wilson et al., 2017*, в якій в свою чергу посилаються на неопубліковані дані (GSK, data on file). При цьому частка пацієнтів, що переходять на потрійну терапію, визначалася в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ і не залежала від лікування конкретним препаратом. Ризик смерті в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ отриманий з публікації *Shavelle et al., 2009*³⁵.

У побудованій моделі Маркова передбачалось, що “помірний базовий” випадок представляє ймовірності переходу пацієнтів на початку моделі в контексті поліпшення ОФВ1, що буде специфічним для їхнього режиму терапії (комбінація умеклідиніуму броміду/вілантерол і тіотропію бромід). З іншого боку “помірний новий” випадок представляє ймовірності переходу для пацієнтів, які нещодавно перейшли до певного стану здоров'я впродовж часового горизонту моделі. Оскільки ці ймовірності не є специфічними для певного лікарського засобу, значення для оцінюваних препаратів були однаковими. Отже, модель враховувала фактичні показники клінічної ефективності технологій, визначені в межах періоду спостереження в клінічних дослідженнях, і не екстраполювала їх на довготривалий горизонт моделі.

Тривалість циклу моделі складала 1 рік, що було обґрунтовано заявником перебігом ХОЗЛ як хронічного прогресуючого захворювання. Часовий горизонт був визначений як позитивний і становив 33 роки (до досягнення пацієнтом 95-річного віку). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати, проведено корекцію напівциклу (англ. half-cycle correction).

Для проведення розрахунків у фармакоекономічному аналізі на етапі вибору торговельної назви компаратора, заявником був проведений аналіз даних дашбордів Національної служби здоров'я України за 2024 р. За результатами аналізу, найбільшу частку серед відпущених упаковок тіотропію броміду в рамках програми державних гарантій "Доступні ліки" займає лікарський засіб під торговельною назвою СПРИВА®.

Уповноваженим органом було проведено альтернативний маркетинговий аналіз ринку на основі даних системи дослідження ринку “PharmExplorer” компанії ProximaResearch та встановлено, що загальний обсяг закупівель тіотропію броміду у 2025 році становив 465 391,5 упаковок, з яких 90,6% припадає

³⁴ Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138.

³⁵ Shavelle R.M., Paculdo D.R., Kush S.J. et al. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4: 137–148.

Умеклідініуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

на лікарський засіб з торговельною назвою СППРИВА. Ці дані корелюють з інформацією, наведеною в дашбордах НСЗУ, згідно з якою у 2025 році було відпущено 448 200 упаковок тіотропію броміду, з яких 410 100 упаковок (91,5%) становив лікарський засіб з торговельною назвою СППРИВА, що в свою чергу підтверджує вибір торговельної назви заявником для проведення фармакоекономічного аналізу.

Результати фармакоекономічного аналізу застосування комбінації умеклідініуму броміду/вілантерол порівняно з тіотропію бромідом за даними заявника наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоекономічного аналізу застосування комбінації умеклідініуму броміду/вілантерол порівняно з тіотропію бромідом за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: умеклідініуму бромід/вілантерол. Компаратор: тіотропію бромід. Модель Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD.
		Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).
		Часовий горизонт моделювання становить 33 роки (пожиттєвий). Початковий середній вік змодельованої когорти становить 63 роки, що відповідає середньому значенню віку пацієнтів об'єднаних результатів трьох клінічних досліджень (Maleki-Yazdi et al., 2016).
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3 %.
		Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження NCT01316900, NCT01316913, NCT01777334 (Decramer et al., 2014; Maleki-Yazdi et al., 2014; Maleki-Yazdi et al., 2016). Додатковим джерелом даних для визначення ймовірностей переходів в моделі на основі вказаних клінічних даних була публікація аналізу ефективності витрат застосування комбінації умеклідініуму броміду/вілантерол і тіотропію броміду у пацієнтів із ХОЗЛ для умов системи охорони здоров'я США (Wilson et al., 2017), у якій ймовірності переходів між станами базувалися на методі, описаному в публікації Spencer et al., 2005, ³⁶ який використовував середній час перебування пацієнтів у кожному зі станів здоров'я. Показники частоти загострень запозичено з опублікованого

³⁶ Spencer M., Briggs A.H., Grossman R.F., Rance L. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*, 2005; 23 (6): 619–637.

		фармакоекономічного аналізу <i>Wilson et al., 2017</i>, у якому ці показники, своєю чергою, було отримано з дослідження ECLIPSE. Кількість інгаляцій рятівної терапії взята з публікації <i>Maleki-Yazdi et al., 2016</i>. Частка пацієнтів, які переходять на потрійну (ескалаційну) терапію – з публікації <i>Wilson et al., 2017</i>, у якій посилаються на неопубліковані дані (GSK, data on file). Дані щодо корисності: показники корисності за ступенем тяжкості захворювання та загостреннями екстрапольовано з публікації <i>Wilson et al., 2017</i>, у якій ці дані, своєю чергою, базувалися на даних <i>Spencer et al., 2005</i>. За результатами економічної оцінки у межах 33-річного часового горизонту, враховуючи дисконтування, було отримано результат: - 7,094 LYG для умеклідиніуму броміду/вілантеролу та 7,087 LYG для тіотропію броміду; - 5,278 QALY для умеклідиніуму броміду/вілантеролу та 5,270 QALY для тіотропію броміду. Застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів забезпечує додаткові 0,006 LYG та 0,008 QALY, порівняно з тіотропію бромідом, у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: - витрати на курс терапії лікарськими засобами (умеклідиніуму бромід/ вілантерол та тіотропію бромід); - витрати на лабораторні дослідження, діагностичні тести і консультації фахівців, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; - вартість рятівної терапії (в межах змодельованого аналізу); - вартість ескалаційної терапії (в межах змодельованого аналізу); - витрати на лікування помірних і тяжких загострень (в межах змодельованого аналізу). Непрямі витрати в аналіз включені не були. Ціна умеклідиніуму броміду/вілантеролу, яка була використана для проведення фармакоекономічного аналізу – конфіденційна цінова пропозиція заявника, яка з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 8%³⁷ і ПДВ 7%³⁸ становить ██████ грн за упаковку. Додатково зазначаємо, що згідно з актуальним на дату висновку Національним каталогом цін, задекларована гранична оптово-відпускна ціна на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/ вілантерол (торговельна назва АНОРО ЕЛЛПТА, виробник Глаксо Оперейннс ЮК Лімітед, Велика Британія, форма випуску – порошок для

³⁷ Постанова КМУ від 17.10.2008 р. № 955 "Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби". <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/955-2008-%D0%BF#Text>

³⁸ Податковий Кодекс України № 2755-VI від 02.12.2010 р. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2755-17#top>.

