МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: емпагліфлозин

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 результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 02.11.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 02.11.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів:[1]

ДЖАРДІНС®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг; по 10 таблеток у перфорованому блістері; по 1 або 3 блістери у картонній коробці;

РП UA/14980/01/02 термін дії необмежений з 10.12.2020.

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

Заявник Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина

2) торговельна назва лікарського засобу:

[1] http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%E4%E6%E0%F0%E4%B3%ED%F1

ДЖАРДІНС®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Емпагліфлозин (Empagliflozin)

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

діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; гідроксипропілцелюлоза; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка Opadry® Yellow 02B38190 (гіпромелоза 2910, титану діоксид (Е171), тальк, макрогол 400, заліза оксид жовтий (Е172)).

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. Лікарський засіб приймається перорально постійно протягом життя до наступного перегляду схеми лікування. Емпагліфлозин протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

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

ДЖАРДІНС®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, 25 мг; по 10 таблеток у перфорованому блістері; по 1 або 3 блістери у картонній коробці.

РП UA/14980/01/01, UA/14980/01/02 термін дії необмежений з 10.12.2020.

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

Емпагліфлозин є оборотним сильнодіючим (IC50 1,3 нмоль) і селективним конкурентним інгібітором натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 (далі – інгібітор НЗКТГ-2). Емпагліфлозин не інгібує інші транспортери глюкози, які відіграють важливу роль у доставці глюкози у периферичні тканини, і є в 5000 разів більш селективним відносно НЗКТГ-2 порівняно з НЗКТГ-1, основним транспортером, відповідальним за поглинання глюкози в кишечнику. НЗКТГ-2 експресується на високому рівні в нирках, тоді як експресія в інших тканинах відсутня або дуже низька. Як основний транспортер він відповідає за реабсорбцію глюкози з просвіту канальців назад до кровотоку. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіперглікемією фільтрується і поглинається більша кількість глюкози.

Емпагліфлозин покращує глікемічний контроль у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу за рахунок зниження реабсорбції глюкози нирками. Кількість глюкози, що виводиться нирками шляхом цього глюкуретичного механізму, залежить від концентрації глюкози в крові і швидкості клубочкової фільтрації (далі - ШКФ). Інгібування НЗКТГ-2 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіперглікемією призводить до підвищеної екскреції глюкози з сечею. Крім того,

емпагліфлозин збільшує екскрецію натрію, що призводить до осмотичного діурезу та зменшує інтраваскулярний об'єм.

Емпагліфлозин також зменшує реабсорбцію натрію і збільшує доставку натрію до дистальних канальців. Це може впливати на декілька фізіологічних функцій, включаючи збільшення канальцево-клубочкового зворотного зв'язку та зниження внутрішньоклубочкового тиску, зниження перед/постнавантаження серця та попередження симпатичної активності, а також зниження навантаження на стінки лівого шлуночка, про що свідчать нижчі значення N-кінцевого пропептиду мозкового натрійуретичного пептиду (далі - NT-proBNP), які можуть мати сприятливий вплив на ремоделювання серця, тиск наповнення та діастолічну функцію, а також збереження структури та функції нирок. Інші ефекти, такі як збільшення гематокриту, зниження маси тіла та артеріального тиску, можуть додатково сприяти отриманню користі для серця та нирок.

Фармакотерапевтична група: препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу. Код АТХ: А10В К03.

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

ДЖАРДІНС показаний дорослим, для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (далі - ФВЛШ).

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

Цукровий діабет 2 типу

ДЖАРДІНС показаний дорослим та дітям віком від 10 років для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:

- як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
- на додаток до інших лікарських засобів для лікування діабету.

Серцева недостатність

ДЖАРДІНС показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності.

Хронічна хвороба нирок

ДЖАРДІНС показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.

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

Згідно даних Стратегії розвитку системи охорони здоров'я на період до 2030 року та затвердження операційного плану заходів з її реалізації у 2025-2027 роках, схвалених розпорядженням КМУ від 17.01.2025 № 34-р., неінфекційні хвороби є основним викликом для здоров'я населення України – 9 із 10 основних

причин передчасної смерті та 84% усіх річних смертей є наслідком тягаря неінфекційних хвороб.[2] Найбільшою часткою смертності, спричиненої неінфекційними хворобами, є серцево-судинні захворювання (далі – ССЗ) та новоутворення. Хронічна серцева недостатність відноситься до ССЗ, що безперечно впливає на якість життя пацієнта та вирізняється дуже несприятливими прогнозами, зниженою фізичною активністю, втратою соціалізації, високим ступенем госпіталізації та смертності.

Також відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки», першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема ССЗ.[3]

Відповідно до наказу МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки" першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема ССЗ, залишається пріоритетним напрямом.[4]

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)

Серцева недостатність (далі - СН) − це клінічний синдром і патологічний стан, при якому серце не здатне забезпечити адекватний кровообіг для задоволення нормальних потреб організму і, відповідно, не забезпечує організм достатньою кількістю кисню та поживних речовин. СН може виникати внаслідок різних ССЗ. СН спричиняється порушенням серцевої діяльності, що призводить до зниження серцевого викиду та/або підвищення внутрішньосерцевого тиску, і характеризується рядом симптомів, таких як задишка, порушення серцевого ритму, сухий кашель, зниження працездатності, проблеми зі сном.[5]

Відповідно до визначення з Рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (далі - ХСН), СН – це клінічний синдром із характерними скаргами (наприклад, задишка, набряк кісточок, слабкість), що можуть супроводжуватися певними об'єктивними ознаками (наприклад, збільшеним тиском в яремних венах, крепітацією у легенях, периферійними набряками).[6]

Відповідно до класифікації Європейського товариства кардіологів ХСН може бути зі зниженою фракцією викиду (ФВЛШ ≤40%), з помірно зниженою

[2] https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/34-2025-%D1%80#Text
[3] https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text
[4]https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-30-12-2025-1976-pro-zatverdzhennya-prioritetnih-napryamiv-rozvitku-sferi-ohoroni-zdorov-ya-na-2026-2028-roki
[5] https://phc.org.ua/news/nayposhirenishi-sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-yak-rozpiznati-ta-zapobigti
[6]https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%97-%D0%A5%D0%A1%D0%9D-%D0%906-1.pdf

фракцією викиду (ФВЛШ 41–49%), зі збереженою фракцією викиду (ФВЛШ ≥50%).[7]

На сьогоднішній день ХСН визначається як глобальна пандемія.[8] Поширеність даного захворювання в популяції є доволі високою і складає 1-2%, а захворюваність становить 5-10 людей на 1000 населення за рік (світова захворюваність).[9]

За даними Європейського товариства кардіологів зазначається, що близько 50% пацієнтів із ХСН мають знижену ФВЛШ.

Про серйозність прогнозу ХСН свідчить факт, що майже половина пацієнтів помирають впродовж 5 років з моменту постановки діагнозу, а серед хворих з важким перебігом ХСН смертність протягом найближчого року становить близько 25-40%, за іншими даними близько 50%.

За даними досьє, **цільовою популяцією** є дорослі пацієнти старше 18 років, чоловіки та жінки із симптоматичною ХСН зі зниженою ФВЛШ.

Для оцінки потреби в лікарському засобі заявник використав дані електронної системи охорони здоров'я Національної служби здоров'я України за 2022–2026 роки щодо кількості пацієнтів, які звертались за медичною допомогою з основним або додатковим діагнозом ХСН. Загальна кількість таких пацієнтів становила 183 655 осіб. Частку пацієнтів зі зниженою ФВЛШ визначено на рівні 50% відповідно до даних публікації *Groenewegen et al., 2020*.[10]

Для визначення розподілу пацієнтів між лікарськими засобами групи інгібіторів НЗКТГ-2 заявник також проаналізував дані щодо їх споживання у роздрібному сегменті. За результатами аналізу, співвідношення обсягів споживання емпагліфлозину та дапагліфлозину становить приблизно 1:1. На цій підставі заявник припустив, що частка пацієнтів, які отримуватимуть кожен із цих лікарських засобів, становитиме 50%.

Згідно з прогнозом чисельності пацієнтів із ХСН на кінець 2027 – початок 2028 року, щороку до реєстру включатиметься 25 418 нових пацієнтів зі зниженою ФВЛШ. Відповідно до припущення заявника протягом наступних чотирьох років кількість пацієнтів, які щороку включатимуться до реєстру, залишатиметься на цьому рівні. Таким чином, з урахуванням споживання емпагліфлозину та дапагліфлозину у роздрібному сегменті у співвідношенні 1:1, очікувана кількість нових пацієнтів, які потребуватимуть лікування емпагліфлозином, становитиме 12 709 осіб на рік (25 418 × 50%) (таблиця 1).

Таблиця 1. Кількість пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ, що можуть потребувати застосування емпагліфлозин

Категорія пацієнтів	**Кількість пацієнтів**

[7] https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false
[8] https://strazhesko.org.ua/wp-content/uploads/2019/05/dis_sol.pdf
[9] https://strazhesko.org.ua/wp-content/uploads/2019/05/dis_sol.pdf
[10] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1858

Пацієнти, які звертались за медичною допомогою з основним або додатковим діагнозом ХСН відповідно до даних ЕСОЗ	183 655
Пацієнти із ХСН з урахуванням частки пацієнтів зі зниженою ФВЛШ за даними *Groenewegen et al., 2020* без урахування споживання дапагліфлозину у роздрібному сегменті (50%)	91 828
Пацієнти із ХСН зі зниженою ФВЛШ з урахуванням споживання дапагліфлозину у роздрібному сегменті (1:1)	45 914
Пацієнти із ХСН зі зниженою ФВЛШ з прогнозуванням на 2027 рік	25 418
Нові пацієнти із ХСН зі зниженою ФВЛШ з урахуванням споживання дапагліфлозину у роздрібному сегменті (1:1)	12 709

Отже, відповідно до розрахунку заявника кількість пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ у перший рік лікування буде становити 45 914 пацієнтів, у наступні роки - 12 709 нових пацієнтів щороку.

За підсумками верифікації уповноваженим органом даних щодо розрахунку потреби у досліджуваному лікарському засобі встановлено наступне.

Для розрахунку потреби заявником використано дані електронної системи охорони здоров'я Національної служби здоров'я України (далі - НСЗУ) за 2022–2026 роки щодо кількості пацієнтів, які звертались за медичною допомогою з основним або додатковим діагнозом U82.2 за МКХ-10.

