



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

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

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

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: дапагліфлозин

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 12.02.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 12.02.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ФОРКСІГА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

РП: UA/13302/01/02; термін дії необмежений з 30.11.2018.

Виробник - АстраЗенека АБ (випробування лікарського засобу), Швеція
АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП (виробник нерозфасованого продукту),

¹<http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&titlem=dapagliflozin>

США АстраЗенека ЮК Лімітед (первинне та вторинне пакування та випуск серії), Велика Британія.

Заявник - АстраЗенека АБ, Швеція.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ФОРКСІГА.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

дапагліфозин.

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

діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 мг або 12,30 мг дапагліфозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 мг або 10 мг;

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

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням 5 на одному боці та 1427 на іншому боці;

таблетки по 10 мг: жовті двоопуклі таблетки ромбовидної форми, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням 10 на одному боці та 1428 на іншому боці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Хронічна хвороба нирок:

Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу.

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

Реєстраційне посвідчення: UA/13302/01/02. Наказ МОЗ № 1982 від 03.11.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 30.11.2018.

Заявник: АстраЗенека АБ, Швеція.

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

Дапагліфозин – високопотужний (K_i: 0,55 нМ), селективний та зворотний інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2).

Інгібування іНЗКТГ2 дапагліфозином зменшує реабсорбцію глюкози з клубочкового фільтрату в проксимальному відділі ниркових каналців з одночасним зменшенням реабсорбції натрію, що призводить до виведення глюкози із сечею та осмотичного діурезу. Таким чином, дапагліфозин збільшує доставку натрію до дистальних каналців, що збільшує тубулогломерулярний зворотний зв'язок і знижує внутрішньогломерулярний тиск. Це в поєднанні з осмотичним діурезом сприяє зменшенню перевантажень об'ємом, зниженню артеріального тиску та переднавантаження і постнавантаження, що може позитивно впливати на ремоделювання серця та збереження функції нирок. Інші ефекти включають збільшення гематокриту та

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

Дапагліфлозин поліпшує рівні глюкози натще та після прийому їжі в плазмі крові за допомогою зменшення реабсорбції глюкози в нирках, що призводить до виведення глюкози із сечею. Це виведення глюкози (глюкоуретичний ефект) спостерігається після першої дози лікарського засобу, триває протягом 24-годинного інтервалу дозування та зберігається протягом лікування. Кількість глюкози, виведеної нирками за допомогою цього механізму, залежить від концентрації глюкози в крові та показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Таким чином, у пацієнтів із нормальним рівнем глюкози в крові дапагліфлозин має низьку здатність викликати гіпоглікемію. Дапагліфлозин не порушує нормальне продукування ендогенної глюкози у відповідь на гіпоглікемію. Дапагліфлозин діє незалежно від секреції та дії інсуліну. У клінічних дослідженнях дапагліфлозину спостерігалася поліпшення функції бета-клітин (бета-клітини НОМА) при оцінці моделі гомеостазу.

НЗКТГ2 селективно експресуються в нирках. Дапагліфлозин не пригнічує інші переносники глюкози, що є важливим для транспортування глюкози в периферичні тканини, та у > 1400 разів є більш селективним відносно НЗКТГ2 порівняно з НЗКТГ1, головного переносника в кишечнику, що відповідає за абсорбцію глюкози.

Фармакотерапевтична група: Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01.

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

Лікування хронічної хвороби нирок.

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

Цукровий діабет 2 типу:

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

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

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

Серцева недостатність:

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

Хронічна хвороба нирок:

Лікарський засіб ФОРКСІГА показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.

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

У досьє зазначено, що хронічна хвороба нирок (далі - ХХН) не належить до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки, затверджених наказом МОЗ України № 1832 від 07.10.2022 року².

За даними досьє факторами, які спричиняють розвиток ХХН, є цукровий діабет (далі - ЦД) (50 % випадків ХХН виникає наслідок наявного ЦД), АГ (приблизно 30 % випадків АГ), захворювання нирок (полікістоз, гломерулонефрит - близько 18 % випадків). Ознаки ХХН мають 5–10 % населення світу, тому це захворювання є глобальною соціально-економічною проблемою. Особливої актуальності ця проблема набуває з огляду на стабільне (до 7 % щорічно) збільшення кількості хворих на термінальну стадію хвороби - ХХН стадії 5, які потребують лікування методами замісної ниркової терапії (ЗНТ).

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Хронічна хвороба нирок (ХХН) - це ураження нирок, яке характеризується порушенням їх структури або функції, тобто наявністю змін в аналізах сечі або крові чи швидкості клубочкової фільтрації (далі - ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м² впродовж ≥3 місяців.

За оцінками ВООЗ, 850 млн осіб у всьому світі страждають на різні захворювання нирок. Поширеність ХХН у світі досить широко різниться. Захворювання виявляється з частотою від 6,8 % у Західній Європі (Іспанія) до 15,9 % у Східній Європі (Польща), у США показник становить 10–17 % (у різних етнічних групах), у Японії - більш як у 20 %-й популяції. У всьому світі число хворих, які отримують лікування діалізом, становить >2,5 млн осіб і це число щорічно збільшується на 7–8 %³.

Цільовою популяцією у досьє є дорослі пацієнти із ХХН. При цьому заявник зазначив, що лікування дапагліфлозином у поєднанні зі стандартною терапією ХХН, визначеною відповідно до локальних даних, зокрема Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок Державної установи «Інститут нефрології АМН України» (далі - Національний реєстр), розпочинають у пацієнтів з ХХН3-ХХН4. Але при поліпшенні стану пацієнта на фоні застосування дапагліфлозину при ХХН1-ХХН2 використання дапагліфлозину не припиняють.

²<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

³World Kidney Day 2021: "Living well with kidney disease". <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234330>

Для визначення кількості хворих, яким для профілактики ХХН можливе призначення дапагліфлозину, заявник використав дані Національного реєстру за 2016, 2018, 2019 та 2020 роки. У досьє зазначено, що у реєстрі публікуються лише дані пацієнтів з ХХН3–ХХН5, тому заявником було прийнято, що ця категорія пацієнтів є найбільш ваговою щодо впливу на витрати системи охорони здоров'я на лікування та важливості профілактики переходу пацієнтів у термінальну стадію ХХН з використанням ЗНТ. Для цієї групи пацієнтів був проведений регресійний аналіз на 2023–2027 роках.

Заявником не було знайдено показників смертності у пацієнтів з ХХН3–ХХН4, тому було зроблено припущення, що віковий коефіцієнт смертності буде відповідати загальній популяції в Україні для віку пацієнтів, які брали участь у дослідженні DAPA-СКД, що становив 61,9 року. Використовуючи середній віковий показник смертності у 2016, 2018, 2019, 2020 роках згідно Статистичного збірника Державної служби статистики України «Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя» 2020 р.⁴, заявник розрахував річну смертність пацієнтів з ХХН3–ХХН4 у 2016, 2018, 2019 та у 2020 роках.

Розрахункова кількість хворих на ХХН3–ХХН4 у 2023–2027 роках з урахуванням даних щодо поширеності з Національного реєстру за даними досьє становить від ██████ (2023 р.), ██████ (2024 р.), ██████ (2025 р.), ██████ (2026 р.), ██████ (2027 р.). Також заявником був проведений регресійний аналіз показників захворюваності у 2023–2027 роках. Отже, при розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі в перший рік заявником було використано дані щодо поширеності, а у наступні роки - дані щодо захворюваності та розрахована орієнтовна кількість пацієнтів з ХХН3–ХХН4 становить: ██████ особи - у 2023 році (на основі показника поширеності), нововиявлені: ██████ особи - у 2024 році, ██████ особи - у 2025 році, ██████ осіб - у 2026 році, ██████ особи - у 2027 році. При цьому пацієнти, що розпочали лікування дапагліфлозином, продовжують його отримувати у наступні роки аналізу.

Під час проведення експертизи уповноважений орган провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі. Уповноважений орган зазначає, що для розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування дапагліфлозину, були враховані показники поширеності та захворюваності ХХН3–ХХН4, хоча визначеною цільовою популяцією у досьє є пацієнти з ХХН без уточнення за стадією захворювання. Уповноважений орган зауважує, що у Національному реєстрі представлені лише дані пацієнтів з ХХН3–ХХН5, але не наведені щодо пацієнтів з ХХН1–ХХН2 та відсутня інформація, яка подана заявником, що лікування дапагліфлозином у поєднанні зі стандартною терапією ХХН розпочинають у пацієнтів з ХХН3–ХХН4, а при поліпшенні стану пацієнта на фоні застосування дапагліфлозину з переходом у ХХН1–ХХН2 використання дапагліфлозину не припиняють.

⁴https://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2021/zb/08/zb_tabl_nar_2020.pdf

Згідно до інструкції для медичного застосування не рекомендується починати лікування даплагліфлозином пацієнтам з ШКФ < 25 мл/хв, що відповідно до класифікації KDIGO віднесено до 4 стадії ХХН (ШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м²) та 5 стадії (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²).