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

		інгаляцій дозований по 55/22 мкг/дозу; по 30 доз у порошковому інгаляторі; по 1 інгалятору в лотку з фольги в картонній коробці) становить 1 201,03 грн за упаковку (наказ від 26.06.2026 №877)³⁹. Базова ціна тіотропію броміду (торговельна назва СПРИВА, порошок для інгаляцій у твердих капсулах по 18 мкг № 30, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко.КГ, Німеччина) для проведення розрахунків була визначена як розмір реімбурсації за споживчу упаковку лікарського засобу, що становить 1 160,17 грн.⁴⁰ Варто зазначити, що станом на дату висновку розмір реімбурсації за упаковку лікарського засобу тіотропію броміду (торговельна назва СПРИВА, порошок для інгаляцій у твердих капсулах по 18 мкг № 30, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко.КГ, Німеччина) становить 1 184,08 грн.⁴¹ Вартість лікарських засобів при застосуванні умеклідиніуму броміду/вілантеролу на 1 пацієнта на 1 цикл (1 рік) становить [REDACTED] грн. Вартість лікарських засобів при застосуванні тіотропію броміду на 1 цикл (1 рік) складає 15 082,21 грн. Витрати за результатами моделювання. Сукупні витрати на 1 пацієнта на горизонт моделювання 33 роки із дисконтуванням 3% становлять: - на заявлену медичну технологію (умеклідиніуму бромід/вілантерол) – [REDACTED] грн; - на медичну технологію порівняння (тіотропію бромід) – 192 922,73 грн. Різниця витрат становить: [REDACTED] грн.
4	Результати	Заявлена технологія є [REDACTED] Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів на +/-20%, зміною горизонту моделювання на +/-5 років та зміною показників корисності та кількості застосувань рятівної терапії у межах показника стандартного відхилення для базового значення. Результати однофакторного аналізу чутливості були представлені в табличній та в графічній формі (діаграма “Торнадо”). Параметрами, що мали найбільший вплив на характеристику ефективності витрат, є ціна лікарських засобів тіотропію броміду та умеклідиніуму броміду/вілантеролу, а також ймовірності переходу з помірного ступеня ХОЗЛ у тяжкий для тіотропію броміду та

³⁹ Постанова КМУ від 04.04 2025 р. № 439 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/439-2025-%D0%BF#Text>

⁴⁰ Наказ МОЗ України від 10.09.2025 № 1409 "Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 28 серпня 2025 року", <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-10-09-2025-1409-pro-zatverdzhennya-perelikiv-likarskih-zasobiv-i-medichnih-virobiv-yaki-pidlyagayut-reimbursaciyi-za-programoyu-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannya-naselennya-stanom-na-28-serpnya-2025-roku-3>.

⁴¹ Наказ МОЗ України від 16.03.2026 № 324 "Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 05 березня 2026 року" <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-16-03-2026-324-pro-zatverdzhennya-perelikiv-likarskih-zasobiv-i-medichnih-virobiv-yaki-pidlyagayut-reimbursaciyi-za-programoyu-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannya-naselennya-stanom-na-05-bereznia-2026-roku>

		умеклідиніуму броміду/вілантеролу для всіх категорій пацієнтів та ймовірності переходу з важкого ступеня ХОЗЛ у дуже важкий для обох препаратів для нових пацієнтів. За висновками заявника, результати аналізу чутливості підтверджують обґрунтованість висновків фармакоекономічного моделювання та демонструють стійкість результатів до потенційної невизначеності ключових параметрів. Коливання вказаних параметрів у межах визначених діапазонів не змінює висновку економічної оцінки щодо співвідношення “витрати-ефективність”. Технологія умеклідиніуму броміду/вілантерол для лікування дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD залишається [REDACTED] при коливаннях більшості параметрів моделі порівняно з технологією тіотропію броміду. <i>Варто зазначити, що за результатами проведеного заявником однофакторного аналізу чутливості уповноваженим органом виявлені деякі ключові параметри, зміна яких у межах визначених в аналізі діапазонів впливає на висновок економічної оцінки щодо співвідношення “витрати-ефективність” технології умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з технологією тіотропію броміду. А саме при зміні ціни лікарських засобів умеклідиніуму броміду/вілантеролу та тіотропію броміду у межах [REDACTED] витрати на заявлену технологію можуть бути [REDACTED], відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. На висновок щодо ефективності витрат також може мати вплив зміна ймовірностей переходів з помірного стану у важкий для нових пацієнтів у межах показника стандартного відхилення.</i> <i>В цілому за результатами проведеного заявником однофакторного аналізу чутливості показник ефективності витрат може змінюватися у межах від [REDACTED] до [REDACTED] грн/QALY.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу	При побудові моделі заявником було зроблено такі припущення: 1. Клінічний ефект терапії реалізується через вплив на ОФВ1, що уповільнює прогресування до важчих ступенів ХОЗЛ. 2. Вплив терапії вважався сталим впродовж усього періоду лікування, проте клінічна ефективність технологій з прямих порівняльних клінічних досліджень інтегрована в модель лише на початку моделі. У подальшому пацієнт переходить в стани, ймовірності переходів для яких не є специфічними для певного лікарського засобу, тобто значення однакові для оцінюваних препаратів. 3. Виживаність моделюється з урахуванням українських вікових коефіцієнтів смертності, адаптованих до характеристик цільової популяції. 4. Через низьку клінічну значущість побічні реакції, крім загострень, не враховані в моделі окремо. 5. Використання рятівної терапії передбачалось як частина стандартного догляду у кожному із циклів. 6. Було прийнято, що значення корисності залежить від стану здоров'я, але не залежить від типу терапії.

		7. Смертність, пов'язана із ХОЗЛ, змодельована лише на основі тяжкості захворювання. Обмеження проведеного дослідження: 1. У клінічних дослідженнях комбінації умеклідініуму броміду/вілантеролу і тіотропію броміду не було виявлено статистично значущої різниці в частоті помірних або тяжких загострень між групами, що може пояснюватись відносно коротким періодом спостереження (24–26 тиж.), тому частота загострень в моделі була залежною від ступеня тяжкості ХОЗЛ. 2. Офіційних даних щодо кількості пацієнтів із ХОЗЛ в Україні, а також їх розподіл за віком чи статтю, ступенем тяжкості хвороби, в т. ч. за групами відповідно до класифікації GOLD, частотою загострень тощо немає. Відповідно, для моделювання та визначення потреби системи охорони здоров'я в комбінованому лікарському засобі умеклідініуму броміду/вілантеролу були використані доступні опубліковані дані. 3. У фармакоекономічному аналізі були використані показники корисності для станів здоров'я із раніше опублікованих досліджень, присвячених оцінці якості життя пацієнтів із ХОЗЛ, з огляду на відсутність національних тарифних наборів/таблиць для України. 4. Розрахунки витрат і прогнозів використовувались в умовах нестабільного економічного середовища, що характерне для України в умовах воєнного стану. Це обмежує точність довгострокового прогнозування бюджетного впливу.
--	--	---

Отже, за результатами розрахунків заявника застосування комбінації умеклідініуму броміду/вілантеролу для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, забезпечує додаткові 0,006 LYG та 0,008 QALY при [REDACTED], порівняно з тіотропію бромідом.

Згідно фармакоекономічної моделі заявника застосування комбінації умеклідініуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом є [REDACTED]. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена технологія може бути визначена як [REDACTED].