З метою уточнення підходу до обліку пацієнтів із ХСН уповноважений орган звернувся до НСЗУ. Відповідно до інформації від НСЗУ, у межах кожного календарного року враховуються унікальні пацієнти, які зверталися за медичною допомогою з основним або додатковим діагнозом U82.2, незалежно від року первинного встановлення діагнозу та кількості звернень протягом року. Водночас один і той самий пацієнт може бути врахований у показниках кожного календарного року, у якому він звертався за медичною допомогою. Таким чином, показники за окремі роки не відображають кількість унікальних пацієнтів за весь період 2022–2026 років, оскільки один пацієнт може бути врахований у декількох роках. Отже, сумування річних показників та використання отриманого значення (183 655 осіб) для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я є методологічно некоректним, оскільки може призводити до повторного врахування одних і тих самих пацієнтів у різних роках.

Відповідно до інформації від НСЗУ кількість унікальних пацієнтів, яким в ЕСОЗ був внесений діагноз U82.2 "Хронічна серцева недостатність" в цілому та у розрізі років, у якому такий діагноз встановлений вперше за період 2021-2026 роки становить 163 622 пацієнти. З цих пацієнтів станом на 02.10.2026 116 552 особи є активними (живими). Для оцінки потенційної популяції

пацієнтів доцільніше використовувати вказаний показник, оскільки він не передбачає сумування річних показників звернень.

Для оцінки кількості пацієнтів зі зниженою ФВЛШ заявником було використано показник із публікації Groenewegen et al., 2020, що становить 50%. Під час опитування клінічних фахівців закладів охорони здоров'я КНП "Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології", КП "Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради", КНП ЛОР "Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр" уповноваженим органом було з'ясовано, що частка пацієнтів зі зниженою ФВЛШ в Україні може становити від 40% до 60%. Таким чином, вказана частка заявником у досьє є послідовною з наведеними даними реальної клінічної практики в Україні та прийнятною для орієнтовного розрахунку кількості пацієнтів зі зниженою ФВЛШ. За умови застосування діапазону 40-60% до 116 552 пацієнтів із ХСН розрахункова кількість пацієнтів із зниженою ФВЛШ становитиме від 46 621 до 69 931 пацієнтів.

Для подальшого розрахунку потреби заявником у досьє використано частку 50% пацієнтів, як можуть отримувати дапагліфлозин на підставі маркетингового аналізу. Застосування вказаної частки пацієнтів, які можуть отримувати дапагліфлозин, є прийнятним, враховуючи дані маркетингового аналізу щодо розподілу застосування інгібіторів НЗКТГ-2 у роздрібному секторі споживання лікарських засобів. За умови застосування цього припущення розрахована потенційна кількість пацієнтів, які можуть отримувати лікування емпагліфлозином, становитиме від 23 310 до 34 965 пацієнтів у перший рік лікування, що є менше ніж дані заявника (45 914 пацієнти).

Отже, підхід заявника щодо застосування кількості пацієнтів із ХСН за даними ЕСОЗ від НСЗУ відповідає рекомендаціям Настанови "Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів" СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2026, затвердженої наказом МОЗ України від 23 липня 2026 року №1011 (далі - Настанова) та є обґрунтованим. В той же час, більш релевантними даними для попередньої оцінки потреби для системи охорони здоров'я в лікарському засобі є деталізація щодо кількості живих пацієнтів із ХСН (116 552 пацієнти). З урахуванням припущень щодо частки пацієнтів зі зниженою ФВЛШ та частки пацієнтів, які можуть отримувати дапагліфлозин, кількість пацієнтів, що можуть потребувати застосування емпагліфлозину, становить від 23 310 до 34 965 пацієнтів у перший рік лікування.

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 симптоматичною ХСН зі зниженою ФВЛШ.

Втручання (I, intervention) - емпагліфлозин (таблетки по 10 мг) + стандартна терапія (еналаприл 10 мг, бісопролол 10 мг, спіронолактон 37,5 мг, фуросемід 40 мг).

Компаратор (C, comparator) - стандартна терапія (основний компаратор); стандартна терапія + дапагліфлозин як додатковий компаратор (таблетки по 10 мг).

Кінцеві точки (O, outcomes) – госпіталізація, пов'язана з СН або смерть від серцево-судинних причин (композитна кінцева точка); госпіталізація, пов'язана з СН; смерть від серцево-судинних причин; композитна ниркова кінцева точка.

При обґрунтуванні вибору технологій порівняння у досьє були враховані наступні критерії:

- наявність у Національному переліку основних лікарських засобів, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 р. №333 (далі - Національний перелік) у розділі XII. Лікарські засоби для лікування серцево-судинної системи;[11]
- наявність у Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення;[12]
- рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності, 2024[13] та Європейського товариства кардіологів, 2021;[14]
- відповідні показання в інструкції для медичного застосування для досліджуваної категорії населення.

За результатами проведеного аналізу в досьє стандартну терапію визначено як основну технологію порівняння. Аналіз структури споживання лікарських засобів у відповідних фармакотерапевтичних групах за даними Національної служби охорони здоров'я України засвідчив, що в реальній клінічній практиці найбільш часто застосовуються еналаприл, бісопролол, спіронолактон та фуросемід. Водночас, з огляду на рекомендації щодо застосування інгібіторів НЗКТГ-2 у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ, а також використання дапагліфлозину в клінічній практиці України відповідно до програми реімбурсації “Доступні ліки”, його додатково включено як альтернативний компаратор.

Уповноваженим органом було здійснено верифікацію вибору компараторів відповідно до рекомендацій Настанови.

Чинні галузеві стандарти медичної допомоги щодо лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ в Україні відсутні. Разом з тим, за даними

[11]https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15
[12]https://backend.nszu.gov.ua/storage/application/26/07/17/frQ9Y5u4749wdh2MgAlOVpCal9fJtf9utTFWmCku.pdf
[13]https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%97-%D0%A5%D0%A1%D0%9D-%D0%906-1.pdf
[14]https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false

Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності вказані фармакотерапевтичні групи лікарських засобів, що включені у стандартну терапію заявником у досьє, рекомендовані до застосування для лікування пацієнтів із досліджуваною нозологією.

З метою визначення відповідності компонентів стандартної терапії у досьє реальній клінічній практиці для лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ було проаналізовано зазначені лікарські засоби у межах програми реімбурсації. За даними інформаційної панелі НСЗУ, найбільшу частку виписаних електронних рецептів серед інгібіторів АПФ становить еналаприл; бета-блокаторів - бісопролол; антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів - спіронолактон.[15] Серед петльових діуретиків представлено фуросемід.[16] За результатами опитування фахівців закладів охорони здоров'я, проведеного уповноваженим органом, застосування зазначених компонентів технології порівняння було підтверджено у реальній клінічній практиці України для лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ. Отже, перелік лікарських засобів, визначених як компоненти стандартної терапії пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ у досьє, відповідає сучасним рекомендаціям Всеукраїнської асоціації кардіологів України та реальній клінічній практиці України.

Додатково оцінено доцільність включення дапагліфлозину як додаткового компаратора. Дапагліфлозин включено до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування пацієнтів із СН. Емпагліфлозин та дапагліфлозин належать до однієї фармакотерапевтичної групи (інгібітори НЗКТГ-2), мають аналогічні показання для лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ, займають однакове місце в терапії. Відповідно до настанов міжнародних асоціацій із серцевої недостатності Європи та США (ESC 2026,[17] ACC 2024[18]) інгібітори НЗКТГ-2, як емпагліфлозин, так і дапагліфлозин, рекомендовані до застосування у складі 4-компонентної схеми лікування у комбінації з інгібіторами АПФ/блокаторами рецепторів ангіотензину або інгібіторів рецепторів ангіотензину та неприлізину, бета-блокаторами, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів. Враховуючи вищезазначене, дапагліфлозин є релевантним додатковим компаратором для досліджуваної технології емпагліфлозин.

Отже, вибір стандартної терапії для проведення порівняльної оцінки медичної технології емпагліфлозину здійснено відповідно до рекомендацій Настанови, відповідає визначеній цільовій популяції з ХСН зі зниженою ФВЛШ, враховує реальну клінічну практику та перспективу державного платника. Як додатковий компаратор розглядається релевантна терапевтична альтернатива в межах однієї фармакотерапевтичної групи – дапагліфлозин.

[15] https://nszu.gov.ua/dashboards/detalizaciia-vipisanix-elektronnix-receptiv-na-lika
[16] https://backend.nszu.gov.ua/storage/application/26/07/17/frQ9Y5u4749wdh2MgAlOVpCal9fJtf9utTFWmCku.pdf
[17] https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehag100/8766302?login=false
[18] https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.12.024

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки досліджуваного лікарського засобу емпагліфлозин + стандартна терапія в порівнянні зі стандартною терапією в досьє представлена за даними міжнародного багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази III **EMPEROR-Reduced (NCT03057977).**[19]

Результати дослідження EMPEROR-Reduced представлені в публікації Packer et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8; 383(15):1413-1424.[20]

Метою дослідження EMPEROR-Reduced було оцінити вплив емпагліфлозину на зниження ризику виникнення смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації, пов'язаної з СН, у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ, незалежно від наявності цукрового діабету.

Оцінку методологічної якості дослідження EMPEROR-Reduced заявником було проведено за листом оцінки SIGN та було встановлено високу методологічну якість.

У дослідженні EMPEROR-Reduced брали участь пацієнти віком від 18 років із ХСН II-IV функціонального класу зі зниженою ФВЛШ (≤40%). Загалом було рандомізовано 3730 пацієнтів (1:1) для отримання емпагліфлозину (10 мг 1 раз на добу) або плацебо на фоні стандартної терапії СН, яка включала діуретики, інгібітори ренін-ангіотензинової системи та неприлізину, бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів і, за показаннями, кардіологічні пристрої. Медіана тривалості лікування становила 16 місяців.

Вихідні характеристики пацієнтів у групах лікування були подібними та свідчили про включення пацієнтів із тяжким перебігом СН: близько половини мали супутній цукровий діабет, у 73% ФВЛШ становила менше 30%, у 79% рівень NT-proBNP був не менше 1000 пг/мл, а у 48% розрахункова швидкість клубочкової фільтрації була меншою за 60 мл/хв/1,73 м².

Первинна кінцева точка: композитна кінцева точка, що включала підтверджену смерть від серцево-судинних причин або першу госпіталізацію, пов'язану з СН.

Вторинні кінцеві точки: загальна кількість госпіталізацій, пов'язаних із СН (перших і повторних); швидкість зниження функції нирок та композитна ниркова кінцева точка (хронічний діаліз, трансплантація нирки, стійке зменшення ШКФ). Діаліз вважається хронічним, якщо його проводять два або більше разів на тиждень протягом щонайменше 90 днів.

За даними, наведеними заявником, у дослідженні EMPEROR-Reduced застосування емпагліфлозину у поєднанні зі стандартною терапією порівняно з плацебо забезпечило статистично значуще зниження ризику досягнення первинної композитної кінцевої точки, що включала смерть від серцево-судинних причин або першу госпіталізацію, пов'язану з СН (HR 0,75; 95% CI 0,65–0,86; **p<0,001**). Зниження ризику становило 25% порівняно з плацебо.