Додатково уповноважений орган провів пошук даних щодо епідеміологічних показників (поширеності, захворюваності, смертності) ХХН в Україні та світі.

Згідно систематичного огляду з метааналізом Nathan R. Hill et al., 2016⁵ за даними 100 досліджень різної якості, які включали 6 908 440 пацієнтів, глобальна поширеність ХХН серед загального населення становить від 11 до 13%, переважаючою є стадія 3 ХХН. Середня (95% СІ) глобальна поширеність ХХН становила 13,4% від усього населення (11,7–15,1%), I²=99,9%, для 44 популяцій, у яких поширеність вимірювалася на всіх стадіях (ХХН1–ХХН5) та 10,6% (9,2–12, 2%), I²=100% у 68 популяціях, у яких поширеність вимірювалася на стадіях ХХН3–ХХН5. Розподіл поширеності ХХН було надано для 74 популяцій. Розподіл поширеності ХХН серед загального населення за стадіями з використанням усіх доступних даних є наступним: ХХН1 – 3,5% (2,8–4,2%); ХХН2 – 3,9% (2,7–5,3%); ХХН3 – 7,6% (6,4–8,9%); ХХН4 – 0,4% (0,3–0,5%) та ХХН5 – 0,1% (0,1–0,1%).

Поширеність ХХН різко зростає з віком (4% у віці 29-39 років; 47% у віці >70 років), з найбільш швидким зростанням серед пацієнтів >60 років. У Національному дослідженні здоров'я та харчування (NHANES) (США), поширеність ХХН3 в цій віковій групі зростає з 18,8% протягом 1988-1994 років до 24,5% протягом 2000-2006 років⁶.

За даними публікації Sundström J. et al., 2022⁷, у якій представлено результати дослідження CaReMe (CArdioRenal і MEtabolic) за індивідуальними даними 2,4 мільйона пацієнтів із ХХН в 11 країнах, встановлено, що сумарна поширеність можливої ХХН становила 10,0% (95% СІ 8,5–11,4; середній вік - 75 років, 53% - жінки, 38% - пацієнти з діабетом, 60% пацієнтів застосовують інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи). Серед пацієнтів із ХХН більшість (42%) мали ХХН3а стадію за KDIGO; і ця частка була послідовною в різних країнах. Щороку 6,5% пацієнтів були госпіталізовані з приводу ХХН або серцевої недостатності (далі - СН), а 6,2% - помирали.

За даними Дослідження глобального тягаря захворювань (Global Burden of Disease study, GBD) 2017 року⁸ поширеність ХХН в Україні становила - 7 843 270 осіб, а смертність - 2 900 осіб.

⁵Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.

⁶MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE. Methodological recommendations (based on KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/48385/1/CKD.pdf>

⁷Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, Taveira-Gomes T, Botana M, Birkeland KI, Thuresson M, Jäger L, Sood MM, VanPottelbergh G, Tangri N; CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. Lancet Reg Health Eur. 2022 Jun 30;20:100438. doi: 10.1016/j.lanpe.2022.100438. PMID: 36090671; PMCID: PMC9459126.

⁸GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061315; PMCID: PMC7049905.

Уповноваженим органом була знайдена додаткова інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)⁹. Відповідно до даного джерела в Україні у 2019 році ХХН посідає 48 місце в Україні за показником років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY). Поширеність ХХН становила - 5 811 593 особи, смертність - 2 660 осіб, захворюваність - 83 909 осіб.

Отже, при проведенні верифікаційного аналізу уповноваженим органом встановлено, що поширеність ХХН у світі становить >10% загальної популяції, а більшість пацієнтів із ХХН має 3 стадію за KDIGO.

Враховуючи вищевикладене, уповноважений орган зазначає, що для розрахунку потреби системи охорони здоров'я були використані дані щодо поширеності та захворюваності ХХН3-ХХН4 та не було враховано пацієнтів з ХХН1-ХХН2, для лікування яких також можливе застосування дапагліфлозину, що знижує кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування дапагліфлозину. Однак, зважаючи на відсутність таких офіційних даних, уповноважений орган приймає підхід до розрахунку потреби, представлений у досьє заявником, але зауважує, що орієнтовна потреба є потенційно більшою та невизначеною.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з ХХН.

Втручання (I, intervention) - дапагліфлозин (10 мг 1 раз/добу) у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування ХХН.

Компаратор (C, comparator) - плацебо у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування ХХН.

Кінцеві точки (O, outcomes) - виживаність/смертність, госпіталізація, діаліз, трансплантація нирки, QALY, зниження ШКФ, термінальна стадія ниркової недостатності.

У досьє цільовою популяцією було визначено пацієнтів з ХХН без уточнення за стадією захворювання (незалежно від наявності ЦД), проте відповідно до інструкції для медичного застосування через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам з ШКФ <25 мл/хв/1,73 м². Як зазначають клінічні фахівці, які мають досвід ведення пацієнтів з ХХН, в реальній клінічній практиці в Україні широко застосовуються лікарські засоби з групи інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) для лікування пацієнтів з ХХН з ШКФ >25 мл/хв/1,73 м², що відповідає ХХН1-ХХН4 (КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», КНП

⁹<https://www.healthdata.org/>

«Тернопільська обласна клінічна лікарня Тернопільської обласної ради», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»), ШКФ >30 мл/хв/1,73 м² (ДУ «Інститут нефрології НАМН України»).

У клінічних рекомендаціях ініціативи по покращенню глобальних результатів захворювань нирок (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO*) (*Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence*)¹⁰ рекомендовані інгібітори НЗКТГ-2 для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН та терапію представниками цієї фармакотерапевтичної групи рекомендовано продовжувати навіть якщо рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² за винятком випадків, коли таке лікування погано переноситься або розпочато замісну ниркову терапію.

Відповідно до класифікації KDIGO ХХН1 відповідає ШКФ >90 мл/хв/1,73 м²; ХХН2 - ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м²; ХХН3а - ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м²; ХХН3б - ШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м²; ХХН4 - ШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м²; ХХН5 - ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м².

Отже, враховуючи вищевикладене, цільова популяція для застосування заявленого лікарського засобу не може включати пацієнтів з ХХН5.

У досьє зазначено, що технологією порівняння є плацебо у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування ХХН. Критеріями вибору плацебо у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування ХХН у якості компаратора одночасно були: відсутність лікарських засобів із показанням «лікування ХХН» відповідно до інструкції для медичного застосування у Національному переліку основних лікарських засобів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 зі змінами (далі - Національний перелік) та Номенклатурі лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру», затвердженої Наказом МОЗ України від 11.08.2021 р. № 1723; відсутність специфічного медикаментозного лікування ХХН в умовах локальної клінічної практики України; аналіз міжнародних рекомендацій і вітчизняного реєстру хворих ХХН¹¹.

Як зазначено у досьє, визначення складу стандартної терапії ХХН ґрунтувалось на рекомендаціях щодо діагностики та лікування ХХН Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги NICE (2021)¹², рекомендаціях Асоціації нирок Сполученого Королівства: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

¹⁰[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(22\)00518-X/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(22)00518-X/fulltext)

¹¹Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2020 рік / уклад. Н.І. Козлюк, О.О. Разважаєва; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. – К., 2021. – 180 с.

¹²<https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>

(iНЗКТГ2) у дорослих із захворюваннями нирок (2021)¹³, рекомендаціях Уніфікованих клінічних протоколів з лікування пацієнтів з ХХН5 (2016)^{14,15}, рекомендаціях організації зі здоров'я нирок в Австралії щодо лікування хронічної хвороби нирок у первинній медичній допомозі (2020)¹⁶, резюме рекомендацій з клінічної практики щодо діабетичної хвороби нирок Азіатсько-тихоокеанського товариства нефрологів (2020)¹⁷, клінічних практичних рекомендаціях KDIGO щодо лікування діабету при хронічній хворобі нирок (2020)¹⁸ та клінічних практичних рекомендаціях KDIGO для діагностики та лікування хронічної хвороби нирок (2012)¹⁹.

За даними міжнародних рекомендацій для профілактики подальшого зниження функції нирок рекомендований контроль дієти (вміст тваринного білка, солі, глікемічний контроль та АГ у відповідних хворих, контроль ШКФ, альбумінурії, калію сироватки та інших лабораторних показників). Незалежно від наявності у пацієнта ЦД для запобігання подальшому зниженню ШКФ призначається інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (далі - іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (далі - БРА) на постійній основі. У пацієнтів зі зниженою ШКФ <30 мл/хв призначають фосфатні біндери при збільшенні рівня паратиреоїдного гормону (далі - ПТГ), у пацієнтів зі зниженим рівнем вітаміну Д призначають відповідні лікарські засоби. Для профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХХН ранніх стадій та на ЗНТ рекомендовано застосовувати іАПФ та гіполіпідемічні лікарські засоби навіть у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском. Артеріальна гіпертензія часто виникає у пацієнтів з ХХН, тому на III стадії застосовують додаткові антигіпертензивні лікарські засоби, такі як бета-блокатори та діуретики для підтримки сечовиділення та препарати заліза при залізодефіцитній анемії. У пацієнтів з ХХН3 виникають порушення фосфорно-кальцієвого обміну, що потребує застосування препаратів кальцію та активних похідних вітаміну Д. На пізніх стадіях ХХН розвивається стійкий до фармакологічного лікування тяжкий гіперпаратиреоз з високою концентрацією ПТГ, гіперкальціємією, гіперфосфатемією і клінічними ускладненнями, що потребує застосування фосфатних біндерів та лікарських засобів для зниження ПТГ.