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

1. За результатами проведеної оцінки економічного розділу досьє уповноваженим органом встановлено, що основним фактором, який впливає на результати фармакоекономічного аналізу та показник ефективності витрат застосування технології умеклідініуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом, є ціна заявленого та порівнюваного лікарських засобів. Зміна ціни у межах визначеного в аналізі чутливості діапазону ([REDACTED]) для обох

лікарських засобів змінює якісну характеристику результатів ефективності витрат. А саме, у разі підвищення ціни умеклідиніуму броміду/вілантеролу на [REDACTED] і більше або зниженні ціни тіотропію броміду на 17,5% і більше, витрати на заявлену технологію відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні стають [REDACTED], що в свою чергу впливає на загальний висновок економічної оцінки щодо співвідношення “витрати-ефективність” технології умеклідиніуму бромід/вілантерол порівняно з технологією тіотропію броміду.

Разом з тим, враховуючи, що заявлений лікарський засіб пропонується розглянути щодо включення до Національного переліку основних лікарських засобів, уповноваженим органом було додатково розглянуто сценарій з використанням відкритої ціни, а саме – задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/вілантерол (торговельна назва АНОРО ЕЛЛПТА, виробник Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія) з актуального на дату висновку Національного каталогу цін, яка становить 1 201,03 грн за упаковку (наказ від 26.06.2026 №877), тобто 1 387,91 грн за упаковку з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки. З метою релевантності порівняння ціна тіотропію броміду (торговельна назва СПІРИВА) для проведення розрахунків була визначена на рівні розміру реімбурсації за упаковку лікарського засобу з Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 05 березня 2026 року і становила 1 184,08 грн. Таким чином, було визначено, що за умови використання відкритої ціни на заявлений лікарський засіб та ціни на рівні розміру реімбурсації для препарату порівняння станом на дату висновку, значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні комбінації умеклідиніуму броміду/вілантерол для лікування дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD порівняно з тіотропію бромідом становитиме [REDACTED] грн / QALY, а витрати відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні будуть [REDACTED], оскільки ICER [REDACTED].

2. Як зазначено в підпункті 2 пункту 3 висновку, застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантерол забезпечує статистично значуще покращення мінімального ОФВ1 та зменшення потреби у застосуванні рятівної терапії порівняно із монотерапією тіотропію бромідом. Проте наявні докази не дають змоги однозначно підтвердити клінічну перевагу подвійної комбінації порівняно з тіотропію бромідом за пацієнт-орієнтованими кінцевими точками, що мають важливе значення для пацієнтів із ХОЗЛ, зокрема зміною якості життя за SGRQ та частотою помірних і тяжких загострень ХОЗЛ.

Зокрема, прямий вплив лікування на загострення не моделювався, а показники частоти загострень, які було використано з опублікованого фармакоекономічного аналізу Wilson et al., 2017, у якому ці показники, своєю чергою, було отримано з дослідження ECLIPSE, визначалися виключно ступенем важкості ХОЗЛ і не

залежали від препарату. Отже, вплив лікування на загострення був врахований в моделі опосередковано через покращення показника ОФВ1, який є сурогатною кінцевою точкою. Разом з тим існує невизначеність щодо впливу заявленого лікарського засобу на частоту виникнення загострень, а також щодо зв'язку між показником ОФВ1 та частотою загострень.

Частка пацієнтів, які переходять на ескалаційну терапію, у моделі визначена за даними публікації Wilson et al., 2017, яка, своєю чергою, базується на внутрішніх неопублікованих даних компанії (GSK, data on file). При цьому перехід на потрійну (ескалаційну терапію) зумовлений лише ступенем тяжкості ХОЗЛ, а не конкретним препаратом, що використовувався на попередніх етапах лікування, що також свідчить про невизначеність впливу умеклідиніуму броміду/вілантеролу на клінічно значущі показники ефективності.

З огляду на це, уповноважений орган погоджується, що використані заявником для моделювання вхідні дані щодо ефективності можуть бути прийнятними за відсутності досліджень, в яких би вивчалися клінічно значущі довгострокові ефекти умеклідиніуму броміду/вілантеролу. Проте уповноважений орган зазначає, що вплив умеклідиніуму броміду/вілантеролу на довгострокові ефекти залишається невизначеним, крім того невизначеним є зв'язок між покращенням показника ОФВ1 та клінічно значущими показниками ефективності, такими як прогресування ХОЗЛ та частота загострень. Це, своєю чергою, накладає певні обмеження на результати фармакоекономічного аналізу та знижує достовірність показника ефективності витрат умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом.

3. У фармакоекономічному дослідженні заявником було використано не найбільш релевантні дані щодо показників корисності, що не є коректним відповідно до рекомендацій Настанови. Зокрема, усі показники корисності взяті із публікації Wilson et al., 2017, в якій ці показники, своєю чергою, екстрапольовані із публікації Spencer et al., 2005, яка містить результати дослідження іншого препарату. При цьому показники корисності за стадіями захворювання ХОЗЛ в публікації Spencer et al., 2005 були отримані з "Опитування про стан здоров'я в Англії 1996 року". В свою чергу у клінічних дослідженнях, результати яких використані для фармакоекономічного аналізу заявленого лікарського засобу (Maleki-Yazdi et al., 2014 та Decramer et al., 2014), умеклідиніуму бромід/вілантерол продемонстрував статистично достовірне поліпшення показників якості життя за балами SGRQ (Респіраторного опитувальника госпіталю Святого Георгія (англ. St. George's Respiratory Questionnaire)) на 28-й і 84-й дні та на 168-й день порівняно із тіотропію бромідом, однак ці дані не були використані для подальшого фармакоекономічного аналізу. На запит уповноваженого органу щодо використання в аналізі показників корисності, отриманих з релевантного клінічного дослідження, заявник відповів, що жодного додаткового дослідження, яке б за результатами прямих порівняльних клінічних досліджень (Maleki-Yazdi et

al., 2014 та Decramer et al., 2014) оцінювало або конвертувало показники якості життя за SGRQ в показники корисності, знайдено не було.

За результатами верифікаційного аналізу уповноваженим органом була знайдена публікація Salant et al., 2024,⁴² в якій наведені результати систематичного огляду та метааналізу показників корисності (EQ-5D) при ХОЗЛ за період 2015-2024 років, метою якого було дослідити потенційні зміни середніх значень корисності в більш нових дослідженнях. Показники корисності за стадіями загострення, наведені в публікації Salant et al., 2024, відрізняються від показників корисності, використаних у фармакоекономічному аналізі, наданому в досьє, зокрема в публікації Salant et al., 2024 показники корисності для помірного, тяжкого і дуже тяжкого ступенів ХОЗЛ становлять 0,849; 0,769; та 0,712, тоді як у фармакоекономічному аналізі – 0,810; 0,720; 0,670, відповідно. Використання більш актуальних показників корисності для аналізу забезпечує вищий показник QALY, як для досліджуваного лікарського засобу, так і для компаратора, який становить для умеклідиніуму броміду/вілантеролу – 5,57 в порівнянні з 5,28, розрахованим заявником, а для тіотропію – 5,56 в порівнянні з 5,27, що в свою чергу впливає на ефективність витрат заявленої медичної технології.