[19] https://clinicaltrials.gov/study/NCT03057977
[20] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190

Абсолютна частота настання первинної кінцевої точки становила 19,4% у групі емпагліфлозину та 24,7% у групі плацебо.

Аналіз окремих компонентів первинної кінцевої точки показав статистично значуще зниження ризику першої госпіталізації, пов'язаної з СН, при застосуванні емпагліфлозину порівняно з плацебо (HR 0,69; 95% CI 0,59–0,81). Водночас, статистично значущої різниці щодо ризику смерті від серцево-судинних причин між групами лікування не продемонстровано (HR 0,92; 95% CI 0,75–1,12).

Застосування емпагліфлозину також асоціювалося зі статистично значущим зменшенням загальної кількості (перших і повторних) госпіталізацій, пов'язаних з СН, порівняно з плацебо (HR 0,70; 95% CI 0,58–0,85; **p<0,001**).

Крім того, лікування емпагліфлозином забезпечувало статистично значуще уповільнення зниження функції нирок. Середня швидкість зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації становила -0,55 мл/хв/1,73 м² на рік у групі емпагліфлозину та -2,28 мл/хв/1,73 м² на рік у групі плацебо (різниця між групами 1,73 мл/хв/1,73 м² на рік; **p<0,001**). За результатами аналізу попередньо визначеної композитної ниркової кінцевої точки було встановлено статистично значущу різницю між групами емпагліфлозину та плацебо (HR 0,50; 95% CI 0,32–0,77).

Загалом 249 пацієнтів (13,4%) в групі емпагліфлозину та 266 осіб (14,2%) в групі плацебо померли від будь-яких причин (HR 0,92; 95% CI 0,77–1,10).

Показники клінічної ефективності дослідження EMPEROR-Reduced, які були використані для проведення фармакоекономічного аналізу представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Показники клінічної ефективності дослідження EMPEROR-Reduced, які були використані для проведення фармакоекономічного аналізу

Показник клінічної ефективності	**Результат (HR, 95% CI)**
Перша госпіталізація, пов'язана з СН	0,69 (0,59-0,81)
Смерть від серцево-судинних причин	0,92 (0,75-1,12)
Смерть від будь-яких причин	0,92 (0,77-1,10)
Композитна ниркова кінцева точка	0,50 (0,32-0,77)

Отже, за результатами дослідження EMPEROR-Reduced заявником було встановлено, що застосування емпагліфлозину призводило до статистично значущої різниці в результатах порівняно зі стандартною терапією за оцінкою композитної кінцевої точки (HR = 0,75; 95% CI 0,65–0,86; p<0,001); першої госпіталізації, пов'язаної з СН (HR = 0,69; 95% CI 0,59–0,81), та композитної ниркової кінцевої точки (HR = 0,50; 95% CI 0,32–0,77). Також було встановлено наявність клінічної переваги щодо зниження ризику смерті від серцево-судинних

причин та смерті від будь-яких причин, проте без статистично значущої переваги.

У досьє **профіль безпеки** емпагліфлозину порівняно з плацебо представлено також за результатами дослідження EMPEROR-Reduced. Будь-які побічні явища виникали у 76,2% пацієнтів у групі емпагліфлозину порівняно з 78,5% пацієнтів у групі плацебо, серйозні побічні явища були зафіксовані у 41,4% пацієнтів у групі емпагліфлозину порівняно з 48,1% пацієнтів у групі плацебо. У дослідженні EMPEROR-Reduced оцінювали частоту виникнення таких побічних явищ, як гіпотензія, симптоматична гіпотензія, гіповолемія, кетоацидоз, гіпоглікемія, інфекції сечовивідних шляхів, генітальні інфекції, переломи кісток та події, що призвели до ампутації нижніх кінцівок. Результати оцінки частоти виникнення зазначених побічних явищ, а також розраховані відносні ризики (RR) та відмінності ризиків (RD) наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Профіль безпеки емпагліфлозину порівняно з плацебо за даними дослідження EMPEROR-Reduced

Побічна реакція	**Емпагліфлозин (n=1863, %)**	**Плацебо (n=1863, %)**	**Відносний ризик (RR)**	**Відмінність ризиків (RD)**
Гіпотензія	176 (9,4)	163 (8,7)	1,080 (0,881–1,323)	0,007
Симптоматична гіпотензія	106 (5,7)	103 (5,5)	1,029 (0,791–1,339)	0,002
Гіповолемія	197 (10,6)	184 (9,9)	1,071 (0,885–1,296)	0,007
Гіпоглікемія	27 (1,4)	28 (1,5)	0,964 (0,570–1,629)	−0,001
Інфекції сечовивідних шляхів	91 (4,9)	83 (4,5)	1,096 (0,820–1,465)	0,004
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	19 (1,0)	15 (0,8)	1,267 (0,646–2,486)	0,002
Генітальні інфекції	31 (1,7)	12 (0,6)	2,583 (1,331–5,014)	0,010
- ускладнені генітальні інфекції	6 (0,3)	5 (0,3)	1,200 (0,367–3,925)	0,001
Переломи кісток	45 (2,4)	42 (2,3)	1,071 (0,707–1,623)	0,002
Події, що призвели до ампутації нижньої кінцівки	13 (0,7)	10 (0,5)	1,300 (0,571–2,957)	0,002

Також у досьє було представлено результати аналізу періодичного звіту про безпеку емпагліфлозину за період з 18 квітня 2022 року до 17 квітня 2024 року (далі - PSUR). [redacted]

Отже, за даними заявника, профіль безпеки емпагліфлозину в дослідженні EMPEROR-Reduced був загалом порівняним з плацебо. Статистично значущі відмінності між групами були виявлені лише щодо генітальних інфекцій, тоді як для інших оцінених побічних явищ статистично значущих відмінностей між групами емпагліфлозину та плацебо не встановлено. Водночас результати PSUR підтверджують наявність важливих ідентифікованих ризиків, включених до профілю безпеки емпагліфлозину.

За результатами проведеного аналізу дослідження EMPEROR-Reduced, що представлено в досьє, уповноваженим органом було встановлено наступне.

До дослідження EMPEROR-Reduced, яке згідно з Реєстром клінічних досліджень ClinicalTrials є завершеним, було залучено пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ ≤40%.[21]

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження EMPEROR-Reduced за листом оцінки щодо проведення державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) та встановлено високу методологічну якість, оскільки дослідження вивчало чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізований, пацієнти та дослідники були засліплені, дозування та спосіб застосування інтервенції та технології порівняння були детально визначені. Базові характеристики загалом були збалансовані між групами. Розраховувались статистична потужність дослідження та розмір вибірки, результати клінічної ефективності представлені за всіма визначеними кінцевими точками. Аналіз ефективності проводили за принципом ITT, а також у попередньо визначених підгрупах (наявність або відсутність цукрового діабету, рівень ФВЛШ, функція нирок, вік, стать та супутня терапія).

Популяція дослідження представлена пацієнтами з високим ризиком серцево-судинних подій, про що свідчать ФВЛШ ≤ 40%, високі рівні NT-proBNP, наявність хронічної хвороби нирок та фібриляції передсердь. Також майже у половини досліджуваних пацієнтів встановлено діагноз цукровий діабет (49,8%).

Більшість учасників відповідали характеристикам II функціонального класу за NYHA (≈75%), частка пацієнтів із III функціональним класом становила по 24% в кожній групі, в той час як кількість пацієнтів із IV функціональним класом була незначною (0,5% проти 0,6%).

[21] https://clinicaltrials.gov/study/NCT03057977

Вікові характеристики популяції дослідження EMPEROR-Reduced відповідають популяції пацієнтів у реальній клінічній практиці України. Загалом супутня терапія, що застосовувалась у дослідженні, є послідовною з реальною клінічною практикою в Україні. Водночас близько 20% пацієнтів отримували інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину, який наразі не є поширеною практикою в Україні, оскільки почав забезпечуватись за кошти державного бюджету нещодавно, при цьому частка таких пацієнтів була практично однаковою в обох групах (18,3% та 20,7% відповідно).

Оцінка порівняльної клінічної ефективності проведена за результатами аналізу клінічно значущих кінцевих точок і результатів, які відображають ключові клінічні наслідки захворювання.

У дослідженні EMPEROR-Reduced застосування емпагліфлозину в комбінації зі стандартною терапією, порівняно зі стандартною терапією, забезпечило статистично значуще зниження ризику досягнення первинної композитної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин або перша госпіталізація, пов'язана з СН) на 25% (HR 0,75; 95% CI 0,65–0,86; p<0,001). Також застосування емпагліфлозину супроводжувалось статистично значущим зменшенням частоти першої та повторних госпіталізацій, пов'язаних із СН, уповільненням зниження функції нирок і покращенням показників попередньо визначеної композитної ниркової кінцевої точки. Попри статистично значуще зниження ризику досягнення первинної комбінованої кінцевої точки, статистично значущого впливу емпагліфлозину на ризик смерті від серцево-судинних причин або загальної смертності не продемонстровано.

Результати аналізу підгруп, свідчили про узгодженість ефекту емпагліфлозину щодо первинної кінцевої точки незалежно від віку, статі, наявності або відсутності цукрового діабету, функції нирок, ФВЛШ, етіології СН та застосування інгібітора рецептора ангіотензину і неприлізину.

Профіль безпеки емпагліфлозину (дослідження EMPEROR-Reduced) був загалом сприятливим та співставним із плацебо, окрім частоти виникнення генітальних інфекцій. [redacted]

Отже, результати дослідження EMPEROR-Reduced свідчать, що додавання емпагліфлозину до стандартної терапії у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ дозволяє зменшити ризик госпіталізацій, пов'язаних із СН, та уповільнити погіршення функції нирок порівняно із застосуванням лише стандартної терапії. Водночас переконливих доказів переваги емпагліфлозину щодо зниження смерті від серцево-судинних причин або смертності від будь-яких причин у дослідженні за період спостереження (16 місяців) не отримано. Екстраполяція результатів дослідження на пацієнтів із IV функціональним класом за NYHA є ускладненою через невелику кількість таких пацієнтів.

З метою проведення порівняльного аналізу результатів клінічної ефективності та безпеки емпагліфлозину з додатковим компаратором дапагліфлозин для лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ заявником у досьє були надані наступні джерела інформації:

- метааналіз Zannad et al., SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. The Lancet, 2020, 396 (10254), pp.819 - 829 (далі - *Zannad et al., 2020*);[22]
- звіт з оцінки результатів непрямого порівняння емпагліфлозину та дапагліфлозину за методом Бухера на основі рандомізованих клінічних досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF.[23]

Метою метааналізу *Zannad et al., 2020* було оцінити вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на летальні та нелетальні події, пов'язані із СН, а також ниркові наслідки у всіх рандомізованих пацієнтів зі зниженою ФВЛШ із досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF. На підставі результатів цього метааналізу заявником здійснюється зіставлення значень відношення ризиків (HR), отриманих у зазначених дослідженнях, які використовуються заявником для формування висновків щодо порівняльної ефективності емпагліфлозину проти плацебо та дапагліфлозину проти плацебо. Відповідно до даних досьє, заявник вважає зазначений метааналіз *Zannad et al., 2020* надійним джерелом для порівняльної ефективності емпагліфлозину та дапагліфлозину. Як додаткові дані заявник представляє результати непрямого порівняння емпагліфлозину та дапагліфлозину за методом Бухера.