У клінічному розділі досьє заявником була описана стандартна терапія ХХН з урахуванням фармакотерапевтичної групи, склад стандартної терапії за МНН зазначено у фармакоеконічному розділі досьє. До складу стандартної терапії ХХН1 і ХХН2 було включено симвастатин та еналаприл. До складу стандартної терапії ХХН3а було включено еналаприл, карведилол, фуросемід. До складу стандартної терапії ХХН3б було включено еналаприл, карведилол,

¹³https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf

¹⁴https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_89_ykpm21.pdf

¹⁵https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_89_ykpm23.pdf

¹⁶https://kidney.org.au/uploads/resources/CKD-Management-in-Primary-Care_handbook_2020.1.pdf

¹⁷<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nep.13804>

¹⁸<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2021/07/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf>

¹⁹https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

фуросемід, препарати заліза. До складу стандартної терапії ХХН4 та ХХН5 з лікарських засобів було включено препарати заліза.

З метою верифікації вибору компаратора уповноваженим органом був проведений аналіз переліків гарантованих лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету. У Національному переліку наявні еналаприл, симвастатин, карведилол, фуросемід, заліза сіль. У переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216²⁰, вказані лікарські засоби відсутні. Додатково уповноваженим органом був проведений аналіз лікарських засобів, включених до програми реімбурсації «Доступні ліки», за результатами якого встановлено, що до програми реімбурсації «Доступні ліки» включено еналаприл, симвастатин, карведилол, фуросемід.

У Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²¹ наявні лише Уніфіковані клінічні протоколи з лікування пацієнтів з ХХН5²². Додатково уповноважений орган проаналізував клінічні практичні рекомендації KDIGO для діагностики та лікування хронічної хвороби нирок 2012 року²³; клінічну практичну настанову Асоціації нирок Великобританії: інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT-2) у дорослих із захворюваннями нирок 2021 року²⁴; клінічного практичного керівництва щодо лікування хронічної хвороби нирок Департаменту у справах ветеранів Міністерства оборони США 2019 року²⁵; резюме рекомендацій з клінічної практики щодо діабетичної хвороби нирок Азіатсько-тихоокеанського товариства нефрологів 2020 року²⁶; клінічні практичні рекомендації KDIGO щодо лікування діабету при хронічній хворобі нирок 2020 року²⁷; рекомендації організації зі здоров'я нирок в Австралії щодо лікування хронічної хвороби нирок у первинній медичній допомозі 2020 року²⁸; Хронічна хвороба нирок: оцінка та лікування, керівництво Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги, 2021 року²⁹. За результатами аналізу вищевказаних рекомендацій встановлено, що для лікування пацієнтів з ХХН, як з ЦД 2 типу, так і без нього, застосовують іАПФ, БРА, статини, діуретики; препарати заліза рекомендовані до застосування пацієнтам з ХХН за наявності дефіциту заліза.

²⁰<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#n14>

²¹<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>

²²<https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichna-hvoroba-nyrok-v-stadiyi-iz-zastosuvannyam-gemodializu-abo-peritonealnogo-dializu/>

²³https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

²⁴https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf

²⁵<https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd/VADoDCKDCPGFinal5082142020.pdf>

²⁶<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nep.13804>

²⁷<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2021/07/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf>

²⁸https://kidney.org.au/uploads/resources/CKD-Management-in-Primary-Care_handbook_2020.1.pdf

²⁹<https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>

Уповноважений орган звернувся до ДУ «Інститут нефрології НАМН України», КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня Тернопільської обласної ради», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» з запитом щодо тактики ведення в умовах реальної клінічної практики в Україні дорослих пацієнтів з ХХН. З листів відповідей було встановлено, що тактика лікування пацієнтів з ХХН залежить від основної нозології, морфологічної верифікації діагнозу, наявності ускладнень та супутніх захворювань.

До лікарських засобів, що широко застосовуються при лікуванні пацієнтів з ХХН, належать:

- іАПФ, БРА – сартани (лозартан, валсартан, телмисартан). Загалом стандартним підходом є призначення іАПФ, статинів, можливе приєднання БРА. При недостатньому ефекті приєднують діуретики (петльові), блокатори бета-адренорецепторів, активатори К-каналів;

- антигіпертензивні та інші кардіоваскулярні лікарські засоби з додатковими механізмами нефропротекторної дії: периферичні вазодилататори, такі як пентоксифілін; недигідроперидинові блокатори кальцієвих каналів (верапаміл); дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (лерканідипін); агоністи імідазолінових рецепторів (моксонідин);

- статини (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) застосовують для нормалізації процесів ліпідного обміну і не тільки; зокрема, статини чинять прямий протизапальний ефект, відновлюють функцію ендотелію, знижують протеїнурію, а також клубочкову гемодинаміку – нефропротекторну дію. Корекція гіперглікемії, гіперхолестеринемії, гіперурикемії – важливі напрями лікування ХХН;

- пацієнти з ХХН5 отримують ЗНТ методом програмного гемодіалізу згідно з протоколом лікування.

Таким чином, враховуючи вищевикладене, вибір у якості компаратора плацебо у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування ХХН, до яких належать іАПФ (еналаприл), статини (симвастатин), бета-блокатор (карведилол), діуретик (фуросемід) є обґрунтованим, коректним та прийнятним для системи охорони здоров'я України при лікуванні пацієнтів з ХХН. Препарати заліза є рекомендованими до застосування пацієнтам з ХХН та анемією, а тому включення цих лікарських засобів до складу стандартної терапії є прийнятним. Проте некоректним є підхід у досьє, згідно якого заявник пропонує лікувати пацієнтів з ХХН4 лише препаратами заліза, оскільки це не відповідає тактиці ведення таких пацієнтів.

З метою представлення аналізу порівняльної клінічної ефективності застосування заявленого лікарського засобу заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень застосування дапагліфлосину порівняно з плацебо (у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування ХХН для обох технологій) у базах даних PubMed та Cochrane library. За результатами пошуку було виявлено 175 публікацій в базі PubMed і 115

публікацій в базі Cochrane, із них кількість клінічних досліджень та рандомізованих клінічних досліджень (далі - РКД) становила 50 і 107, відповідно. Після виключення дублікатів та публікацій, які не відповідали схемі PICO, для подальшого аналізу заявником була відібрана публікація *Heerspink H.J.L. et al., 2020*³⁰, що містить результати дослідження DAPA-CKD.

Додатково заявником був проведений пошук та аналіз вторинних джерел інформації щодо застосування дапагліфлозину у дорослих пацієнтів з ХХН порівняно з плацебо. Було знайдено 21 публікацію в базі даних PubMed і 5 - в базі даних Cochrane. За результатом аналізу не було відібрано вторинних джерел інформації, які б відповідали визначеній у досьє схемі PICO.

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

Дослідження DAPA-CKD було багатоцентровим подвійним сліпим плацебо контрольованим РКД фази III, у якому вивчали ефективність і безпеку дапагліфлозину у пацієнтів із ХХН з супутнім ЦД 2 типу або без нього. Дорослі, які мали рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м² та співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (uACR) від 200 до 5000, мали право на участь у даному дослідженні.

Учасники дослідження впродовж щонайменше 4 тижнів до скринінгу повинні були отримувати стабільну дозу іАПФ або БРА. Пацієнти з документально підтвердженою неприйнятністю іАПФ чи БРА могли брати участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: підтверджений ЦД 1 типу, полікістоз нирок, вовчаковий нефрит або васкуліт, асоційований з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами. Також були виключені особи, які впродовж 6 місяців до включення у дослідження отримували імунотерапію через первинну або вторинну хворобу нирок.

Учасники були рандомізовані для отримання дапагліфлозину у дозуванні 10 мг 1 раз/добу чи плацебо. Рандомізація була проведена за секвестрованим графіком фіксованої рандомізації з використанням збалансованих блоків для забезпечення співвідношення 1:1 між групами лікування. Рандомізація була стратифікована відповідно до діагнозу ЦД типу 2 (так чи ні) та співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (uACR) (≤ 1000 або > 1000 мг/г). У групу дапагліфлозину було включено $n=2152$ пацієнтів, у групу плацебо було включено $n=2152$ пацієнтів. Середній вік становив $61,8 \pm 12,1$ рік, 1425 пацієнтів (33,1 %) були жінками. Середня розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) становила $43,1 \pm 12,4$ мл/хв/1,73 м², середнє uACR становило 949, а у 2906 пацієнтів (67,5 %) був встановлений діагноз ЦД 2 типу.