Варто зазначити, що використання для аналізу більш актуальних даних щодо показників корисності незначно впливає на значення ефективності витрат, проте не змінює якісну характеристику ефективності витрат умеклідиніуму броміду/вілантеролу, тобто досліджувана технологія залишається [REDACTED] за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції.

Отже, за результатами проведеної оцінки економічного аналізу технологія умеклідиніуму броміду/вілантерол для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD може бути [REDACTED] порівняно з технологією тіотропію броміду відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні [REDACTED] виключно за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції. Проте витрати на заявлену медичну технологію будуть [REDACTED] за умови підвищення ціни умеклідиніуму броміду/вілантеролу на [REDACTED] і більше або зниження ціни тіотропію броміду на 17,5% і більше, а також за умови застосування задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/вілантерол з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки та ціни тіотропію броміду на рівні розміру реімбурсації станом на дату висновку.

Разом з тим на результати фармакоекономічного аналізу та показник ефективності витрат також може мати вплив невизначеність щодо впливу умеклідиніуму броміду/вілантеролу на довгострокові клінічно значущі ефекти лікування. Крім того невизначеним є зв'язок між покращенням показника ОФВ1 та

⁴² N., Mohiuddin, S., Zhang, Y., Ayiku, L., Lokuge, K., Jacklin, P., & Owen, L. (2024). EQ-5D Based Utility Values for Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 21(1). <https://doi.org/10.1080/15412555.2024.2385358>

клінічно значущими показниками ефективності, такими як прогресування ХОЗЛ та частота помірних і тяжких загострень. Водночас, як було зазначено у підпункті 2 пункту 3 висновку, уповноважений орган підтверджує статистичну значущість переваги комбінації умеклідиніуму броміду/вілантерол порівняно з монотерапією тіотропію бромідом щодо покращення функціонального стану легень за показником ОФВ1 та зменшення потреби у застосуванні рятівної терапії у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD порівняно з тіотропію бромідом на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника, кількість пацієнтів, яка впродовж найближчих 5 років потребуватиме застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу, становитиме 152 200 пацієнтів (показник поширеності) у перший рік та 5 847, 5 812, 5 777, 5 742 нових пацієнтів (показник захворюваності) протягом наступних чотирьох років, відповідно. Варто зазначити, що при аналізі впливу на показники бюджету в досьє розрахунок витрат як на нову медичну технологію, так і на технологію порівняння заявником був проведений з урахуванням того, що пацієнти, які розпочали лікування оцінюваними медичними технологіями в попередніх роках в межах 5-річного часового горизонту, продовжують лікування в наступних роках відповідно до станів моделі Маркова та умов моделювання.

Заявником в досьє було побудовано сценарій поступового переходу з тіотропію броміду на умеклідиніуму бромід/вілантерол (визначений заявником як основний) з щорічною часткою заміщення 7%, 9%, 10%, 12%, 14% відповідно, обґрунтований даними щодо фактичного охоплення ринку оцінюваної технології в референтних для України країнах на основі внутрішніх даних ТОВ “ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна”.

На запит уповноваженого органу, з огляду на рекомендації Протоколу щодо терапії дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, а також враховуючи, що за результатами економічної оцінки, наданої в досьє, заявлена медична технологія визначена як [REDACTED], заявником в додатковому Excel-файлі була передбачена опція розрахунку додаткового поступового сценарію з щорічною часткою заміщення 30%, 50%, 70%, 80%, 100% (визначеною на основі літературних джерел),^{43,44} а також гіпотетичного сценарію повного заміщення

⁴³ Vallejo-Aparicio L.A., Huerta A. Budget impact analysis of the use of umeclidinium bromide/vilanterol 62.5/25 mcg in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain, PRS17, VALUE IN HEALTH 21 (2018) S1–S481.

⁴⁴ Araujo M., Silva D., Bernardino G. Umeclidinium/vilanterol versus tiotropium/olodaterol in the treatment of severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from the Brazilian public healthcare system perspective: a budget impact analysis, EE187, Value In Health – June 2023.

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

(100% ринку) комбінацією умеклідиніуму броміду/вілантерол тіотропію броміду з першого року прогнозу.

Результати проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантерол для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD у порівнянні з тіотропію бромідом за двома сценаріями поступового переходу наведені у таблицях 7 та 8.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом за основним сценарієм (7%–14%) за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	152 200	5 847	5 812	5 777	5 742
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, які використовують медичну технологію тіотропію бромід	152 200	5 847	5 812	5 777	5 742
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати умеклідиніуму бромід/вілантерол	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, які використовують медичну технологію тіотропію бромід	140 878	5 341	5 227	5 100	4 960
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати умеклідиніуму бромід/вілантерол	11 322	506	585	677	782

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати на медичну технологію порівняння у схемі лікування без втручання, грн					
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з заявленим лікарським засобом, грн					
з них – витрати на умеклідиніуму бромід/вілантерол, грн					
Вплив на бюджет (заощадження), грн					

Таблиця 8. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом за додатковим сценарієм (30%–100%) за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	152 200	5 847	5 812	5 777	5 742
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, які використовують медичну технологію тіотропію бромід	152 200	5 847	5 812	5 777	5 742
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати умеклідиніуму бромід/вілантерол	0	0	0	0	0

Умеклідиніуму бромід та вілантерол показаний для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD, 02.09.2026

Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, які використовують медичну технологію тіотропію бромід	106 540	2 923	1 744	1 155	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати умеклідиніуму бромід/вілантерол	45 660	2 924	4 068	4 622	5 742
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати на медичну технологію порівняння у схемі лікування без втручання, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з заявленим лікарським засобом, грн	████████	████████	████████	████████	████████
з них – витрати на умеклідиніуму бромід/вілантерол, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Вплив на бюджет (заощадження), грн	████████	████████	████████	████████	████████

За результатами проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом для лікування дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD (за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції) у разі поступового від 7% до 14% заміщення технології порівняння новою медичною технологією може призвести до заощадження бюджетних коштів у межах від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року прогнозування. У разі поступового від 30% до 100% впровадження комбінації умеклідиніуму бромід/вілантерол заощадження бюджетних коштів можуть знаходитися у діапазоні від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2025 році показано, що при поступовому переході цільової

популяції пацієнтів на застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу протягом 5-річного часового горизонту за сценарієм від 7% до 14% заміщення вплив на бюджет буде середнім (у діапазоні від 44 млн грн до 109 млн грн), а при поступовому переході на заявлений лікарський засіб за сценарієм від 30% до 100% вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу.

Крім того, витрати на умеклідиніуму бромід/вілантерол у разі впровадження нової технології за сценарієм від 30% до 100% будуть перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 195 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування.

За результатами гіпотетичного сценарію повного заміщення (100% ринку) комбінацією умеклідиніуму броміду/вілантеролу тіотропію броміду з першого року прогнозу заощадження бюджетних коштів можуть знаходитися у діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування, а вплив на бюджет відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2025 році буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу.