При верифікації метааналізу Zannad et al., 2020 уповноваженим органом було встановлено, що представлені результати у вказаному джерелі не відповідають досліджуваному клінічному питанню у досьє, оскільки метою метааналізу Zannad et al., 2020 було оцінити клінічну ефективність групи інгібіторів НЗКТГ-2 порівняно з плацебо, відповідно порівняльні результати емпагліфлозину з дапагліфлозином відсутні. Співставлення заявником у досьє відношень ризиків епмагліфлозину з плацебо та дапагліфлозину з плацебо не є методологічно коректним підходом для порівняння досліджуваних технологій та не враховує відмінності вихідних характеристик пацієнтів із досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF, що включені у метааналіз Zannad et al., 2020. Таким чином, результати метааналізу Zannad et al., 2020 не можуть розглядатись як доказ порівняльної ефективності вказаних технологій. З огляду на зазначене, для оцінки порівняльних результатів емпагліфлозину та дапагліфлозину уповноважений орган розглядає результати непрямого порівняння за методом Бухера як релевантні дані в межах визначеного клінічного питання.

Як було зазначено, непряме порівняння клінічної ефективності та безпеки емпагліфлозину з дапагліфлозином було представлено заявником за методом

[22] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32877652

[23] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303

Бухера на основі рандомізованих клінічних досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF. У зазначених дослідженнях оцінювали ефективність та безпеку емпагліфлозину або дапагліфлозину відповідно у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ при застосуванні кожного з лікарських засобів у комбінації зі стандартною терапією порівняно з плацебо у комбінації зі стандартною терапією.

Первинна кінцева точка: композитна кінцева точка, що включала смерть від серцево-судинних причин або госпіталізацію, пов'язану з СН.

Вторинні кінцеві точки: госпіталізація, пов'язана з СН; смерть від серцево-судинних причин; смерть від будь-яких причин; нирковий результат.

Непряме порівняння за методом Бухера ґрунтувалось на суттєвому припущенні щодо відсутності гетерогенності ефектів лікування за змінними, які фактично відрізняються між дослідженнями. Результати порівняльної клінічної ефективності представлені як відношення ризиків (Hazard ratios, HR) з відповідними 95% довірчими інтервалами. Порівняння ефектів профілю безпеки представлено як відношення шансів (Odds ratio, OR).

Обидва дослідження були багатоцентровими, подвійно сліпими рандомізованими клінічними дослідженнями фази III з групою порівняння плацебо та стандартною терапією. Медіана спостереження становила 16 місяців в дослідженні EMPEROR-Reduced та до 18,2 місяців в дослідженні DAPA-HF.

В обох дослідженнях брали участь пацієнти з класом II-IV за NYHA та підвищеним рівнем NT-proBNP. Цільова популяція EMPEROR-Reduced була представлена пацієнтами з легким, помірним та тяжким перебігом захворювання, а DAPA-HF - з легким та помірним перебігом захворювання. У пацієнтів із дослідження EMPEROR-Reduced медіана рівня NT-proBNP становила 1887 пг/мл проти 1926 пг/мл, в той час як у дослідженні DAPA-HF 1428 пг/мл та 1446 пг/мл у порівнюваних групах. Також було встановлено різницю щодо вихідного рівня функції нирок: у дослідження DAPA-HF включались пацієнти з ШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м², тоді як у дослідження EMPEROR-Reduced - із ШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м². Середнє значення ШКФ на початковому етапі становило від 61,8 до 66,0 в обох дослідженнях.

При порівнянні визначень кінцевих точок у дослідженнях DAPA-HF та EMPEROR-Reduced було виявлено декілька відмінностей. Первинна композитна кінцева точка у DAPA-HF додатково включала невідкладні звернення, однак їх частота була низькою (0,4% у групі дапагліфлозину), тому ця відмінність не мала суттєвого впливу на порівнюваність оцінюваних показників. Також відрізнялось визначення госпіталізації з приводу СН: щонайменше 12 годин в EMPEROR-Reduced проти 24 годин у DAPA-HF. Крім того, в EMPEROR-Reduced випадки смерті з невизначеною причиною відносили до серцево-судинних смертей. Проте, враховуючи рідкісність таких випадків, вказана відмінність не призводила до систематичного зміщення результатів аналізу.

З огляду на виявлені відмінності характеристик популяцій досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF, зокрема щодо тяжкості захворювання, було

проведено кориговане непряме порівняння (англ. - Matching-Adjusted Indirect Comparison, далі - MAIC). MAIC передбачав повторне зважування індивідуальних даних пацієнтів для узгодження характеристик популяцій порівнюваних досліджень. Результати MAIC використовувались як аналіз чутливості для оцінки стійкості результатів непрямого порівняння з урахуванням відмінностей між популяціями досліджень.

Результати для пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ продемонстрували censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored ensored за даними непрямого порівняння за методом Бухера на основі досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF:

- смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація, пов'язана з СН censored censored
- госпіталізація, пов'язана з СН censored censored
- смерть від серцево-судинних причин censored censored
- смерть від будь-яких причин censored censored
- композитна ниркова точка censored censored

censored censored censored censored censored censored censored censorecensored censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored

Для проведення фармакоекономічного аналізу заявником були використані показники клінічної ефективності за результатами непрямого порівняння за методом Бухера емпагліфлозину та дапагліфлозину: госпіталізація, пов'язана з СН; смерть від серцево-судинних причин; смерть від будь-яких причин; композитна ниркова точка.

Оцінку методологічної якості досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF було проведено авторами у звіті за допомогою інструменту RoB 2 та встановлено низький ризик систематичної помилки.

Отже, за інформацією, представленою заявником у досьє за даними звіту, за результатами непрямого порівняння за методом Бухера на основі даних досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF було виявлено censored censored censored censored censored censored.

Що стосується профілю безпеки відповідно до даних звіту, представлених заявником у досьє, за частотою серйозних побічних ефектів не було виявлено статистично значущої різниці між досліджуваними технологіями censored censored. Таким чином, за результатами непрямого порівняння методом Бухера було виявлено, щоcensored censored censored censored censored censored censored censored.

Уповноваженим органом було проаналізовано надані заявником результати порівняльної клінічної ефективності емпагліфлозину порівняно з дапагліфлозином. Враховуючи відсутність прямих порівняльних досліджень вказаних технологій, а також релевантних систематичних оглядів та метааналізів, непряме порівняння за методом Бухера через спільний

компаратор на основі досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF є прийнятним для проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності та безпеки емпагліфлозину та дапагліфлозину.

Вихідні характеристики пацієнтів відрізнялись між дослідженнями. Зокрема, популяція EMPEROR-Reduced характеризувалася нижчим значенням ФВЛШ та вищим рівнем NT-proBNP порівняно з популяцією DAPA-HF. Також відрізнялись частки пацієнтів із III–IV функціональним класом за NYHA, із цукровим діабетом, за функцією нирок та застосуванням окремих компонентів стандартної терапії.

Оцінювані кінцеві точки у зазначених дослідженнях є релевантними відповідно до нозології, що вивчається. Окремо було виявлено відмінності у визначенні компонента первинної композитної кінцевої точки, пов'язаного з погіршенням СН. У дослідженні DAPA-HF цей компонент включав госпіталізацію або невідкладне звернення з приводу СН, що потребувало внутрішньовенної терапії, тоді як у дослідженні EMPEROR-Reduced - госпіталізацію, пов'язану з СН. Таким чином, визначення кінцевої точки у DAPA-HF було дещо ширшим. Водночас кількість пацієнтів із невідкладним зверненням з приводу СН у дослідженні DAPA-HF була невеликою (N = 33), тому ця відмінність, ймовірно, має обмежений вплив на зіставлення результатів.

За результатами непрямого порівняння за методом Бухера було встановлено [redacted] за оцінками первинної композитної кінцевої точки[redacted], а також госпіталізацією, пов'язаної з СН[redacted], смерті від серцево-судинних причин [redacted] смерті від будь-яких причин[redacted] та композитної ниркової точки.

З метою оцінки потенційного впливу відмінностей між популяціями досліджень на результати непрямого порівняння уповноваженим органом додатково було проаналізовано результати скоригованого непрямого порівняння методом MAIC через спільний компаратор. Коригування було проведено за характеристиками, визначеними як потенційні модифікатори ефекту, а саме расою, функціональним класом за NYHA, медіаною рівня NT-proBNP, медіаною ФВЛШ та ШКФ.

[redacted]

Результати непрямого порівняння за методом Бухера та скоригованого аналізу MAIC наведено у таблиці 4.

***Таблиця 4.** Результати непрямого порівняння за методом Бухера та скоригованого аналізу MAIC*

Кінцева точка	***Бухер***	***MAIC***
Смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація, пов'язана з СН	censored censored	censored censored
Госпіталізація, пов'язана з СН	censored censored	censored censored
Смерть від серцево-судинних причин	censored censored	censored censored
Смерть від будь-яких причин	censored censored	censored censored

Отже, уповноважений орган зазначає, що за результатами непрямого порівняння, представленого заявником у досьє на основі даних звіту, censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored. *Водночас результати додатково проведеного MAIC продемонстрували чутливість отриманих оцінок до відмінностей у вихідних характеристиках пацієнтів між дослідженнями EMPEROR-Reduced та DAPA-HF. Тому, з огляду на відсутність прямих порівняльних досліджень уповноважений орган вважає непряме порівняння за методом Бухера прийнятним підходом для оцінки порівняльної клінічної ефективності лікарських засобів,* censored censored censored censored censored censored censored censored censored *при лікуванні пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ. В той же час варто зважати на певні відмінності між популяціями у дослідженнях EMPEROR-Reduced та DAPA-HF.*

За результатами аналізу профілю безпеки, який було надано у звіті, не було встановлено статистично значущої різниці у частоті виникнення серйозних побічних явищ при застосуванні досліджуваних технологій censored censored*.*

Емпагліфлозин не включений за досліджуваним показанням до **24-го Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ**, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines).[24]

Досліджуваний лікарський засіб включений до чинного **18 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 27 липня 2026 №1021) за показанням лікування симптоматичної ХСН у дорослих.[25]

[24] https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/382243/B09474-eng.pdf?sequence=1

[25]https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-27-07-2026-1021-pro-zatverdzhennya-visimnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti

У **реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги** відсутній стандарт медичної допомоги щодо лікування пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ.