За даними досьє **первинною кінцевою точкою у дослідженні**, оціненою в аналізі часу до події, була перша подія, що виникла: стійке зниження рШКФ щонайменше на 50 % (підтверджене другим вимірюванням креатиніну

³⁰Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JVV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.

сироватки через ≥ 28 днів), вперше встановлена термінальна стадія захворювання нирок (визначена як підтримувальний діаліз впродовж ≥ 28 днів, трансплантація нирки або рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м², підтверджена другим вимірюванням через ≥ 28 днів) або смерть через ниркові чи серцево-судинні причини.

Вторинними кінцевими точками у дослідженні (оціненими в аналізі часу до події) були: комбінована ниркова точка стійкого зниження рШКФ $\geq 50\%$, термінальна стадія захворювання нирок або смерть через ниркові причини; комбінована серцево-судинна точка (смерть через серцево-судинні причини або госпіталізація через СН), а також смерть від будь-якої причини.

Результати дослідження DAPA-СКД, що представлені у досьє:

Як зазначено у досьє, 26 березня 2020 року незалежний комітет моніторингу даних рекомендував дослідникам припинити дослідження через очевидну ефективність дапагліфлозину на основі 408 первинних подій. Команда керівництва дослідження прийняла цю рекомендацію та обрала 3 квітня 2020 року у якості граничної дати для всіх аналізів ефективності. На момент завершення дослідження DAPA-СКД середня тривалість спостереження становила 2,4 роки (міжквартильний діапазон 2–2,7 року).

Впродовж 2,4 року первинна кінцева точка була досягнута у 197 з 2152 пацієнтів (9,2 %) групи дапагліфлозину та у 312 з 2152 пацієнтів (14,5 %) у групі плацебо (HR 0,61; 95 % CI: 0,51–0,72; $p < 0,001$). Частота подій для всіх компонентів комбінованої кінцевої точки свідчить про перевагу дапагліфлозину порівняно з плацебо.

За даними досьє кількість пролікованих пацієнтів для запобігання одній події первинного результату становила 19 осіб (95 % CI: 15–27).

У групі дапагліфлозину помер 101 пацієнт (4,7 %) та 146 пацієнти (6,8%) групи плацебо (HR 0,69; 95 % CI: 0,53–0,88; $p = 0,004$).

Частота фіксації кожної вторинної кінцевої точки була нижчою в групі дапагліфлозину, ніж у групі плацебо.

Значення HR для композитної точки стійкого зниження рШКФ щонайменше на 50 %, термінальної стадії захворювання нирок або смерті через ниркові події становило 0,56 (95 % CI: 0,45–0,68; $p < 0,001$), а HR для композитної точки смерті через СС події або госпіталізації через СН становив 0,71 (95 % CI: 0,55–0,92; $p = 0,009$).

Значення HR застосування дапагліфлозину порівняно з плацебо для первинної кінцевої точки для пацієнтів з ЦД 2 типу становило 0,64 (95 % CI: 0,52–0,79), а у пацієнтів без ЦД типу 2 – 0,5 (95 % CI: 0,35–0,72).

Результати, що включено до фармакоеконічного аналізу за даними досьє:

Стійке зниження ШКФ на 50% (HR 0,53; 95 % CI: 0,42–0,67):

- дапагліфлозин – 5,2 %;

- плацебо – 9,3 %.

Термінальна стадія ХХН (HR 0,64; 95 % CI: 0,5–0,82):

- дапагліфлозин – 5,1 %;

- плацебо – 7,5 %.

Смерть від ускладнення ХХН:

- дапагліфлосин – 0,1 %;

- плацебо – 0,3 %.

Трансплантація нирки:

- дапагліфлосин – 0,1 %;

- плацебо – 0,4 %.

Проведення тривалих курсів діалізу (HR 0,66; 95 % CI: 0,48–0,9):

- дапагліфлосин – 3,2 %;

- плацебо – 4,6 %.

Заявником була проведена оцінка методологічної якості дослідження DAPA-СКД за 5-бальною шкалою Джадад. За оцінкою заявника методологічна якість дослідження є високою (5 балів з 5) і, відповідно, низький рівень системних та випадкових похибок в результатах дослідження.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, у базах PubMed та Cochrane Library було знайдено 569 публікацій клінічних досліджень, з них у PubMed 379 публікації та у Cochrane - 190 публікацій. Різниця у кількості виявлених публікацій за результатами пошуку заявника та уповноваженого органу може бути пояснена тим, що відтворення було проведено з різницею у 2 роки. Проте станом на дату публікації висновку уповноваженим органом не було виявлено інших чи додаткових доказових даних, що відповідають РІСО заявника.

Уповноваженим органом проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності застосування дапагліфлосину порівняно з плацебо для лікування дорослих пацієнтів з ХХН та проаналізовано результати клінічного дослідження DAPA-СКД (публікація Heerspink H.J.L. et al., 2020).

У міжнародному, багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, з паралельними групами, плацебо-контрольованому дослідженні DAPA-СКД (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease, ClinicalTrials.gov, NCT03036150), проведеному за участі дорослих пацієнтів з ХХН, які мали рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м² площі поверхні тіла, та альбумінурію (uACR від 200 до 5000 мг/г) з або без ЦД 2 типу, вивчали ефект дапагліфлосину 10 мг 1 раз на день на додаток до стандартної терапії, порівняно з плацебо, для запобігання прогресуванню ХХН або серцево-судинної або ниркової смерті.

Базові характеристики пацієнтів при включенні у дослідження були збалансовані між групами пацієнтів. На момент скринінгу у ~67,5% пацієнтів у кожній групі лікування був встановлений діагноз ЦД 2 типу. У групі дапагліфлосину рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² мали 10,9% пацієнтів порівняно з 10,2% пацієнтів групи плацебо; рШКФ від 45 до < 60 мл/хв/1,73 м² мали 30,0% пацієнтів групи дапагліфлосину порівняно з 31,7% пацієнтів групи плацебо;

рШКФ від 30 до <45 мл/хв/1,73 м² мали 45,5% пацієнтів групи дапагліфлозину порівняно з 42,7% пацієнтів групи плацебо; рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² мали 13,6% пацієнтів групи дапагліфлозину порівняно з 15,4% пацієнтів групи плацебо. Частки пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями були подібними в групі дапагліфлозину (37,8%) порівняно з групою плацебо (37,0%). У ~10,9% пацієнтів в обох групах лікування була СН. Попередня терапія ХХН була подібною (іАПФ: 31,3% пацієнтів групи дапагліфлозину порівняно з 31,6% пацієнтів групи плацебо; БРА: 67,1% пацієнтів групи дапагліфлозину порівняно з 66,3% пацієнтів групи плацебо; діуретики: 43,1% пацієнтів групи дапагліфлозину порівняно з 44,3% пацієнтів групи плацебо; статини: 64,8% пацієнтів групи дапагліфлозину порівняно з 65,0% пацієнтів групи плацебо).

Результати дослідження DAPA-СКД за первинною та вторинними кінцевими точками при застосуванні дапагліфлозину порівняно з плацебо наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати за первинною та вторинними кінцевими точками дослідження DAPA-СКД

Кінцева точка	Дапагліфлосин, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)	HR (95% CI)	p-value
Первинна кінцева точка				
Композитна точка: стійке зниження на $\geq 50\%$ рШКФ, початок термінальної стадії ниркової недостатності, трансплантація нирки, смерть від ниркових причин або смерть від серцево-судинних причин	197/2152 (9,2)	312/2152 (14,5)	0,61 (0,51–0,72)	<0,001
Стійке зниження рШКФ на $\geq 50\%$	112/2152 (5,2)	201/2152 (9,3)	0,53 (0,42–0,67)	-
Термінальна стадія ниркової недостатності	109/2152 (5,1)	161/2152 (7,5)	0,64 (0,50–0,82)	-
Розрахункова ШКФ <15 мл/хв/1,73 м ²	82/2152 (3,9)	120/2152 (5,6)	0,67 (0,51–0,88)	-
Проведення тривалих курсів діалізу*	68/2152 (3,2)	99/2152 (4,6)	0,66 (0,48–0,90)	-
Трансплантація нирки*	3/2152 (0,1)	8/2152 (0,4)	-	-
Смерть від ниркових причин	2/2152 (<0,1)	6/2152 (0,3)	-	-
Смерть від серцево-судинних причин	65/2152 (3,0)	80/2152 (3,7)	0,81 (0,58–1,12)	-
Вторинні кінцеві точки				
Композитна: зниження рШКФ на $\geq 50\%$, термінальна стадія ниркової недостатності або смерть від ниркових причин	142/2152 (6,6)	243/2152 (11,3)	0,56 (0,45–0,68)	<0,001
Композитна: смерть від серцево-судинних причин або	100/2152 (4,6)	138/2152 (6,4)	0,71 (0,55–0,92)	0,009

госпіталізація через СН				
Смерть від будь-якої причини	101/2152 (4,7)	146/2152 (6,8)	0,69 (0,53– 0,88)	0,004

* - для композитної точки проведення тривалих курсів діалізу або трансплантації нирки, було 69 випадків у групі дапагліфлозин та 100 випадків у групі плацебо (HR 0,66; 95 % CI: 0,49–0,90)

З таблиці 1 видно, що менша кількість пацієнтів в групі дапагліфлозину досягли первинної композитної точки та її окремих компонентів, а також вторинних кінцевих точок порівняно з групою плацебо.