При цьому витрати на умеклідиніуму бромід/вілантерол у разі впровадження нової технології за сценарієм повного 100% заміщення будуть перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 195 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. Заявником в досьє в аналізі впливу на показники бюджету основним і найбільш релевантним визначений сценарій впровадження технології умеклідиніуму броміду/вілантеролу на основі історичних даних щодо фактичного охоплення ринку оцінюваної технології в референтних для України країнах (на основі внутрішніх даних ТОВ “ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна”), а саме з щорічною часткою заміщення 7%, 9%, 10%, 12%, 14% відповідно. На запит уповноваженого органу заявником було надано сценарій аналізу впливу на показники бюджету з щорічною часткою заміщення 30%, 50%, 70%, 80%, 100% (на основі літературних джерел), який визначений заявником як додатковий, а також сценарій повного 100% переходу на заявлену технологію з першого року прогнозування, визначений заявником як малоімовірний. Проте, враховуючи, що відповідно до Протоколу усім пацієнтам із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD (тобто визначений у досьє цільовій популяції) для початкової терапії рекомендована комбінація БАТД+МХТД, а у Національному переліку основних лікарських засобів та Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на дату висновку відсутні комбіновані препарати БАТД і МАТД, а також враховуючи, що за результатами економічної оцінки (за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції) заявлена медична технологія

визначена як [REDACTED], уповноважений орган вважає, що більш релевантними і обґрунтованими для аналізу впливу на показники бюджету є 2 сценарії: повного 100% переходу на заявлену технологію з першого року прогнозування та зі щорічною часткою заміщення 30%, 50%, 70%, 80%, 100%, відповідно.

Таким чином встановлено, що застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом, за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції, у разі поступового від 30% до 100% переходу на застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу заощадження бюджетних коштів можуть знаходитися у діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування, а у разі повного 100% переходу на застосування заявленої комбінації з першого року прогнозування заощадження бюджетних коштів можуть знаходитися у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн.

2. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом заявником використані змодельовані витрати з моделі Маркова, всі фактори, які мають вплив на результати аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету. Зокрема, основним фактором, який впливає на результати фармакоекономічного аналізу та змінює якісну характеристику ефективності витрат, є ціна заявленого та порівнюваного лікарського засобу. Так, витрати на заявлену медичну технологію будуть [REDACTED] за умови підвищення ціни умеклідиніуму броміду/вілантеролу на [REDACTED] і більше або зниження ціни тіотропію броміду на 17,5% і більше, а також за умови застосування задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/вілантерол з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки та ціни тіотропію броміду на рівні розміру реімбурсації станом на дату висновку. Отже, результати аналізу впливу на показники бюджету також слід інтерпретувати з урахуванням можливої зміни ціни на умеклідиніуму бромід/вілантерол та тіотропію бромід.

Зважаючи на це, за умови використання відкритої ціни (а саме – задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/вілантерол (торговельна назва АНОРО ЕЛЛПТА) з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки) з актуального на дату висновку Національного каталогу цін) його застосування порівняно з тіотропію бромідом призведе до додаткових витрат бюджетних коштів. Зокрема за сценарієм поступового від 30% до 100% переходу на застосування лікарського засобу умеклідиніуму бромід/вілантерол додаткові витрати можуть знаходитися в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, а за сценарієм повного 100% переходу з першого року прогнозування – в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету, наданого заявником, за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції,

відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2025 році, показано, що при поступовому від 30% до 100% переході цільової популяції пацієнтів на застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу протягом 5-річного часового горизонту та у разі повного 100% переходу на застосування заявленої комбінації з першого року прогнозування вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу. Крім того, витрати на умеклідиніуму бромід/вілантерол у разі впровадження нової технології за сценарієм від 30% до 100% будуть перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 195 млн грн, у [REDACTED] разів залежно від року прогнозування, а за сценарієм повного 100% переходу з першого року прогнозування – у [REDACTED] разів.

За умови використання задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/вілантерол з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки, як за сценарієм поступового від 30% до 100% переходу на застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу, так і у разі повного 100% переходу з першого року прогнозування вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу. При цьому витрати на заявлений лікарський засіб у разі впровадження нової технології за сценарієм від 30% до 100% будуть перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 195 млн грн, у [REDACTED] разів, а за сценарієм повного 100% переходу з першого року прогнозування – у [REDACTED] разів, залежно від року прогнозування.

Однак звертаємо увагу, що оскільки заявлений лікарський засіб пропонується до включення до Національного переліку основних лікарських засобів та програм реімбурсації, відповідно до змін щодо удосконалення програми реімбурсації лікарських засобів, затверджених Постановою КМУ від 04.06.2026 р. № 742, оптово-відпускна ціна, зазначена в гарантійному листі, у разі визначення її заявником конфіденційною, може бути використана для всіх цілей, передбачених Порядком реімбурсації лікарських засобів та медичних виробів.^{45,46}

Додатково зазначаємо, що реальний вплив на бюджет (заощадження) при впровадженні заявленої технології за всіма наведеними вище сценаріями можуть бути меншими, ніж розраховані заявником в досьє, оскільки кількість пацієнтів в розрахунках визначена на основі потреби в заявленому лікарському засобі, виходячи з поширеності та захворюваності ХОЗЛ, а також відсотку пацієнтів групи В за класифікацією GOLD. Проте за даними аналітичних дашбордів НСЗУ фактичний відпуск лікарського засобу тіотропію броміду, який визначений в досьє як технологія порівняння, за програмою реімбурсації у 2025 році становив 448 200 упаковок, з них лікарський засіб з торговельною назвою СПРИВА – 410 100 упаковок, що в рази менше, ніж розрахована заявником в досьє потреба. Отже,

⁴⁵ Постанова КМУ від 04.06.2026 р. № 742 “Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України щодо удосконалення програми реімбурсації лікарських засобів” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/742-2026-%D0%BF#n54>

⁴⁶ Постанова КМУ від 28.07. 2021 р. № 854 “Деякі питання реімбурсації лікарських засобів та медичних виробів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#n91>

фактичні заощадження при впровадженні заявленого лікарського засобу умеклідиніуму броміду/вілантеролу на заміну діючої технології тіотропію броміду будуть меншими.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником.

У досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу умеклідиніуму броміду/вілантеролу для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, компаратором було визначено тіотропію бромід. Вибір компаратора є коректним, відповідає рекомендаціям Настанови та реальній клінічній практиці в Україні з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

Для аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником використано результати об'єднаного пост-хок аналізу *Maleki-Yazdi et al., 2016*, проведеного на основі даних пацієнтів трьох РКД – DB2113360, DB2113374 та ZEP117115, результати яких представлені у публікаціях *Decramer et al., 2014* та *Maleki-Yazdi et al., 2014*, які тривали 24 тижні. Уповноважений орган, зауважує, що результати саме об'єднаного пост-хок аналізу було використано заявником у фармакоекономічному аналізі. Водночас обмеженням цього аналізу є його ретроспективний характер та те, що його проведення не було передбачено протоколами вищезазначених досліджень, однак результати щодо функціональної кінцевої точки (зміна мінімального ОФВ1 від базового рівня), а також за пацієнт-орієнтованими кінцевими точками, такими як якість життя та частота загострень є узгодженими з результатами метааналізу *Rodrigo et al., 2015*. З огляду на це, вибір об'єднаного пост-хок аналізу як основного джерела доказів щодо порівняння заявленого лікарського засобу та тіотропію броміду є прийнятним.