Уповноваженим органом було проаналізовано клінічні рекомендації та настанови щодо лікування пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ, що представлені у досьє:

1. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України, 2024[26]

Для лікування пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ (≤40%) рекомендовано застосовувати 4-компонентну схему лікування:

- інгібітор АПФ (каптоприл, еналаприл) або інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину (сакубітрил/валсартан);
- бета-блокатор (бісопролол, карведилол, метопрололу сукцинат);
- антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон, спіронолактон);
- інгібітор НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин).

2. Клінічні настанови AHA/ACC/HFSA 2022 року з ведення серцевої недостатності: звіт Спільного комітету з клінічних практичних рекомендацій Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця (2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines)[27]

Для лікування пацієнтів із симптоматичною СН зі зниженою ФВЛШ (≤40%) рекомендовано застосовувати інгібітор НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин) + інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину або інгібітор АПФ + бета-блокатор (бісопролол, карведілол, метопрололу сукцинат пролонгованої дії) + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон).

3. Керівництво Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та лікування гострої серцевої недостатності: Розроблено Робочою групою з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів за спеціальної участі Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ES), 2021[28]

Європейська настанова визначає 3 основні цілі лікування пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ: зниження смертності; запобігання повторним госпіталізаціям

[26]https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%97-%D0%A5%D0%A1%D0%9D-%D0%906-1.pdf

[27] https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001063

[28] https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false#google_vignette

через погіршення СН; покращення клінічного стану, функціональної спроможності та якості життя пацієнта.

Пацієнтам із СН зі зниженою ФВЛШ рекомендується застосовувати дапагліфлозин або емпагліфлозин для зниження ризику госпіталізації та смерті у зв'язку із СН на ряду із інгібітором АПФ або інгібітором рецепторів ангіотензину-неприлізину + бета-блокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів.

4. Оновлення клінічних настанов CCS/CHFS щодо серцевої недостатності: визначення нового фармакологічного стандарту лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction)[29]

Для лікування пацієнтів зі зниженою ФВЛШ рекомендовано застосовувати інгібітор НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин) разом з інгібітором рецепторів ангіотензину-неприлізину або інгібітором АПФ + бета-блокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів.

За результатами альтернативного пошуку третинних джерел інформації уповноваженим органом було проаналізовано наступні клінічні рекомендації:

1. Настанови ESC 2026 щодо лікування серцевої недостатності: розроблені робочою групою Європейського товариства кардіологів (ESC) за спеціального внеску Асоціації з серцевої недостатності (HFA) ESC та схвалені Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS) (2026 ESC Guidelines for the management of heart failure: Developed by the task force for the management of heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS))[30]

Для усіх пацієнтів із симптоматичною СН, незалежно від ФВЛШ, рекомендовано застосовувати інгібітор НЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) для зниження ризику госпіталізації, пов'язаної з СН або смерті від серцево-судинних причин. Клас рекомендації: перший. Рівень доказовості: А.

2. Експертний консенсусний алгоритм ACC 2024 року щодо лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: звіт Наглядового комітету з наборів рішень Американського коледжу кардіології (2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee)[31]

В якості терапевтичного стандарту для лікування пацієнтів з симптоматичною СН зі зниженою ФВЛШ (≤40%) рекомендовано застосовувати 4-компонентну схему:

- інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину (сакубітрил/валсартан);

[29] https://onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2821%2900055-6
[30] https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehag100/8766302?login=false
[31] https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.12.024

- бета-блокатор (бісопролол, карведилол, метопрололу сукцинат);

- антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон, спіронолактон);

- інгібітор НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин, сотагліфлозин).

3. Оновлення 2021 року до Експертного консенсусного рішення ACC 2017 року щодо алгоритму оптимізації лікування серцевої недостатності: відповіді на 10 ключових питань щодо серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: звіт Комітету з нагляду за набором клінічних рішень Американського коледжу кардіології (2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee)[32]

Для лікування пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ (<40%) та II-IV функціональним класом за класифікацією NYHA рекомендовано застосовувати інгібітор НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин) незалежно від наявності чи відсутності діабету.

Отже, відповідно до вищевказаних клінічних настанов застосування емпагліфлозину та дапагліфлозину як представників інгібіторів НЗКТГ-2 рекомендовано для лікування пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ (≤40%) у комбінації з інгібітором рецепторів ангіотензину-неприлізину, бета-блокатором,антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів.

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 емпагліфлозину у комбінації із стандартною терапією порівняно з стандартною терапією в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування емпагліфлозину. Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” був обраний заявником базуючись на результатах дослідження EMPEROR-Reduced (*Packer et al., 2020*), оцінених на етапі клінічного аналізу.

Додатково заявником було проведено порівняння емпагліфлозину у комбінації із стандартною терапією та дапагліфлозину у комбінації із стандартною терапією за методами “витрати-користь” та “мінімізація витрат”. Метод “витрати-користь” був обраний заявником з огляду на дані метааналізу *Zannad et al., 2020*, у якому емпагліфлозин та дапагліфлозин відрізнялися за профілем безпеки та ефективності, зокрема за показниками смертності від будь-яких причин та серцево-судинної смертності емпагліфлозин поступався дапагліфлозину, проте емпагліфлозин мав переваги над дапагліфлозином за композитною нирковою точкою. Проте заявник також зазначає, що дані

[32] https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.11.022

метааналізу *Zannad et al., 2020* також дозволяли розглядати порівнювані технології як ідентичні за ефективністю. Хоча дапагліфлозин і продемонстрував дещо кращий ефект у точках смертність від будь-яких причин та серцево-судинна смертність, але довірчі інтервали для отриманих результатів були дуже близькі до 1, що дає право розцінити їх як підтвердження відсутності статистично значущої різниці між технологіями. З огляду на вищезазначене, додатково заявником представлена опція проведення аналізу за методом "мінімізація витрат".

Оскільки, як вже уповноваженим органом зазначалось раніше, результати метааналізу Zannad et al., 2020 не можуть розглядатися як доказ порівняльної клінічної ефективності емпагліфлозину та дапагліфлозину, обгрунтування заявником методу "витрати-користь" є некоректним. Крім того, з огляду на вищезазначене, результати фармакоекономічного аналізу із використанням даних щодо клінічної ефективності з метааналізу Zannad et al., 2020, не представляються у висновку уповноваженого органу.

Варто повторно зазначити, що за результатами непрямого порівняння за методом Бухера, проведеного заявником, було встановлено [redacted] *за оцінками первинної композитної кінцевої точки* [redacted]*, а також госпіталізацією, пов'язаною з серцевою недостатністю* [redacted]*, смертю від серцево-судинних причин (p = 0,40), смертю від будь-яких причин* [redacted] *та композитною нирковою точкою, а також встановлено подібність профілю безпеки емпагліфлозину та дапагліфлозину, тому обгрунтованим у даному випадку є використання методу "мінімізації витрат". Проте оскільки непрямі порівняння мають суттєві обмеження, про які зазначає заявник, аналіз за методом "витрати-користь" може бути додатково розглянутий для оцінки ефективності витрат емпагліфлозину у комбінації із стандартною терапією порівняно із дапагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією.*

Відповідно до розробленої заявником моделі Маркова щомісяця пацієнти мають ризик прогресувати/регресувати через стани здоров'я, визначені за оцінкою шкали Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS). Функція шкали KCCQ в рамках моделі заключалася у відстеженні тяжкості захворювання. Клінічний перебіг ХСН зі зниженою ФВЛШ розподілявся за такими станами: 1-й стан квартиль KCCQ-CSS (0 KCCQ-CSS<55), 2-й стан квартиль KCCQ-CSS (55 KCCQ-CSS<75), 3-й стан квартиль KCCQ-CSS (75 KCCQ-CSS<90), 4-й стан квартиль KCCQ-CSS (90 KCCQ-CSS≤100) та 5-й стан смерть. Перебуваючи в будь-якому стані за шкалою KCCQ-CSS, пацієнти могли перенести госпіталізацію, виникнення побічної реакції, пов'язаної з лікуванням, погіршення ниркової комбінованої точки, серцево-судинну смерть або смерть від будь-якої причини.

Результати фармакоекономічного аналізу емпагліфлозину порівняно з стнадартною терапією та дапагліфлозином за методом "витрати-користь" за

даними заявника наведено у таблиці 5. Аналіз "мінімізації витрат" для порівняння емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією та дапагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією був проведений заявником із часовим горизонтом 33 роки та із використанням тих же вхідних даних щодо витрат, які зазначені у таблиці **5**.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією за методом "витрати-користь" за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	*Оцінювана технологія:* емпагліфлозин+стандартна терапія. *Компаратори:* 1) стандартна терапія (використання іАПФ (еналаприл), β-блокаторів (бісопролол), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон) та діуретиків (фуросемід)); 2) дапагліфлозин+стандартна терапія. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Пацієнти із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (≤40%).
		Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи державного платника у якості потенційного джерела фінансування технологій.
		Тривалість циклу моделювання становить 1 місяць, часовий горизонт – 33 роки. Змодельована популяція відображає досліджувану популяцію у дослідженні EMPEROR-Reduced із симптоматичною СН зі зниженою ФВЛШ ≤40%, половина з яких мали цукровий діабет 2 типу. Середньозважений вік пацієнтів складав 66 років. Розподіл пацієнтів (пацієнтські дані із EMPEROR-Reduced за 1-м квартилем KCCQ-CSS (24,3%), 2-м квартилем (25,1%), 3-м квартилем (27,2%) та 4-м квартилем (23,4%) був досить рівномірним.
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності: 1) порівняно із стандартною терапією: дослідження EMPEROR-Reduced (дані на рівні пацієнта (PLD), публікація *Packer et al., 2020*[33]). 2) порівняно із дапагліфлозином+стандартна терапія: звіт з результатами непрямого порівняння досліджень EMPEROR-Reduced (порівняння емпагліфлозину зі стандартною практикою) та DAPA-

[33] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.