Також дапагліфлозин переважав плацебо щодо первинної композитної кінцевої точки у всіх визначених субгрупах пацієнтів: з ЦД 2 типу (HR 0,64; 95% CI: 0,52–0,79); без ЦД 2 типу (HR 0,50; 95% CI: 0,35–0,72); віком ≤65 років (HR 0,64; 95 % CI: 0,51–0,80); віком >65 років (HR 0,58; 95% CI: 0,43–0,77); з рШКФ <45 мл/хв/1,73 м² (HR 0,63; 95% CI: 0,51–0,78); з рШКФ ≥45 мл/хв/1,73 м² (HR 0,49; 95% CI: 0,34–0,69); з uACR ≤ 1000 (HR 0,54; 95% CI: 0,37–0,77); з uACR > 1000 (HR 0,62; 95% CI: 0,50–0,76); з систолічним АТ ≤ 30 мм рт. ст. (HR 0,44; 95% CI: 0,31–0,63); з систолічним АТ >130 мм рт. ст. (HR 0,68; 95% CI: 0,56–0,84). У всіх субгрупах результати є послідовними та статистично значущими.

Отже, за результатами проведеного аналізу дослідження DAPA-CKD було встановлено, що пацієнти з рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, які отримували дапагліфлозин, мали нижчий ризик порівняно з плацебо щодо первинної композитної точки: стійкого зниження на ≥50% рШКФ, початку термінальної стадії ниркової недостатності, трансплантації нирки, смерті від ниркових причин або смерті від серцево-судинних причин (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,72, p<0,001), а також стійкого зниження рШКФ на ≥50%, термінальної стадії ниркової недостатності або смерті від ниркових причин (HR 0,56; 95% CI 0,45–0,68, p<0,001); смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації через СН (HR 0,71; 95% CI 0,55–0,92, p=0,009); смерті від будь-якої причини (HR 0,69; 95% CI 0,53–0,88, p=0,004).

Для представлення **результатів аналізу безпеки** заявленого лікарського засобу дапагліфлозин у досьє за основу було взято результати клінічного дослідження DAPA-CKD (публікація Heerspink H.J.L. et al., 2020³¹). Як зазначено у досьє, частота виникнення ПР і серйозних ПР була загалом подібною у групах дапагліфлозину і плацебо. У жодного пацієнта у групі дапагліфлозину не спостерігався діабетичний кетоацидоз. Проте про діабетичний кетоацидоз повідомили 2 пацієнта групи плацебо. У пацієнтів без ЦД 2 типу діабетичний кетоацидоз та тяжка гіпоглікемія не спостерігалася.

³¹Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkille AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.

Був 1 підтверджений випадок гангрени Фурньє в групі плацебо і жодного в групі дапагліфлозину.

У досьє наведені побічні реакції, про які повідомляли у дослідженні DAPA-CKD при застосуванні дапагліфлозину та плацебо (таблиця 2).

Таблиця 2. Побічні реакції, про які повідомляли у дослідженні DAPA-CKD при застосуванні дапагліфлозину і плацебо

№ з/п	Побічні реакції	Дапагліфлозин, n (%), N = 2149	Плацебо, n (%), N = 2149	p-value
1	Припинення участі у дослідженні через побічні реакції	118 (5,5)	123 (5,7)	0,79
2	Серйозні побічні реакції	633 (29,5)	729 (33,9)	0,002
3	Ампутації	35 (1,6)	39 (1,8)	0,73
4	Будь-який підтверджений або вірогідний випадок діабетичний кетоацидоз	0	2 (<0,1)	0,5
5	Переломи	85 (4,0)	69 (3,2)	0,22
6	Побічні реакції, які пов'язані із захворюванням нирок	155 (7,2)	188 (8,7)	0,07
7	Важка гіпоглікемія	14 (0,7)	28 (1,3)	0,04
8	Гіповолемія	127 (5,9)	90 (4,2)	0,01

Також заявником були проаналізовані побічні реакції, які виникали з частотою >1% у дослідженні DAPA-CKD (таблиця 3).

Таблиця 3. Побічні реакції при застосуванні дапагліфлозину та плацебо, які виникали з частотою >1% дослідження DAPA-CKD

№ з/п	Побічні реакції	Дапагліфлозин, n (%), N = 2149	Плацебо, n (%), N = 2149
1	Будь-які побічні реакції, що призвели до смерті	106 (4,9)	159 (7,4)
2	Будь-які серйозні побічні реакції (включаючи смерть)	633 (29,5)	729 (33,9)
3	Побічні реакції, які призвели до припинення участі у дослідженні	118 (5,5)	123 (5,7)
4	Побічні реакції, які призвели до припинення застосування лікарського засобу	272 (12,7)	268 (12,5)
5	Побічні реакції, які призвели до зниження дози лікарського засобу	39 (1,8)	31 (1,4)
6	Побічні реакції, які, вірогідно, мали відношення до застосування досліджуваного лікарського засобу	275 (12,8)	222 (10,3)
7	Випадки вірогідного або підтвердженого діабетичного кетоацидозу	0	2 (0,1)

8	Тяжкі випадки гіпоглікемії	14 (0,7)	28 (1,3)
9	Гіповолемія	127 (5,2)	90 (4,2)
10	Переломи	85 (4,0)	69 (3,2)
11	Ампутації	35 (1,6)	39 (1,8)

Крім того, заявником були проаналізовані серйозні побічні реакції, які виникали з частотою >1% у дослідженні DAPA-СКД (таблиця 4).

Таблиця 4. Серйозні побічні реакції, які виникали із частотою >1% у дослідженні DAPA-СКД

№ з/п	Серйозні побічні реакції	Дапагліфлозин, n (%), N = 2149	Плацебо, n (%), N = 2149
1	Всі випадки серйозних побічних реакцій	633 (29,5)	720 (33,9)
2	Пневмонія	44 (2)	70 (3)
3	Ішемічний інсульт	22 (1)	28 (1,3)
4	СН	39 (1,8)	59 (2,7)
5	Гострий інфаркт міокарда	32 (1,5)	46 (2,1)
6	Нестабільна стенокардія	14 (0,7)	22 (1,0)
7	Гостре порушення функції нирок	39 (1,8)	52 (2,4)
8	Термінальна стадія ХХН	26 (1,2)	36 (1,7)

У досє заявником представлені результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування дапагліфлозину порівняно з плацебо (таблиця 5).

Таблиця 5. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування дапагліфлозину порівняно з плацебо

Показник	Дапагліфлозин, n (%), N = 2149	Плацебо, n (%), N = 2149	RR (95 % CI)	RD (95 % CI)
Загальна кількість побічних реакцій	479	500	0,958 (від 0,858 до 1,07)	-0,01 (від -0,035 до 0,015)
Загальна кількість серйозних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу	633	729	0,868 (від 0,795 до 0,948)	-0,045 (від -0,072 до -0,017)
Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями	101	146	0,692 (від 0,541 до 0,885)	-0,021 (від -0,035 до -0,007)
Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	118	123	0,959 (від 0,751 до 1,226)	-0,002 (від -0,016 до 0,011)

Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через побічні реакції (не повідомляється)	Не повідомляється	Не повідомляється		
--	-------------------	-------------------	--	--

Також у матеріалах досьє було надано Періодичний оновлюваний звіт з оцінки користі-ризиків дапагліфлозину (PBRER) за період 05.10.2021 року по 04.10.2022 року. Інформація оновленого звіту відображає відомий профіль користі та ризику для дапагліфлозину. Інформація наданого періодичного оновлюваного звіту з оцінки користі-ризиків за період 05.10.2021 року по 04.10.2022 року є **конфіденційною**.

До фармакоеконімічного аналізу було включено побічні реакції та серйозні побічні реакції, які виникали із частотою >1% у дослідженні DAPA-СКД.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом було проведено аналіз профілю безпеки дапагліфлозину з дослідження DAPA-СКД (публікація Heerspink H.J.L. et al., 2020) та встановлено, що профіль безпеки у досьє представлений коректно.

Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями, які виникали з частотою >1%, у дослідженні DAPA-СКД були пневмонія (2,0% порівняно з 3,3%); ішемічний інсульт (1,0% порівняно з 1,3%); СН (1,8% порівняно з 2,7%); гострий інфаркт міокарда (1,5 % порівняно з 2,1%); гостре порушення функції нирок (1,8 % порівняно з 2,4%); термінальна стадія ниркової недостатності (1,2 % порівняно з 1,7%).