За результатами об'єднаного пост-хок аналізу трьох РКД (*Maleki-Yazdi et al., 2016*) застосування комбінації забезпечувало статистично значуще покращення мінімального ОФВ1 порівняно з тіотропію бромідом в ІТТ-популяції (MD 95 мл; 95% CI 71-118 мл; $p < 0,001$). Отримана величина ефекту є близькою до порогового значення 100 мл, яке широко використовується як орієнтир мінімально клінічно важливої зміни ОФВ1, однак застосування цього порогу для оцінки саме міжгрупової різниці між двома лікарськими засобами не дозволяє однозначно визначити клінічну значущість отриманої різниці.

За пацієнт-орієнтованими кінцевими точками результати були неоднорідними. Зменшення потреби у застосуванні рятівної терапії при застосуванні подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом було клінічно значущим. Водночас за такими клінічно значущими для пацієнтів із ХОЗЛ результатами, як якість життя за SGRQ та частота помірних і тяжких

загострень ХОЗЛ, клінічно значущої переваги подвійної комбінації над тіотропію бромідом не встановлено.

Разом з тим на достовірність отриманих результатів впливає низка факторів: коротка тривалість спостереження (24 тижні), що не дозволяє оцінити довгострокові наслідки лікування; наявність ефективності переважно за сурогатною кінцевою точкою, а саме зміною мінімального ОФВ1, за відсутності стійкої переваги за пацієнт-орієнтованими показниками, та пост-хок аналіз.

Профіль безпеки подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу є прийнятним та порівняним із тіотропію бромідом, як за результатами окремих РКД, так і за даними об'єднаного пост-хок аналізу, систематичного огляду з метааналізом. За даними періодично оновлюваного звіту з оцінки співвідношення користі та ризику (PBRER), нових сигналів безпеки не виявлено та протягом звітного періоду не було впроваджено жодних регуляторних заходів з міркувань безпеки, що свідчить про збереження відомого профілю безпеки лікарського засобу під час післяреєстраційного застосування.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу є [REDACTED] порівняно з тіотропію бромідом для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD лише за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції. Проте витрати на заявлену медичну технологію будуть [REDACTED] за умови підвищення ціни умеклідиніуму броміду/вілантеролу на [REDACTED] і більше або зниження ціни тіотропію броміду на 17,5% і більше, а також за умови застосування задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/вілантерол з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки та ціни тіотропію броміду на рівні розміру реімбурсації станом на дату висновку. З огляду на це, розрахований заявником показник ефективності витрат ICER є ненадійним та не дозволяє зробити висновки щодо ефективності витрат умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом для заявленої цільової популяції.

Також існує невизначеність щодо впливу умеклідиніуму броміду/вілантеролу на довгострокові клінічно значущі ефекти лікування, використані для моделювання, крім того невизначеним є зв'язок між покращенням показника ОФВ1 та клінічно значущими показниками ефективності, такими як прогресування ХОЗЛ та частота помірних і тяжких загострень. Це, своєю чергою, накладає певні обмеження на результати фармакоекономічного аналізу та зумовлює невизначеність показника ефективності витрат умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету було встановлено, що застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу є менш витратним порівняно з тіотропію бромідом виключно за умови застосування заявленої цінової конфіденційної пропозиції. За таких умов, у разі поступового від 30% до 100%

впровадження комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу протягом 5 років аналізу заощадження бюджетних коштів можуть коливатися у діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування, а у разі повного 100% переходу на застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу з першого року прогнозування заощадження бюджетних коштів можуть знаходитися у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Сценарій поступового від 7% до 14% переходу на застосування заявленої комбінації, визначений заявником як основний, уповноважений орган вважає некоректним, зважаючи на рекомендації Протоколу щодо лікування пацієнтів визначеної у досьє цільової популяції, незадоволену потребу в подвійній комбінації β 2-агоніста тривалої дії та антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії даної цільової популяції, а також враховуючи, що за результатами економічної оцінки (за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції) заявлена медична технологія визначена як [REDACTED].

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні при переході на умеклідиніуму бромід/вілантерол за сценарієм заміщення від 30% до 100% та у разі повного 100% переходу з першого року прогнозування вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (195 млн грн), залежно від року прогнозування, у [REDACTED] та [REDACTED] разів, відповідно.

Проте застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу буде більш витратним порівняно з тіотропію бромідом за умови використання задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/вілантерол з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки. При цьому додатковий вплив на бюджет за сценарієм поступового від 30% до 100% переходу на застосування лікарського засобу умеклідиніуму броміду/вілантерол може коливатися у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, а за сценарієм повного 100% переходу з першого року прогнозування – в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

Крім того, витрати на умеклідиніуму бромід/вілантерол в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником зважаючи на фактори, які мають вплив на результати аналізу ефективності витрат. До того ж фактичні заощадження при впровадженні заявленого лікарського засобу умеклідиніуму броміду/вілантеролу можуть бути меншими, з огляду на фактичний відпуск порівнюваного лікарського засобу за програмою реімбурсації за даними аналітичних дашбордів НСЗУ.

3¹. Рівень доданої клінічної користі заявленого лікарського засобу визначається уповноваженим органом для показання, за яким подано заяву, з урахуванням: клінічної значущості результатів для здоров'я, величини відносного ефекту, профілю безпеки та оцінки якості доказових даних.

За результатами комплексного аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно із тіотропію бромідом уповноваженим органом оцінено рівень доданої клінічної користі з урахуванням таких критеріїв:

клінічна значущість результатів для здоров'я: за результатами об'єднаного пост-хок аналізу (Maleki-Yazdi et al., 2016) застосування подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу забезпечувало покращення мінімального ОФВ1 порівняно з тіотропію бромідом, однак клінічна значущість цієї переваги не може бути однозначно визначена; при цьому за даними трьох окремих досліджень мінімальна клінічно важлива різниця для зміни мінімального ОФВ1 як у групі умеклідиніуму броміду/вілантеролу, так і в групі тіотропію броміду перевищувала поріг, що становить 100 мл. За оцінкою якості життя та частоти помірних і тяжких загострень ХОЗЛ клінічно значущої переваги заявленого лікарського засобу не встановлено, тоді як зменшення потреби у застосуванні рятівної терапії було клінічно значущим порівняно з компаратором;