		HF (порівняння дапагліфлозину зі стандартною практикою), проведеного заявником, за методом Бухера (оновлений у 2025 році). Дані щодо безпеки: 1) порівняно із стандартною терапією: включено серйозні побічні реакції з частотою виникнення більше 1% з дослідження EMPEROR-Reduced за умови підтвердженого причинно- наслідкового зв'язку між побічною реакцією і заявленим лікарським засобом (в тому числі за інформацією з PSUR). Відповідно до критеріїв заявника в аналіз включена єдина побічна реакція - ускладнені інфекції сечовивідних шляхів. 2) порівняно із дапагліфлозином+стандартна терапія: заявник зазначає, що відсутні дані щодо серйозних побічних реакцій з частотою більше 1%, за якими би можна було розглядати відмінності в безпеці між досліджуваними технологіями, тому показники безпеки не включені у фармакоекономічний аналіз. Дані щодо корисності: показники корисності для станів моделі розраховані заявником на основі даних на рівні пацієнта (PLD) за опитувальником EQ-5D-5L з дослідження EMPEROR-Reduced, а також за даними публікацій *Sullivan et al., 2016*[34] та *Jesky et al., 2016*[35]. За результатами економічної оцінки у межах 33-річного часового горизонту було отримано результат: 1) порівняно із стандартною терапією: ● 5,98 LYG та 3,87 QALY для емпагліфлозину+стандартна терапія; ● 5,78 LYG та 3,65 QALY для стандартної терапії. Емпагліфлозин+стандартна терапія забезпечує додаткові 0,20 LYG та 0,22 QALY порівняно зі стандартною терапією для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (≤40%). 2) порівняно із дапагліфлозином+стандартна терапія: ● 6,14 LYG та 3,95 QALY для емпагліфлозину+стандартна терапія; ● 6,26 LYG та 4,01 QALY для дапагліфлозину+стандартна терапія. Емпагліфлозин+стандартна терапія, за розрахунками заявника, є менш ефективною технологією, порівняно із дапагліфлозином+ стандартна терапія (-0,12 LYG та -0,06 QALY).
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: – витрати на лікарські засоби при застосуванні заявленої медичної технології та компараторів; – витрати на діагностичні процедури; – витрати на моніторинг терапії;

[34] Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. Value Health. 2016 Dec;19(8):1002-1008. doi: 10.1016/j.jval.2016.05.018. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27987626.

[35] Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, Kyte D, Ferro CJ, Calvert M, Cockwell P, Stringer SJ. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. PLoS One. 2016 Nov 10;11(11):e0165675. doi: 10.1371/journal.pone.0165675. PMID: 27832126; PMCID: PMC5104414.

		– витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення; – витрати на госпіталізацію внаслідок серцевої недостатності. Непрямі витрати в аналіз включені не були. Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить censored грн за упаковку ДЖАРДІНС® за 10 мг №30. *Звертаємо увагу, що конфіденційна цінова пропозиція є на censored нижчою за задекларовану ціну в Національному каталозі цін, яка становить 1 794,00 грн за таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг №30 (наказ МОЗ про декларування ціни на лікарський засіб від 12.06.2025 № 966).* Витрати на стандартну терапію (еналаприл, білопролол, фуросемід та спіронолактон) були розраховані із застосуванням розміру реімбурсації за споживчу упаковку з Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 05.03.2026 та становлять 127,68 грн на цикл застосування (з урахуванням розподілу пацієнтів на стандартній терапії згідно з даними EMPEROR-Reduced). Витрати на цикл застосування емпагліфлозину+стандартної терапії становлять censored грн. Вартість дапагліфлозину було розраховано на основі оптово-відпускної ціни за упаковку із Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на 28.05.2026[36], що становить 1256,05 грн за таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг №30. Витрати на цикл застосування дапагліфлозину+стандартної терапії становлять censored грн. Витрати за результатами моделювання: 1) Порівняно із стандартною терапією сукупні витрати на горизонт моделювання 33 роки із дисконтуванням 3% становили: ● censored грн для емпагліфлозину+стандартна терапія; ● censored грн для стандартної терапії. 2) Порівняно із дапагліфлозином+стандартна терапія сукупні витрати на горизонт моделювання 33 роки із дисконтуванням 3% становили: ● censored грн для емпагліфлозину+стандартна терапія; ● censored грн для стандартної терапії. Різниця витрат порівняно із стандартною терапією: censored грн. Різниця витрат порівняно із дапагліфлозином+стандартна терапія: censored грн (емпагліфлозин+стандартна терапія є менш витратною технологією).

[36] https://backend.nszu.gov.ua/storage/application/26/05/04/h1BemcngLR5K6EAKvWjjkvh9WvQPZSNw3VW9UTQO.pdf

4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: 1) порівняно із стандартною терапією: ● censored грн/LYG, ● censored грн/QALY. 2) порівняно із дапагліфлозином+стандартна терапія: Емпагліфлозин+стандартна терапія є менш витратною та менш ефективною технологією.
		Аналіз чутливості 1) порівняно із стандартною терапією: Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 10%. За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі: ціна емпагліфлозину, корисність у стані із показником 90-100 балів за шкалою KCCQ-CSS (мінімальна вираженість або відсутність симптомів серцевої недостатності), зниження корисності внаслідок госпіталізації із серцевою недостатністю. При цьому ICER коливається у межах від censored грн/QALY до censored грн/QALY. Проведений заявником аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічної моделі до зміни вхідних ключових параметрів. Витрати на застосування емпагліфлозину на додоаток до стандартної терапії залишаються ефективними порівняно із стандартною терапією. 2) порівняно із дапагліфлозином+стандартна терапія: З огляду на те, що емпагліфлозин+стандартна терапія є менш витратною та менш ефективною технологією, аналіз чутливості заявником не проводився.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення та виявлено наступні обмеження: *Щодо порівняння із обома компараторами:* 1. При побудові моделі було використано припущення, що розподіл пацієнтів на стандартній терапії буде відповідати даним EMPEROR-Reduced, зокрема еналаприл - 69,70%, бісопролол - 94,70%, спіронолактон - 71,30%, а для фуросеміду було виконано припущення, що всі 100% пацієнтів його застосовували. 2. Обмеженням є не довготривалий період дослідження EMPEROR-Reduced, за рахунок чого довгострокові результати було екстрапольовано. Втім, заявник зазначає, що більшість лікарських засобів, які подаються на ОМТ, мають таке обмеження та аналізуються відповідним шляхом – прогнозуванням довгострокових ефектів. *Щодо порівняння з дапагліфлозином+стандартна терапія:* 1. При проведенні економічної оцінки було зроблено припущення, що порівнювані технології не відрізняються між собою за профілем безпеки і в моделі враховані тільки ефекти досліджуваних технологій. 2. Враховуючи суттєві відмінності між дослідженнями EMPEROR-

		Reduced та DAPA-HF, зокрема щодо характеристик пацієнтів, визначень кінцевих точок та підходів до оцінки побічних явищ, припущення про відсутність гетерогенності, використане при проведенні непрямого порівняння за методом Бухера є значним обмеженням як для проведення такого аналізу, так і, що особливо важливо, для використання його результатів при формуванні висновків для державного платника, який прийматиме остаточне рішення.

Отже, за розрахунками заявника застосування емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією забезпечує додаткові 0,20 LYG та 0,22 QALY порівняно зі стандартною терапією для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (≤40%). Сукупні витрати на застосування емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією ([censored] грн) є на [censored]% більшими порівняно із сукупними витратами на стандартну терапію ([censored] грн).

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією порівняно із стандартною терапією становить [censored] грн на рік доданого життя (LYG) та [censored] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні додавання емпагліфлозину до стандартної терапії для лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (≤40%) характеризується ефективним рівнем витрат порівняно зі стандартною терапією (ICER/QALY знаходиться в межах від 131 944,00 до 395 832,00 грн).

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.[37]

Відповідно до додаткового фармакоекономічного аналізу, проведеного заявником за методом “мінімізації витрат” для порівняння емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією та дапагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією, емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією є менш витратною технологією. Сукупні витрати на застосування емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією ([censored] грн) є на [censored] грн (на [censored] %) меншими порівняно із сукупними витратами на дапагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією ([censored] грн) впродовж часового горизонту, що становить 33 роки.

Згідно з аналізом ефективності витрат за методом “витрати-користь”, проведеного заявником за результатами непрямого порівняння за методом Бухера для емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією порівняно із дапагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією, емпагліфлозин у

[37] https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf

комбінації зі стандартною терапією є менш витратною та менш ефективною технологією.

Варто зазначити, що на результати порівняння емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією та дапагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією за методом "витрати-користь" могло мати вплив те, що вихідні характеристики пацієнтів між дослідженнями EMPEROR-Reduced та DAPA-HF відрізнялись. Зокрема, популяція EMPEROR-Reduced характеризувалася нижчим значенням ФВЛШ та вищим рівнем NT-proBNP порівняно з популяцією DAPA-HF. Також відрізнялись частки пацієнтів із III–IV функціональним класом за NYHA, із цукровим діабетом, за функцією нирок та застосуванням окремих компонентів стандартної терапії. Тобто, розрахована незначна різниця у показниках QALY могла бути зумовлена відмінностями у характеристиках пацієнтів із досліджень EMPEROR-Reduced та DAPA-HF за тяжкістю захворювання.

Отже, оскільки наявні клінічні дані демонструють подібну клінічну ефективність та безпеку емпагліфлозину та дапагліфлозину при лікуванні пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ, надалі результати порівняння емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією та дапагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією будуть представлятись виключно за методом "мінімізація витрат".

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу ефективності витрат:

Порівняно із стандартною терапією та дапагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією:

З огляду на те, що заявлений лікарський засіб пропонується розглянути щодо включення, в тому числі, до Національного переліку основних лікарських засобів (тобто, в тому числі, планується закупівля за механізмами, які вимагають оприлюднення ціни закупівлі), уповноваженим органом було додатково розглянуто сценарій з використанням відкритої ціни на емпагліфлозин з офіційно опублікованих даних.

За умови використання ціни емпагліфлозину з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro, де ціна емпагліфлозину становила 1023,60 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг №30[38], ICER становитиме [redacted] *грн/QALY порівняно із стандартною терапією, тобто технологія залишиться ефективною. Порівняно із дапагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією залишиться менш витратною технологією, проте різниця витрат незначно зменшиться (з* [redacted] *грн до* [redacted] *грн за методом "мінімізація витрат").*

[38] https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2026-09-03-008141-a

Отже, за умови використання відкритої ціни на емпагліфлозин з офіційно опублікованих даних значення показника ICER порівняно із основним компаратором незначно зростає, а різниця витрат порівняно із додатковим компаратором незначно зменшується, проте статус заявленої медичної технології з позиції ефективності витрат не змінюється.

Порівняно із дапагліфлозином у комбінації із стандартною терапією:

Для проведення аналізу за методом "мінімізація витрат" заявником було розраховано вартість дапагліфлозину на основі оптово-відпускної ціни за упаковку із Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на 28.05.2026, що становить 1256,05 грн за таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг №30. Варто зазначити, що оскільки аналіз проводився з перспективи державного бюджету, вартість лікарського засобу відображається через розмір реімбурсації за упаковку лікарського засобу (834,61 грн станом на 28.05.2026)[39], а не через оптово-відпускну ціну за упаковку. За умови використання у розрахунках розміру реімбурсації дапагліфлозину емпагліфлозин у комбінації із стандартною терапією стає більш витратною технологією (додаткові витрати становитимуть censored *грн протягом часового горизонту моделі).*

Крім того, варто зазначити, що дапагліфлозин наразі забезпезпечується для пацієнтів в Україні за різними механізмами державного фінансування, зокрема, як через програму державних гарантій медичного обслуговування населення (програма реімбурсації "Доступні ліки") для лікування цукрового діабету 2 типу[40], так і шляхом закупівлі через електронну систему публічних закупівель Prozorro, оскільки за результатами проведеної державної ОМТ дапагліфлозин включено до Національного переліку основних лікарських засобів, в тому числі, для лікування пацієнтів з симптоматичною хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду як додаток до стандартної терапії таких пацієнтів.