За результатами порівняльної оцінки профілю безпеки дапагліфлозину порівняно з плацебо у пацієнтів з ХХН та рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, проведеної заявником, було встановлено статистично значущу перевагу дапагліфлозину над плацебо за показниками: нижча частота загальної кількості серйозних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу (RR 0,868; 95% 0,795-0,948 та RD -0,045; 95% від -0,072 до -0,017) та загальної кількості смертей, пов'язаних із побічними реакціями (RR 0,692; 95% 0,541-0,885 та RD -0,021; 95% від -0,035 до -0,007). Не було статистично значущої різниці щодо загальної кількості побічних реакцій (RR 0,958; 95% 0,858-1,07 та RD -0,01; 95% від -0,035 до 0,015) та загальної кількості побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування (RR 0,959; 95% 0,751-1,226 та RD -0,002; 95% від -0,016 до 0,011). Показники RR та RD заявником розраховані коректно.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації Heerspink H.J.L. et al., 2020 за допомогою листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій³². За результатами оцінки уповноваженим органом встановлено, що

³²https://moz.gov.ua/uploads/10/50328-dn_1741_06102023_dod.pdf

методологічна якість дослідження DAPA-CKD (публікація Heerspink H.J.L. et al., 2020) є прийнятною. Клінічне дослідження DAPA-CKD вивчало чітко визначене клінічне питання. У публікації Heerspink H.J.L. et al., 2020 визначені цільова популяція, досліджуваний лікарський засіб, лікарський засіб порівняння та результати. Розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим (у співвідношенні 1:1). Пацієнти були стратифіковані відповідно до діагнозу ЦД 2 типу (так чи ні) та uACR (≤ 1000 або >1000). Для визначення розподілу груп лікування дослідники застосовували інтерактивну систему голосової відповіді або систему веб-відповіді. У дослідженні DAPA-CKD пацієнти та персонал дослідження (за винятком членів незалежного комітету з моніторингу даних) не знали про призначення дослідних груп. Дапагліфлозин і плацебо були упаковані ідентично, мали однаковий зовнішній вигляд таблеток, маркуванням і схеми введення. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початковому етапі були збалансованими в групах лікування, попередня терапія ХХН була подібною. За умовами протоколу дослідження пацієнти повинні були отримувати лікування серцево-судинних захворювань (далі - ССЗ), ЦД та інших ускладнень ХХН відповідно до локальних стандартів лікування, проте у публікації не наведена, яка саме супутня терапія була у пацієнтів після включення у дослідженні DAPA-CKD. Результати представлено за всіма зазначеними кінцевими точками. Варто зауважити, що дострокове припинення дослідження у зв'язку з доведеною ефективністю не є методологічним недоліком дослідження.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України заявлений лікарський засіб дапагліфлозин не включено до **п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів** (затверджений наказом МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)³³.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги³⁴ наявні лише Уніфіковані клінічні протоколи з ведення та лікування пацієнтів з ХХН 5 стадії³⁵.

У досьє представлено перелік міжнародних клінічних настанов, відповідно до яких дапагліфлозин як представник інгібіторів НЗКТГ-2 може бути застосований для лікування ХХН.

1. **Клінічні практичні рекомендації KDIGO 2012 для діагностики та лікування хронічної хвороби нирок (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease)**³⁶.

Цілі та задачі лікування ХХН

Уникнення гострої ниркової недостатності. Слід ретельно обдумати питання про тимчасове припинення застосування іАПФ, БРА, НЗКТГ-2 і

³³https://moz.gov.ua/uploads/9/47271-dn_1102_16062023_dod.pdf

³⁴<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>

³⁵<https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichna-hvoroba-nyrok-v-stadiyi-iz-zastosuvannyam-gemodializu-abo-peritonealnogo-dializu/>

³⁶https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

діуретиків, якщо пацієнту вводять контрастну речовину і за наявності у хворого гострого захворювання з дегідратацією чи при хірургічному втручанні.

Цукровий діабет. Інгібітори НЗКТГ-2 поліпшують контроль глікемії і зменшують ризик прогресування ССЗ і ХХН у пацієнтів із ЦД і ХХН.

2. **Лікування хронічної хвороби нирок у дорослих. Настанови з клінічної практики міністерства охорони здоров'я Малайзії, 2018 (Management of Chronic Kidney Disease in Adults. Clinical practice guidelines)³⁷.**

Корекція дози при нирковій недостатності

Дапагліфлозин у дозі 5–10 мг 1 р/доб. Корекція дози не потрібна. Слід уникати застосування дапагліфлозину при помірній (moderate) (ШКФ 30–59 мл/хв) та тяжкій (severe) (ШКФ <30 мл/хв) нирковій недостатності.

3. **Лікування хронічної хвороби нирок (ХНН) у первинній медичній допомозі. Рекомендації та клінічні поради, які допоможуть виявити, вести та направити пацієнтів з ХНН у вашу практику, 2020 (Chronic Kidney Disease (CKD) Management in Primary Care. Guidance and clinical tips to help detect, manage and refer patients in your practice with CKD)³⁸.**

Інгібітори НЗКТГ-2

Зниження ефективності, отже протипоказано хворим із помірним порушенням функції нирок.

Інгібітори НЗКТГ-2, що на цей час доступні в Австралії (дапагліфлозин, емплагліфлозин та ертугліфлозин), протипоказані при персистуванні рШКФ на рівні <45 мл/хв/1,73 м².

4. **KDIGO 2020 Клінічні практичні рекомендації щодо лікування діабету при хронічній хворобі нирок, 2020 (KDIGO 2020. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease)³⁹.**

Рекомендовано лікувати пацієнтів із ЦД 2 типу, ХХН і рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² за допомогою інгібіторів НЗКТГ-2 (1А).

Лікування глікемії у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН має включати терапію способом життя, першу лінію лікування метформіном та інгібітором НЗКТГ-2 і за потреби застосовувати додаткову медикаментозну терапію для контролю глікемії.

5. **Резюме рекомендацій з клінічної практики щодо діабетичної хвороби нирок Азіатсько-тихоокеанського товариства нефрологів, 2020 (Asian pacific society of nephrology clinical practice guideline on diabetic kidney disease – an executive summary)⁴⁰.**

Рекомендовано застосовувати інгібітори НЗКТГ-2 у дорослих із ЦД 2 типу і рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м², які мають серцево-судинні захворювання або діабетичне ураження нирок (1А).

³⁷[https://www.moh.gov.my/moh/resources/penerbitan/CPG/CPG%20Management%20of%20Chronic%20Kidney%20Disease%20\(Second%20Edition\).pdf](https://www.moh.gov.my/moh/resources/penerbitan/CPG/CPG%20Management%20of%20Chronic%20Kidney%20Disease%20(Second%20Edition).pdf)

³⁸https://kidney.org.au/uploads/resources/CKD-Management-in-Primary-Care_handbook_2020.1.pdf

³⁹<https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2820%2930718-3>

⁴⁰<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.13804>

Для кардіо- та ренопротекції у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН у якості альтернативи інгібіторам НЗКТГ-2 пропонуємо застосовувати агоністи рецептора GLP-1 тривалої дії (2С).

6. Клінічні практичні рекомендації Асоціації нирок Сполученого Королівства: Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (інгібітори НЗКТГ-2) у дорослих із захворюваннями нирок, 2021 (UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease)⁴¹.

На цей час у Великій Британії дозвіл для використання отримали 4 інгібітори НЗКТГ-2: канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин та ертугліфлозин.

На основі огляду результатів дослідження DAPA-CKD у серпні 2021 р. у якості додаткової зміни до реєстраційного посвідчення на препарат дапагліфлозин було схвалене нове показання «Лікування хронічної хвороби нирок».

Дослідження DAPA-CKD було припинене передчасно завдяки досягненню основного комбінованого кардіоренального показника ефективності при застосуванні дапагліфлозину (стійке зниження рШКФ на 50 %, термінальна стадія хвороби нирок або смерть через ниркові або СС події) на 39 % порівняно з плацебо (197/2152 порівняно з 312/2152: HR 0,61; 95 % CI: 0,51–0,72). Ці результати включали зниження ризику компоненту прогресування хвороби нирок на 44 % даного комбінованого показника (142 порівняно з 243: HR 0,56; 95 % CI: 0,45–0,68) і зниження ризику початку підтримувального діалізу на 34 %, трансплантації нирки або смерті через ниркові події (71 порівняно з 103: HR 0,66; 95 % CI: 0,49–0,9). Слід зазначити, що зниження HR для основної кінцевої точки ефективності було подібним при проведенні аналізу окремо у пацієнтів з/без ЦД і між підгрупами рШКФ і uACR із номінально значущим відносним зниженням ризику в кожній із цих підгруп.

Не рекомендується розпочинати лікування дапагліфлозином пацієнтів з ШКФ <15 мл/хв/1,73 м². Дапагліфлозин показаний дорослим для лікування ХХН.