величина відносного ефекту: за пацієнт-орієнтованими кінцевими точками результати об'єднаного пост-хок аналізу (Maleki-Yazdi et al., 2016) були неоднорідними. За показником якості життя SGRQ відповідь на 168-й день лікування спостерігалася у 52% пацієнтів групи умеклідиніуму броміду/вілантеролу та у 49% пацієнтів групи тіотропію броміду (OR 1,1; 95% CI: 0,9–1,4), що відповідає 10% збільшенню шансів досягнення відповіді, однак статистично значущої переваги не встановлено. Водночас щодо зменшення потреби у застосуванні рятівної терапії частка пацієнтів із відповіддю становила 46% та 36% відповідно (OR 1,5; 95% CI: 1,2–1,9), що відповідає 50% збільшенню шансів досягнення відповіді на користь подвійної комбінації, зі статистично значущою різницею. За компонентом CID, пов'язаним із помірними та тяжкими загостреннями ХОЗЛ, частота подій становила 6% в обох групах (HR 1,02; 95% CI: 0,70–1,48), тобто статистично значущої різниці між групами не встановлено;

профіль безпеки: застосування подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу не супроводжувалось підвищенням ризику виникнення побічних явищ порівняно із тіотропію бромідом. Результати об'єднаного пост-хок аналізу, систематичних оглядів з метааналізом та післяреєстраційного спостереження (PBRER) були узгодженими та підтвердили прийнятний профіль безпеки лікарського засобу;

якість представлених даних: рандомізовані контрольовані дослідження DB2113360, DB2113374 (публікація Decramer et al., 2014) та ZEP117115 (публікація Maleki-Yazdi et al., 2014), результати яких були об'єднані в пост-хок аналізі (Maleki-Yazdi et al., 2016), мають високу методологічну якість. При цьому, варто зауважити, що об'єднаний пост-хок аналіз не був попередньо запланований протоколом вищезазначених досліджень, що є методологічним обмеженням і знижує достовірність отриманих оцінок порівняно з результатами аналізів, попередньо визначених протоколами досліджень.

Отже, уповноважений орган, оцінюючи додану клінічну користь подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом, враховує покращення показника ОФВ1, клінічно значуще зменшення потреби у застосуванні рятівної терапії, прийнятний та порівнянний профіль безпеки, наявність незадоволеної медичної потреби, а також прогресуючий характер захворюванням із необоротним обмеженням повітряного потоку, що супроводжується наростанням задишки, зниженням фізичної активності, погіршенням якості життя, розвитком загострень, тому клінічна цінність терапії визначається не лише покращенням функції легень, а й впливом на пацієнт-орієнтовані результати.

Разом з тим, наявні докази ґрунтуються переважно на РКД із тривалістю спостереження 24 тижні, а результати об'єднаного аналізу мають пост-хок характер. При цьому перевага подвійної комбінації за пацієнт-орієнтованими кінцевими точками, зокрема якістю життя за SGRQ та частотою помірних і тяжких загострень ХОЗЛ, не була однозначно підтверджена. Крім того, відсутність довгострокових даних не дає змоги оцінити стійкість отриманого ефекту та вплив лікування на довгострокові клінічні результати.

Враховуючи сукупність наведених даних, зокрема клінічно значущу перевагу подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу щодо зменшення потреби у застосуванні рятівної терапії, проте невизначену клінічну значущість результатів щодо якості життя та частоти помірних і тяжких загострень ХОЗЛ, уповноважений орган визначив додану клінічну користь подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом як незначну (рівень IV).

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.1 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ XXV. Лікарські засоби, що впливають на функцію органів дихання, пункт 1 “Антиастматичні засоби і лікарські засоби для

лікування хронічної обструктивної хвороби” за показанням для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) групи В за класифікацією GOLD.

За результатами об’єднаного пост-хок аналізу трьох РКД (Maleki-Yazdi et al., 2016) застосування подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу продемонструвало статистично значуще покращення мінімального ОФВ1 порівняно з тіотропію бромідом в ІТТ-популяції (MD 95 мл; 95% CI: 71–118; $p < 0,001$). Отримана величина ефекту є близькою до порогового значення 100 мл, яке широко використовується як орієнтир мінімально клінічно важливої зміни ОФВ1 від вихідного рівня, однак застосування цього порогу для оцінки виключно міжгрупової різниці між двома активними лікарськими засобами не дозволяє однозначно визначити клінічну значущість отриманої різниці. За показником якості життя SGRQ додаткової статистично або клінічно значущої переваги подвійної комбінації порівняно з тіотропію бромідом не встановлено. Щодо потреби у рятівній терапії, в ІТТ-популяції застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу забезпечувало статистично значуще зменшення її використання порівняно з тіотропію бромідом. За окремим компонентом композитної кінцевої точки CID, а саме помірними та тяжкими загостреннями ХОЗЛ, статистично значущих відмінностей між групами лікування в ІТТ-популяції не встановлено.

Водночас варто враховувати, що на достовірність отриманих результатів впливає низка факторів, зокрема коротка тривалість спостереження (24 тижні), що обмежує можливість оцінки довгострокових наслідків лікування; переважна демонстрація ефекту за сурогатною кінцевою точкою, а саме зміною мінімального ОФВ1, а також пост-хок аналіз.

Профіль безпеки подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу є прийнятним та порівнянним із тіотропію бромідом як за результатами РКД, так і за даними об’єднаного пост-хок аналізу, систематичного огляду з метааналізом. За результатами аналізу періодично оновлюваного звіту з оцінки співвідношення користі та ризику (PBRER), нових сигналів безпеки не виявлено та протягом звітного періоду не було впроваджено жодних регуляторних заходів з міркувань безпеки, що свідчить про збереження відомого профілю безпеки лікарського засобу під час післяреєстраційного застосування.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів із ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, враховуючи дисконтування, забезпечує додаткові 0,006 LYG та 0,008 QALY при менших на [REDACTED] грн витратах, порівняно з тіотропію бромідом у межах 33-річного часового горизонту за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника застосування умеклідиніуму

броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом є [REDACTED]. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена технологія може бути визначена як [REDACTED], лише за умови заявленої цінової конфіденційної пропозиції. Проте витрати на заявлену медичну технологію будуть [REDACTED] за умови підвищення ціни умеклідініуму броміду/вілантеролу на [REDACTED] і більше або зниження ціни тіотропію броміду на 17,5% і більше, а також за умови застосування задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідініуму бромід/вілантерол з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки та ціни тіотропію броміду на рівні розміру реімбурсації станом на дату висновку.

Також існує невизначеність щодо впливу умеклідініуму броміду/вілантеролу на довгострокові клінічно значущі ефекти лікування, використані для моделювання, крім того невизначеним є зв'язок між покращенням показника ОФВ1 та клінічно значущими показниками ефективності, такими як прогресування ХОЗЛ та частота помірних і тяжких загострень. Це, своєю чергою, накладає певні обмеження на результати фармакоекономічного аналізу та зумовлює невизначеність показника ефективності витрат умеклідініуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що застосування умеклідініуму броміду/вілантеролу є менш витратним порівняно з тіотропію бромідом виключно за умови застосування заявленої цінової конфіденційної пропозиції. Заощадження за цих умов у разі поступового від 30% до 100% переходу на застосування умеклідініуму броміду/вілантеролу протягом п'ятирічного часового горизонту можуть коливатися у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування, а у разі повного 100% переходу з першого року прогнозування – у діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Разом з тим застосування умеклідініуму броміду/вілантеролу буде більш витратним порівняно з тіотропію бромідом за умови використання задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідініуму бромід/вілантерол з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки. При цьому додатковий вплив на бюджет у разі поступового від 30% до 100% переходу на застосування умеклідініуму броміду/вілантеролу може коливатися у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн, а у разі повного 100% переходу з першого року прогнозування – в діапазоні від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні за умови заявленої цінової конфіденційної пропозиції встановлено, що у разі переходу на застосування умеклідініуму броміду/вілантеролу за сценарієм заміщення від 30% до 100% та у разі повного 100% переходу з першого року прогнозування вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване

порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 195 млн грн, залежно від року прогнозування, у [REDACTED] та [REDACTED] разів, відповідно. Проте витрати на умеклідиніуму бромід/вілантерол в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на фактори, які мають вплив на результати аналізу ефективності витрат. До того ж фактичні заощадження при впровадженні заявленого лікарського засобу умеклідиніуму броміду/вілантеролу можуть будуть меншими, з огляду на фактичний відпуск порівнюваного лікарського засобу за програмою реімбурсації за даними аналітичних дашбордів НСЗУ.