З огляду на вищезазначене, уповноваженим органом було додатково проведено аналіз із застосуванням закупівельної ціни на дапагліфлозин із останнього завершеного тендеру (885,96 грн за упаковку)[41]. Відповідно до проведених розрахунків за методом "мінімізації витрат" при використанні ціни на дапагліфлозин із останнього завершеного тендеру емпагліфлозин у комбінації із стандартною терапією стає більш витратною технологією (додаткові витрати становитимуть censored *грн протягом часового горизонту моделі).*

Отже, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено, що витрати на емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією є ефективними порівняно із стандартною терапією (ICER знаходиться в межах від 1 до 3 ВВП на душу населення).

[39] https://backend.nszu.gov.ua/storage/application/26/05/04/h1BemcngLR5K6EAKvWjjkvh9WvQPZSNw3VW9UTQO.pdf
[40] https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/742-2026-п#Text
[41] https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2026-09-10-013274-a

Порівняно із дапагліфлозином у комбінації із стандартною терапією, відповідно до розрахунків заявника, емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією є менш витратною технологією, проте результати такого порівняння значною мірою залежать від джерела ціни на дапагліфлозин. При використанні реальної закупівельної ціни дапагліфлозину з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro або розміру реімбурсації відповідно до програми державних гарантій медичного обслуговування населення, емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією стає більш витратною технологією.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією порівняно зі стандартною терапією для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (≤40%) на підставі змодельованих недисконтованих витрат.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, буде становити 45 914 нових пацієнтів у перший рік та 12 709 нових пацієнтів щороку протягом наступних чотирьох років аналізу.

Заявником було побудовано сценарій повного переходу пацієнтів на застосування емпагліфлозину на додаток до стандартної терапії з першого року аналізу, оскільки при розрахунку цільової популяції вже було враховано, що 50% цільової популяції пацієнтів отримуватимуть дапагліфлозин на додаток до стандартної терапії.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховував когортне розподілення пацієнтів впродовж лікування емпагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією та виключно стандартною терапією, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують стандартну терапію, та “новий сценарій”, який передбачає, що всі пацієнти починають отримувати емпагліфлозин на додаток до стандартної терапії. Пацієнти, які припиняли застосовувати емпагліфлозин переключались на застосування стандартної терапії та мали такі ж показники подій та ймовірності переходу до іншого стану здоров'я, як і пацієнти, які отримували виключно стандартну терапію. Стандартну терапію пацієнти застосовували пожиттєво та не вибували з неї до смерті.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією порівняно із стандартною терапією за даними заявника

	Рік 1	**Рік 2**	**Рік 3**	**Рік 4**	**Рік 5**
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	45 914	12 709	12 709	12 709	12 709
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують виключно стандартну терапію (на кінець року)	41 397	47 997	53 454	57 997	61 780
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати емпагліфлозин на додаток до стандартної терапії (на кінець року)	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують виключно стандартну терапію (на кінець року)	0	0	0	0	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати емпагліфлозин на додаток до стандартної терапії (на кінець року)	34 394*	35 930*	37 122*	38 024*	38 697*
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу	censored	censored	censored	censored	censored
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом (емпагліфлозин)	censored	censored	censored	censored	censored
з них – витрати на емпагліфлозин	censored	censored	censored	censored	censored

Додатковий вплив на бюджет емпагліфлозину, грн	censored	censored	censored	censored	censored

** варто зазначити, що у новому сценарії враховано, що пацієнти вибувають з лікування емпагліфлозином, тоді як для стандартної терапії вибуття немає*

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на додавання емпагліфлозину до стандартної терапії, який коливається від censored грн до censored грн протягом 5 років аналізу.

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, встановлено, що при повному переході на додавання емпагліфлозину до стандартної терапії вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 109 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (195 млн грн) у censored разів, залежно від року прогнозування.

Додатково заявником було проведено аналіз впливу на бюджет для емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією порівняно із дапагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією на основі змодельованих витрат із непрямого порівняння за методом Бухера. За результатами аналізу впливу на показники бюджету заявником розраховано можливі заощадження при повному переході пацієнтів з дапагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією на емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією, які можуть коливатися від censored грн до censored грн протягом 5 років аналізу.

Проте побудований заявником додатковий сценарій не відповідає реальній клінічній практиці, оскільки дапагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією наразі не застосовується у абсолютно всіх пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (≤40%), що передбачено даним сценарієм. Крім того, можливість існування таких заощаджень значною мірою залежить від ціни на дапагліфлозин, оскільки заявником для проведення розрахунків було обрано оптово-відпускну ціну за упаковку дапагліфлозину із Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на 28.05.2026, що не відповідає перспективі державного платника. Тоді як за умови використання реальної закупівельної ціни дапагліфлозину з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro або розміру реімбурсації відповідно до програми державних гарантій медичного обслуговування населення, емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією стає більш витратною технологією, тобто може призводити до додаткових витрат порівняно з дапагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що додавання емпагліфлозину до стандартної терапії призводить до додаткових витрат, що можуть коливатись в діапазоні від censored *грн до* censored *грн протягом 5 років аналізу.*

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

Порівняльна клінічна ефективність, безпека та економічна доцільність емпагліфлозину в комбінації зі стандартною терапією у досьє представлені порівняно зі стандартною терапією. Вибір стандартної терапії як основного компаратора є обґрунтованим, оскільки вона відображає базове лікування пацієнтів із ХСН. В якості додаткового компаратора пердставлені порівняльні результати з дапагліфлозином, що також є коректним з огляду на його наявність у Національному переліку основних лікарських засобів для лікування серцевої недостатності, належність препаратів до однієї фармакологічної групи та їх застосування за однаковим показанням.

Результати щодо наявності переваг клінічної ефективності емпагліфлозину в комбінації зі стандартною терапією в досьє представлено за даними міжнародного багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази III EMPEROR-Reduced, проведеного серед пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ. За даними дослідження EMPEROR-Reduced встановлено наявність клінічної переваги застосування емпагліфлозину в комбінації зі стандартною терапією порівняно зі стандартною терапією за оцінкою первинної композитної кінцевої точки, що включала підтверджену смерть від серцево-судинних причин або першу госпіталізацію, пов'язану з СН (HR 0,75; 95% CI 0,65–0,86; p<0,001). При аналізі окремих компонентів первинної кінцевої точки було встановлено наявність статистично значущої різниці щодо зниження ризику першої госпіталізації, пов'язаної з СН, при застосуванні емпагліфлозину порівняно з плацебо (HR 0,69; 95% CI 0,59–0,81). В той же час, за оцінкою зниження ризику смерті від серцево-судинних причин (HR 0,92; 95% CI 0,75–1,12) та смерті від будь-яких причин (HR 0,92; 95% CI 0,77–1,10) між групами лікування не продемонстровано статистично значущої різниці в результаті.

При застосуванні емпагліфлозину в комбінації зі стандартною терапією було отримано статистично значущі результати також щодо:

- зменшення загальної кількості (перших і повторних) госпіталізацій, пов'язаних із СН, порівняно з плацебо (HR 0,70; 95% CI 0,58–0,85; p<0,001);
- уповільнення зниження функції нирок (p<0,001);
- у групі емпагліфлозину менша частка пацієнтів (1,6%) порівняно з групою плацебо (3,1%) досягла композитної ниркової кінцевої точки, що включала необхідність проведення хронічного діалізу, трансплантації нирки, стійке зменшення ШКФ (HR 0,50; 95% CI 0,32–0,77).

Таким чином, на основі представленої інформації з дослідження EMPEROR-Reduced у досьє заявником, уповноважений орган підтверджує наявність клінічної переваги застосування емпагліфлозину порівняно зі стандартною терапією.

Аналіз профілю безпеки щодо застосування емпагліфлозину представлено заявником за даними дослідження EMPEROR-Reduced. Було зафіксовано виникнення гіпотензії, симптоматичної гіпотензії, гіповолемії, кетоацидозу, гіпоглікемії, інфекцій сечовивідних шляхів, генітальних інфекцій, переломів кісток та події, що призводили до ампутації нижніх кінцівок, без значущих відмінностей між групами лікування. Отримані результати свідчать про прийнятний профіль безпеки емпагліфлозину у пацієнтів зі СН зі зниженою ФВЛШ. [redacted]

Як релевантні доказові дані порівняння емпагліфлозину та дапагліфлозину уповноважений орган розглядає релевантним джерелом доказових даних емпагліфлозину і дапагліфлозину саме непряме порівняння за методом Бухера. За даними непрямого порівняння було встановлено [redacted] у результатах за оцінками смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації, пов'язаної з СН [redacted] госпіталізації, пов'язаної з СН [redacted] смерті від серцево-судинних причин [redacted] смерті від будь-яких причин [redacted] композитної ниркової точки [redacted] Отже, уповноваженим органом [redacted] щодо клінічної ефективності емпагліфлозину порівняно з дапагліфлозином за результатами непрямого порівняння за методом Бухера.

За результатами оцінки профілю безпеки [redacted] щодо частоти виникнення серйозних побічних явищ у емпагліфлозину порівняно з дапагліфлозином [redacted]

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що додавання емпагліфлозину до стандартної терапії має додану користь, проте є більш витратним порівняно із стандартною терапією, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить [redacted] грн на рік доданого життя (LYG) та [redacted] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), що знаходиться у межах від 1 до 3 ВВП на душу населення, тобто такі витрати є ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Порівняно із дапагліфлозином у комбінації із стандартною терапією за розрахунками заявника емпагліфлозин у комбінації із стандартною терапією є менш витратною технологією за методом “мінімізації витрат” , проте за умови використання реальної закупівельної ціни дапагліфлозину з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro або розміру реімбурсації відповідно до програми державних гарантій

медичного обслуговування населення, емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією стає більш витратною технологією.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією є більш витратним порівняно із лише стандартною терапією, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на додавання емпагліфлозину до стандартної терапії (з урахуванням того, що 50% цільової популяції застосовуватимуть дапагліфлозин, що було враховано при розрахунку потреби) призводить до додаткових витрат, що можуть коливатись в діапазоні від censored грн до censored грн протягом 5 років аналізу. 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, встановлено, що при повному переході на додавання емпагліфлозину до стандартної терапії вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 109 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (195 млн грн) у censored разів, залежно від року прогнозування.