Також у досьє заявником були представлені рекомендації щодо застосування дапагліфлозину при лікуванні ЦД 2 типу^{42,43,44,45,46,47}; наведені рекомендації Європейського товариства кардіологів та Канадської асоціації кардіологів та Канадського товариства серцевої недостатності щодо

⁴¹https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf

⁴²<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/sglt2-inhibitors-for-people-with-chronic-kidney-disease-and-type-2-diabetes-pdf-10958150413>

⁴³https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/Images/ABCD%E2%80%93RA_Managing%20glycaemia%20guideline_Recommendations%20summary.pdf

⁴⁴<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1091.long>

⁴⁵[https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671\(20\)30228-8/fulltext](https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(20)30228-8/fulltext)

⁴⁶https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/Resources/Position-Papers/Management-of-hyperglycaemia-in-adults%2520-with-DKD.pdf

⁴⁷https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245758/pdf/13098_2020_Article_551.pdf

застосування дапагліфлозину при лікуванні ССЗ^{48,49,50,51}.

Під час проведення верифікаційного аналізу третинних джерел даних уповноваженим органом додатково було знайдено:

Клінічне практичне керівництво щодо лікування хронічної хвороби нирок Департаменту у справах ветеранів Міністерства оборони США, 2019 (VA/DoD Clinical Practice Guideline For The Management Of Chronic Kidney Disease)⁵².

Рекомендовано застосовувати інгібітори НЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД 2 типу та рШКФ >30 мл/хв/1,73 м².

Хронічна хвороба нирок: оцінка та лікування, керівництво Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги, 2021 (Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline)⁵³.

У керівництві зазначено, що рекомендації щодо застосування інгібіторів НЗКТГ-2 для дорослих із ХХН і діабетом 2 типу наведені у розділі «Хронічна хвороба нирок» рекомендації NICE щодо діабету 2 типу у дорослих⁵⁴.

Дорослим із ЦД 2 типу та ХХН, які приймають БРА або іАПФ (що титрують до найвищої дозволеної дози, яку можуть переносити), запропонуйте інгібітор НЗКТГ-2 (на додаток до БРА чи іАПФ), якщо:

- співвідношення альбуміну до креатиніну (далі - АСР) перевищує 30 мг/ммоль;
- пацієнти відповідають критеріям реєстраційного посвідчення (включаючи відповідні порогові значення рШКФ).

Для дорослих з ЦД 2 типу та ХХН, які приймають БРА або іАПФ (що титрують до найвищої дозволеної дози, яку можуть переносити), розглянути інгібітор НЗКТГ-2 (на додаток до БРА чи іАПФ), якщо:

- АСР становить від 3 до 30 мг/ммоль;
- пацієнти відповідають критеріям реєстраційного посвідчення (включаючи відповідні порогові значення рШКФ).

Резюме клінічних практичних рекомендацій KDIGO 2022 щодо лікування діабету при хронічній хворобі нирок: оновлення на основі нових доказів, що швидко з'являються, 2022 (Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence)⁵⁵.

Рекомендовані інгібітори НЗКТГ-2 для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН та терапію представниками цієї фармакотерапевтичної групи рекомендовано продовжувати навіть якщо рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² за

⁴⁸<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false>

⁴⁹<https://www.onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2821%2900055-6>

⁵⁰<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD>

⁵¹<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2021-ESC-Guidelines-on-cardiovascular-disease-prevention-in-clinical-practice>

⁵²<https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd/VADoDCKDCPGFinal5082142020.pdf>

⁵³<https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173>

⁵⁴<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#chronic-kidney-disease>

⁵⁵[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(22\)00518-X/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(22)00518-X/fulltext)

винятком випадків, коли таке лікування погано переноситься або розпочато замісну ниркову терапію (1А).

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

Для оцінки ефективності витрат застосування дапагліфлозину порівняно із використанням тільки стандартної терапії для лікування ХХН у дорослих пацієнтів, було використано метод “витрати-ефективність”, в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування дапагліфлозину. Заявником було обгрунтовано вибір методу визначеною різницею в кількості LYG та QALY у хворих на ХХН, яка досягається застосуванням дапагліфлозину у комбінації зі стандартною терапією ХХН або тільки стандартної терапії, визначених на етапі клінічного аналізу та побудованої моделі Маркова.

Звертаємо увагу, що показник доданих років життя, скоригованих на якість (QALY), є результатом фармакоеконічного аналізу, а вибір методу здійснюється відповідно до наявних доказових даних щодо показників клінічної ефективності та безпеки порівнюваних медичних технологій. Зауважуємо, що метод фармакоеконічного аналізу обирається до його проведення, а не на основі змодельованих результатів. Втім, обраний заявником метод фармакоеконічного аналізу уповноваженим органом приймається, з огляду на те, що дапагліфлозин має більшу ефективність відповідно до результатів дослідження DAPA-CKD (Heerspink et al. 2020).

Для аналізу заявником було побудовано модель Маркова. Модель дозволяє прогнозувати прогресування захворювання через переходи між окремими станами здоров'я, що характеризуються стадією ХХН і ЗНТ зі зниженням корисності та результатами, що залежать від стану. Тривалість циклу моделі становить 1 місяць, часовий горизонт становить 15 років, а початковий вік пацієнтів визначений за даними клінічного дослідження.

Пацієнти в межах моделі починали рух в одному зі станів ХХН3–ХХН4 і рухались по моделі в межах місячного циклу до 77-річного віку або до настання смерті. Стан «діаліз» був визначений як час від початку отримання пацієнтом ЗНТ методом гемодіалізу в амбулаторних умовах до проведення трансплантації нирки або до настання смерті. Стан «трансплантація нирки» був визначений як час від процедури трансплантації до настання смерті. У кожному із місячних циклів у пацієнта була ймовірність залишитись у поточному стані ХХН, перейти до іншого стану ХХН, перейти у стан «діаліз» або «трансплантація нирки» або потрапити до стану «смерть». Після того, як пацієнт зазнав прогресування до стану «смерть», він залишається у цьому стані до кінця моделювання. У категорію «смерть» включені всі пацієнти, які померли через загальні натуральні причини і через загострення ХХН або асоційовані з нею стани здоров'я.

У фармакоеконімічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включені лише прямі медичні витрати.

Результати фармакоеконімічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати фармакоеконімічного аналізу дапагліфлозину за даними заявника з перспективи системи охорони здоров'я

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> дапагліфлозин+стандартна терапія</p> <p><i>Компаратор:</i> стандартна терапія (еналаприл, карведилол та фуросемід для ХХН3а, еналаприл, карведилол, фуросемід та заліза сульфат для ХХН3б, заліза сульфат для ХХН4).</p> <p><i>При переході пацієнтів із ХХН3-4 до ХХН1-2 стандартна терапія включає симвастатин та еналаприл.</i></p> <p>Модель побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти із ХХН.</p> <p><i>Варто зазначити, що пацієнти у моделі починають рух лише зі станів ХХН3 та ХХН4.</i></p> <p>Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 15 років.</p> <p>Початковий середній вік пацієнта становить 62 роки відповідно до дослідження DAPA-СКД, в якому середній вік пацієнтів в групі дапагліфлозину становив 61,8, а в групі плацебо — 61,9⁵⁶.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження DAPA-СКД (Heerspink et al. 2020).</p> <p>Дані щодо корисності: показники корисності та зменшення корисності для станів моделі Маркова ґрунтувались на публікаціях Heerspink et al. 2020 та даних технічного звіту глобальної моделі, в якому дані щодо корисності були отримані із дослідження DAPA-СКД на основі об'єднаного аналізу індивідуальних даних пацієнтів. Показники зменшення корисності в межах економічного моделювання враховували визначені показники ПР за результатами проведеного аналізу безпеки і частоту їх виникнення у розрахунок на 1 цикл.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 15-річного горизонту моделювання було отримано наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 9,43 LYG для дапагліфлозину+стандартна терапія та 8,48 LYG для СТ; ● 6,46 QALY для дапагліфлозину+стандартна терапія та 5,70 QALY для СТ. <p>Застосування дапагліфлозину на додаток до стандартної терапії забезпечує додаткові 0,96 LYG та 0,75 QALY для дорослих пацієнтів із ХХН, враховуючи дисконтування.</p>

⁵⁶Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al. for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators* (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N. Engl. J. Med., 383: 1436–1446.