Отже, за результатами державної оцінки медичної технології щодо можливості включення лікарського засобу умеклідиніуму броміду/вілантеролу до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, в тому числі із застосуванням процедур договорів керованого доступу встановлено:

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності), рівня доданої клінічної користі

За результатами об'єднаного пост-хок аналізу (Maleki-Yazdi et al., 2016) застосування подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу забезпечувало покращення мінімального ОФВ1 порівняно з тіотропію бромідом, однак клінічна значущість цієї переваги не може бути однозначно визначена; при цьому за даними трьох окремих досліджень мінімальна клінічно важлива різниця для зміни мінімального ОФВ1 як у групі умеклідиніуму броміду/вілантеролу, так і в групі тіотропію броміду перевищувала поріг, що становить 100 мл. За оцінкою якості життя та частоти помірних і тяжких загострень ХОЗЛ клінічно значущої переваги заявленого лікарського засобу не встановлено, тоді як зменшення потреби у застосуванні рятівної терапії було клінічно значущим порівняно з компаратором. Додана клінічна користь комбінації умеклідиніуму броміду/вілантерол порівняно з тіотропію бромідом визначена як незначна (рівень IV).

Безпека застосування лікарського засобу

Застосування подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу не супроводжувалось підвищенням ризику виникнення побічних явищ порівняно із тіотропію бромідом. Результати об'єднаного пост-хок аналізу, систематичного огляду з метааналізом та післяреєстраційного спостереження (PBRER) були узгодженими та підтвердили прийнятний профіль безпеки лікарського засобу;

Результати ефективності витрат на лікарський засіб відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат

Результати аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу є [REDACTED]

████████ порівняно з тіотропію бромідом лише за умови використання заявленої цінової конфіденційної пропозиції. Проте витрати на заявлену медичну технологію будуть ██████████ за умови підвищення ціни умеклідиніуму броміду/вілантеролу на ██████████ і більше або зниження ціни тіотропію броміду на 17,5% і більше, а також за умови застосування задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб умеклідиніуму бромід/вілантерол з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки та ціни тіотропію броміду на рівні розміру реімбурсації станом на дату висновку.

Також варто врахувати невизначеність щодо впливу умеклідиніуму броміду/вілантеролу на довгострокові клінічно значущі ефекти лікування, крім того невизначеним є зв'язок між покращенням показника ОФВ1 та клінічно значущими довгостроковими показниками ефективності.

Результати аналізу впливу на показники бюджету, витрати на заявлений лікарський засіб та порівняння із рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу є менш витратним порівняно з тіотропію бромідом виключно за умови застосування заявленої цінової конфіденційної пропозиції. За таких умов, у разі поступового від 30% до 100% переходу на застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу протягом 5 років аналізу потенційні заощадження бюджетних коштів можуть коливатися у межах від ██████████ грн до ██████████ грн, а у разі а у разі повного 100% переходу з першого року прогнозування – у діапазоні від ██████████ грн до ██████████ грн, залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні при переході на умеклідиніуму бромід/вілантерол за сценарієм заміщення від 30% до 100% та у разі повного 100% переходу з першого року прогнозування вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (195 млн грн), залежно від року прогнозування, у ██████████ та ██████████ разів, відповідно.

Проте витрати на умеклідиніуму бромід/вілантерол в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на фактори, які мають вплив на результати аналізу ефективності витрат та фактичні дані реалізації порівнюваного лікарського засобу за програмою реімбурсації.

Якість доказових даних

Рандомізовані контрольовані дослідження DB2113360, DB2113374 (публікація *Decramer et al.*, 2014) та ZEP117115 (публікація *Maleki-Yazdi et al.*, 2014), результати яких були об'єднані в пост-хок аналізі (*Maleki-Yazdi et al.*, 2016), мають високу методологічну якість. При цьому, варто зауважити, що об'єднаний пост-хок аналіз не був попередньо запланований протоколом вищезазначених досліджень, що є методологічним обмеженням і знижує достовірність отриманих

оцінок порівняно з результатами аналізів, попередньо визначених протоколами досліджень.

Організаційні критерії

Впровадження умеклідиніуму броміду/вілантеролу (ТН АНОРО ЕЛЛПТА) не потребує суттєвих організаційних змін у системі надання медичної допомоги та маршруті пацієнта.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні

Відповідно до розрахунків заявника, кількість пацієнтів з ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, які потенційно потребуватимуть застосування умеклідиніуму броміду/вілантеролу, становитиме 152 200 пацієнтів у 2026 році, 158 047 – у 2027 році, 163 859 – у 2028 році, 169 636 – у 2029 році та 175 378 – у 2030 році. З огляду на представлені дані з ЕСОЗ, використання даних щодо розподілу пацієнтів за групами GOLD з міжнародних джерел, невизначеність прогнозів чисельності населення України, фактична потреба у подвійній комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу може відрізнятися від розрахованої заявником.

Враховуючи перевагу подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу порівняно з тіотропію бромідом за зміною мінімального ОФВ1 та зменшенням потреби в застосуванні рятівної терапії, прийнятний профіль безпеки заявленої інтервенції та наявність незадоволеної потреби в подвійній комбінації β2-агоніста тривалої дії та антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії у пацієнтів з ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD, [REDACTED] за умови заявленої цінової конфіденційної пропозиції та потенційні заощадження, проте невизначеність щодо довгострокової клінічної переваги стосовно якості життя та частоти загострень, незначний (IV) рівень доданої клінічної користі, великий вплив на бюджет, включення подвійної комбінації умеклідиніуму броміду/вілантеролу (порошок для інгаляцій, дозований, по 55 мкг /22 мкг /дозу) для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з ХОЗЛ групи В за класифікацією GOLD до Національного переліку основних лікарських засобів (Розділ XXV. Лікарські засоби, що впливають на функцію органів дихання, пункт 1 “Антиастматичні засоби і лікарські засоби для лікування хронічної обструктивної хвороби”) рекомендовано за умови неперевищення заявленої конфіденційної цінової пропозиції.

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

5. Інформація щодо строку дії звіту з рекомендаціями.

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.