З$^{-1}$. 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

Уповноваженим органом проведено оцінку доданої клінічної користі лікарського засобу емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією порівняно зі стандартною терапією для лікування дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ. За результатами оцінки встановлено помірний рівень доданої клінічної користі (рівень III), що базується на аналізі наступних критеріїв:

- *клінічна значущість результатів для здоров'я:* для пацієнтів із ХСН госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією захворювання є клінічно значущими подіями, оскільки асоціюються з підвищенням ризику смерті, погіршенням якості життя та збільшенням навантаження на систему охорони здоров'я. За результатами дослідження EMPEROR-Reduced, додавання емпагліфлозину до стандартної терапії у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ знижувало ризик госпіталізації, пов'язаної з СН, на 31%, а також ризик прогресування ниркової дисфункції на 50%. Водночас статистично значущого зниження ризику смерті від серцево-судинних причин не було продемонстровано, проте медіана спостереження за пацієнтами була лише 16 місяців;
- *величина відносного ефекту:* при застосуванні заявленого лікарського засобу порівняно зі стандартною терапією було встановлено статистично значуще зниження ризику виникнення первинної композитної кінцевої точки (HR 0,75; 95% CI 0,65–0,86; p<0,001), статистично значуще зниження ризику

першої госпіталізації, пов'язаної з СН (HR 0,69; 95% CI 0,59–0,81), статистично значуще зменшення загальної кількості (перших і повторних) госпіталізацій, пов'язаних із СН (HR 0,70; 95% CI 0,58–0,85; p<0,001), статистично значуще уповільнення зниження функції нирок (HR 0,50; 95% CI 0,32–0,77). В той же час статистично значущої різниці щодо ризику смерті від серцево-судинних причин між групами лікування не було досягнуто (HR 0,92; 95% CI 0,75–1,12);

- *профіль безпеки:* є порівнюваним, окрім генітальних інфекцій, які частіше виникали у групі емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо у комбінації зі стандартною терапією;

- *якість представлених даних:* висновки ґрунтуються на результатах рандомізованого дослідження високої методологічної якості.

Таким чином, з огляду на вищезазначене, додана клінічна користь заявленого лікарського засобу визначена як помірна (рівень III).

Що стосується додаткового компаратора, враховуючи відсутність статистично значущої різниці у результатах порівняльної клінічної ефективності та безпеки між досліджуваними лікарськими засобами, встановлено відсутню додану клінічну користь (рівень V).

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 (пролонгації) 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 КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було проведено державну оцінку медичних технологій щодо лікарського засобу емпагліфлозин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333, підрозділ 4. "Лікарські засоби, що застосовуються при серцевій недостатності" розділу XII "Лікарські засоби для лікування серцево-судинної системи", а також переліку засобів, що підлягають реімбурсації.

За результатами міжнародного багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження фази III EMPEROR-Reduced встановлено, що застосування емпагліфлозину в комбінації зі стандартною терапією у пацієнтів

із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ призводило до статистично значущого зниження ризику досягнення композитної кінцевої точки (підтверджена смерть від серцево-судинних причин або перша госпіталізація, пов'язана з СН) порівняно зі стандартною терапією на 25% (p<0,001). За оцінкою окремих компонентів первинної кінцевої точки було встановлено статистично значуще зниження ризику першої госпіталізації, пов'язаної з СН, при застосуванні емпагліфлозину порівняно зі стандартною терапією (HR 0,69; 95% CI 0,59–0,81), проте статистично значущої різниці щодо ризику смерті від серцево-судинних причин між групами лікування не продемонстровано (HR 0,92; 95% CI 0,75–1,12). Також було встановлено статистично значущу різницю в результатах за оцінкою загальної кількості (перших і повторних) госпіталізацій, пов'язаних з СН, порівняно зі стандартною терапією (HR 0,70; 95% CI 0,58–0,85; p<0,001); зниження функції нирок (p<0,001); композитної ниркової кінцевої точки (HR 0,50; 95% CI 0,32–0,77).

За результатами аналізу результатів безпеки дослідження EMPEROR-Reduced встановлено сприятливий профіль безпеки для емпагліфлозину. Значних відмінностей щодо виникнення побічних явищ між групами лікування встановлено не було, а саме гіпотензії, симптоматичної гіпотензії, явищ, пов'язаних зі зменшенням об'єму циркулюючої рідини, гіпоглікемії, інфекцій сечовивідних шляхів, генітальних інфекцій, переломів кісток та подій, що призвели до ампутації нижніх кінцівок. [redacted]

За даними непрямого порівняння емпагліфлозину та дапагліфлозину за методом Бухера було встановлено відсутність статистично значущої різниці за оцінками смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації, пов'язаної із СН [redacted] госпіталізації, пов'язаної із СН [redacted] смерті від серцево-судинних причин [redacted] смерті від будь-яких причин [redacted] та композитної ниркової точки [redacted]

Було встановлено відсутність статистично значущої різниці за оцінкою частоти виникнення серйозних побічних явищ при застосуванні емпагліфлозину та дапагліфлозину.

Варто зазначити, що клінічними настановами рекомендовано застосування інгібіторів НЗКТГ-2 для лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ без надання переваги емпагліфлозину або дапагліфлозину.

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією для лікування дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка порівняно із стандартною терапією становить [redacted] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування емпагліфлозину на

додачу до стандартної терапії є ефективними порівняно із застосуванням виключно стандартної терапії.

При порівнянні з дапагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією за умови використання реальної закупівельної ціни дапагліфлозину з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro або розміру реімбурсації відповідно до програми державних гарантій медичного обслуговування населення, емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією є більш витратною технологією за методом “мінімізації витрат”.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході пацієнтів на застосування емпагліфлозину на додаток до стандартної терапії додаткові витрати можуть коливатися орієнтовно від censored грн до censored грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні встановлено, що при переході на додавання емпагліфлозину до стандартної терапії вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 109 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні (195 млн грн).

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення емпагліфлозину до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 встановлено:

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

Застосування емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією протягом медіани спостереження 16 місяців (дослідження EMPEROR-Reduced, публікація *Packer et al., 2020*) призводило до статистично значущого зниження ризику досягнення первинної композитної кінцевої точки, яка включала смерть від серцево-судинних причин або першу госпіталізацію, пов'язану із серцевою недостатністю, на 25% ($p<0,001$); першої госпіталізації, пов'язаної із серцевою недостатністю (HR 0,69; 95% CI 0,59–0,81); зменшення загальної кількості (перших і повторних) госпіталізацій, пов'язаних із серцевою недостатністю ($p<0,001$) та уповільнення погіршення функції нирок ($p<0,001$). Водночас статистично значущої різниці між групами щодо ризику смерті від серцево-судинних причин не продемонстровано (HR 0,92; 95% CI 0,75–1,12).

За результатами непрямого порівняння емпагліфлозину та додаткової технології порівняння дапагліфлозину за методом Бухера censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored censored. Зокрема, результати непрямого порівняння продемонстрували censored censored censored censored censored щодо смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації, пов'язаної з СН censored госпіталізації, пов'язаної з СН censored; смерті від серцево-судинних причин censored; смерті від будь-яких причин censored; композитної ниркової кінцевої точки.

За результатами оцінки клінічної значущості результатів для здоров'я, відносних показників клінічної ефективності, безпеки та якості доказових даних, встановлено помірну додану клінічну користь (рівень III) емпагліфлозину порівняно зі стандартною терапією; порівняно з додатковим компаратором додана клінічна користь відсутня (рівень V).

Безпека застосування лікарського засобу

При застосуванні емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією порівняно зі стандартною терапією встановлено подібну частоту виникнення гіпотензії, симптоматичної гіпотензії, гіповолемії, кетоацидозу, гіпоглікемії, інфекції сечовивідних шляхів, переломів кісток та подій, що призвели до ампутації нижніх кінцівок. Водночас виникнення генітальних інфекцій частіше було зафіксовано у пацієнтів групи емпагліфлозину. [redacted]

За результатами непрямого порівняння [redacted] між емпагліфлозином та дапагліфлозином щодо частоти виникнення серйозних побічних явищ.

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

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат для емпагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка порівняно із стандартною терапією становить [redacted] грн/QALY, тобто такі витрати є ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Порівняно із дапагліфлозином у комбінації зі стандартною терапією емпагліфлозин у комбінації зі стандартною терапією є більш витратним (“мінімізація витрат”) за умови використання реальної закупівельної ціни дапагліфлозину з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro або розміру реімбурсації відповідно до програми державних гарантій медичного обслуговування населення.

Результати аналізу впливу на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при повному переході пацієнтів на додавання емпагліфлозину до стандартної терапії додатковий вплив на бюджет може орієнтовно коливатися у межах від [redacted] грн до [redacted] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 109 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (195 млн грн) в Україні.

Якість доказових даних

Висока методологічна якість рандомізованого, подвійно сліпого дослідження фази III EMPEROR-Reduced.

Організаційні критерії

Наказом МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки” визначено, що одним із пріоритетних напрямків є забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування серцево-судинних захворювань.

Застосування емпагліфлозину не потребує організаційних змін у системі надання медичної допомоги. Лікування може бути імплементовано у реальну клінічну практику ведення пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Очікуване зменшення кількості госпіталізацій може призвести до зниження навантаження на заклади охорони здоров'я, що надають стаціонарну допомогу.

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

За даними ЕСОЗ від НСЗУ (116 552 пацієнтів із ХСН) та з урахуванням вищевказаних часток потреба в емпагліфлозині може становити від 23 310 до 34 965 пацієнтів у перший рік лікування.

Отже, за результатами проведення державної ОМТ емпагліфлозину порівняно зі стандартною терапією було встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах щодо оцінки композитної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин або перша госпіталізація, пов'язана з серцевою недостатністю), а також зменшення частоти першої та повторних госпіталізацій, пов'язаних із СН, уповільнення зниження функції нирок, сприятливий профіль безпеки, високу якість доказових даних, помірну додану клінічну користь, також витрати на емпагліфлозин є ефективними, а вплив на бюджет є великим та таким, що перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні. Застосування емпагліфлозину має подібну клінічну ефективність та профіль безпеки порівняно з додатковим компаратором дапагліфлозином, проте є більш витратним.

Також застосування інгібіторів НЗКТГ-2 рекомендовано Всеукраїнською асоціацією кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності (2024) та міжнародними клінічними настановами для лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ.

Таким чином, враховуючи вищезазначене, рекомендовано включення лікарського засобу емпагліфлозин (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг) до підрозділу 4 “Лікарські засоби, що застосовуються при серцевій недостатності” розділу XII “Лікарські засоби для лікування серцево-судинної системи” Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. №333, з метою його застосування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ, за наявності відповідних бюджетних асигнувань.

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 висновку уповноваженого органу

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