3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вартість ЛЗ; • витрати на лабораторні дослідження, консультації фахівців, інструментальну діагностику; • вартість лікування ПР, які виникають при застосуванні дапагліфлозину і стандартної терапії при ХХН. <p>В станах «діаліз» і «трансплантація нирки» були враховані витрати на медичні послуги, які отримує пацієнт у зазначених станах відповідно до тарифів Програми медичних гарантій. Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Заявлена конфіденційна ціна на дапагліфлозин становить ██████ грн за упаковку 10 мг № 30. Ціна за таблетку 10 мг становитиме ██████ грн.</p> <p>Гранична оптово-відпускна ціна дапагліфлозину (10 мг), визначена в Реєстрі відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2023 року, затвердженому наказом МОЗ України від 28.02.2023р. № 408, становить 44,56 грн за одиницю лікарської форми (таблетку).</p> <p>Лікування дапагліфлозином слід проводити протягом тривалого часу. Витрати виключно на дапагліфлозин для одного пацієнта на рік лікування становлять ██████ грн, а прямі медичні витрати на дапагліфлозин+стандартна терапія - ██████ грн.</p> <p>Прямі медичні витрати на стандартну терапію для одного пацієнта на рік лікування становлять ██████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (дапагліфлозин+стандартна терапія) на горизонт моделювання 15 років з дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (стандартна терапія) на горизонт моделювання 15 років з дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG; • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості. За висновком заявника проведений однофакторний аналіз чутливості виявив стійкість результатів фармакоеконічного аналізу. Найбільший вплив на результати дослідження мають ціна дапагліфлозину, показник смертності з будь-яких причин і вартість гемодіалізу, проте коливання значень ключових параметрів не призводять до зміни статусу технології дапагліфлозин плюс стандартна терапія у пацієнтів з ХХН з позиції ефективності витрат.</p>
5	Припущення аналізу та	<p>Припущення аналізу:</p> <p>1. Оскільки показників смертності у пацієнтів з ХХН3–ХХН4</p>

<p>обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>заявником знайдено не було, а також враховуючи те, що смертність серед пацієнтів із ХХН виникає переважно за термінальної стадії (ХХН5), заявником було зроблено припущення, що віковий коефіцієнт смертності буде відповідати загальній популяції в Україні для віку пацієнтів, які брали участь у дослідженні DAPA-CKD, тобто 61,9 року.</p> <p>2. Згідно з Національним реєстром хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, при розрахунку вартості стандартної терапії ХХН була врахована частка пацієнтів, які застосовують відповідні цим станам ЛЗ. Оскільки у Реєстрі наведені дані про використання ЛЗ лише для пацієнтів з ХХН5 (діаліз), в розрахунках було зроблене припущення, що кількість пацієнтів з ХХН3а, ХХН3б, ХХН4 і ХХН5, які застосовують ЛЗ у складі стандартної терапії, буде аналогічною.</p> <p>3. Було зроблене припущення, що 1 пацієнт одноразово потребуватиме екстреної медичної допомоги впродовж 1 року, оскільки Програма медичних гарантій на 2022 р. не містить тарифу на одноразове надання екстреної медичної допомоги.</p> <p>4. Для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж курсу лікування принаймні одна ПР із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта.</p> <p>5. Ймовірність залишитись у поточному стані здоров'я визначається як різниця між 1 (одиницею) та сумою ймовірностей переходу в інші стани.</p> <p>6. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги.</p> <p>7. Пацієнти, які потребують трансплантації нирки, але не мають доступу до неї через неповне задоволення потреби в послугах трансплантації в реальних умовах системи охорони здоров'я України, переходять у стан «смерть».</p> <p>8. При початку застосування дапагліфлозину у пацієнтів з ХХН3–ХХН4 та підвищенню у них рівня ШКФ до рівня, що відповідає ХХН1 або ХХН 2, застосування дапагліфлозину у таких пацієнтів не припиняється.</p> <p>9. Ймовірності переходів змінюються впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає ВКС в Україні в кожному із циклів, а також враховує прогноз розвитку системи трансплантації в Україні.</p> <p>Обмеження аналізу:</p> <p>1. Дослідження DAPA-CKD було зупинене на підставі рекомендації незалежного комітету моніторингу даних. Це могло зменшити потужність деяких вторинних результатів, однак сильна внутрішня та зовнішня валідність ефекту лікування свідчить про те, що це обмеження навряд чи мало великий вплив на результати.</p> <p>2. Офіційних статистичних даних щодо вікового розподілу пацієнтів із різними стадіями ХХН в Україні немає. Крім того, Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок і пацієнтів з гострим пошкодженням нирок не містить інформації щодо пацієнтів із ХХН1–ХХН2. Дотримання плану розбудови системи трансплантації, розробленого МОЗ України у 2020 р., ускладнює воєнний стан, запроваджений в Україні 24 лютого 2022</p>
---	--

		<p>р., тому при побудові моделі середній щорічний коефіцієнт приросту кількості трансплантацій нирки був скоригований відповідно до даних Паспорту бюджетної програми МОЗ на 2021 р., а також узгоджений з даними Українського центру трансплант-координації щодо фактичних проведених трансплантацій нирки у 2022 р.</p> <p>3. Заявником зазначено, що дослідження з точки зору державної перспективи створює невизначеність результатів фармакоекономічного аналізу, оскільки необхідним є врахування поєднаної перспективи держави та пацієнта.</p>
--	--	--

Заявником також було проведено аналіз із поєднаної перспективи держави та пацієнтів, проте після оновлення моделі заявником було представлено лише перспективу системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я) у якості єдиного сценарію. Таким чином, фармакоекономічний аналіз із поєднаної перспективи держави та пацієнтів, що був поданий заявником, не містить ряду інших важливих змін, внесених заявником у фінальну версію моделі. З огляду на вищезазначене, результат фармакоекономічного аналізу із поєднаної перспективи держави та пацієнтів не представляється уповноваженим органом у даному висновку.

Отже, за розрахунками заявника додавання дапагліфлосину до стандартної терапії для лікування дорослих пацієнтів із ХХН забезпечує додаткові 0,96 LYG та 0,75 QALY, порівняно із застосуванням стандартної терапії, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (██████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн) на ██████ грн.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при додаванні дапагліфлосину до стандартної терапії для лікування дорослих пацієнтів із ХХН, порівняно із застосуванням стандартної терапії становить ██████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування дапагліфлосину є дуже ефективними порівняно з стандартною терапією, оскільки показник ICER/QALY не перевищує 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн).

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

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

1. Дані клінічної ефективності для побудови моделі Маркова були отримані з дослідження DAPA-CKD (Heerspink et al. 2020), критеріями включення в яке була наявність у пацієнтів ХХН та рШКФ ≥ 25 та ≤ 75 мл/хв/1,73 м². Відповідно до базових характеристик пацієнтів, включених у дане дослідження, у групі дапагліфлосину 10,9% пацієнтів мали $60 \geq$ ШКФ ≤ 75

мл/хв/1,73 м², 75,5% пацієнтів мали ШКФ від 30 мл/хв до 60 мл/хв, та у 13,6% пацієнтів ШКФ становила від 25 до 30 мл/хв/1,73 м². Таким чином, результати клінічної ефективності, що взяті в модель, не обмежуються виключно для пацієнтів із ХХН3 та ХХН4. У той же час, у зв'язку з відсутністю локальних даних, заявником було розраховано цільову популяцію пацієнтів лише із ХХН3 та ХХН4, тому у фармакоеконічній моделі змодельована когорта пацієнтів, яка розглядається, починає рух із стадій ХХН3 та ХХН4. Таким чином, уповноваженим органом було встановлено непослідовність базових характеристик цільової популяції, включеної у дослідження та у фармакоеконічну модель, проте з огляду на відсутність локальних даних щодо кількості пацієнтів із ХХН2, а також меншу частку таких пацієнтів у дослідженні, припускається, що даний фактор має незначний вплив на результати фармакоеконічного аналізу.

2. Уповноваженим органом було встановлено, що остання доступна закупівельна ціна на лікарський засіб дапагліфлозин за даними системи електронних закупівель Prozorro становила 1005,00 грн за упаковку таблеток по 10 мг №30⁵⁷, [REDACTED]. За умови використання у розрахунках останньої закупівельної ціни з урахуванням ПДВ, показник ICER/QALY становитиме [REDACTED].

3. Заявником було некоректно враховано відсоток пацієнтів, що припиняють лікування дапагліфлозином, який становить [REDACTED]% на рік, відповідно до дослідження DAPA-CKD (Heerspink et al. 2020). У розрахунках не було враховано, що пацієнти, які припиняють лікування дапагліфлозином, надалі застосовують виключно стандартну терапію та мають ризик перейти у більш тяжкі стани, що відповідає застосуванню виключно стандартної терапії. Коректне врахування показника припинення лікування призведе до того, що як витрати, так і показники ефективності (LYG та QALY) унаслідок застосування дапагліфлозину на додаток до стандартної терапії будуть меншими, що створює невизначеність щодо розрахованого показника ICER. Проте, оскільки відсоток припинення лікування дапагліфлозином є невеликим та впливає однаково як на витрати, так і на ефективність, передбачається, що цей фактор матиме незначний вплив на результат фармакоеконічного аналізу.

Отже, за результатами оцінки економічного аналізу уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER), однак його значення за заявленою конфіденційною ціною залишається в межах до 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн), що відповідає рівню дуже ефективних витрат.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання дапагліфлозину до стандартної терапії порівняно із застосуванням

⁵⁷<https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-12-11-002703-a>

стандартної терапії на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів із ХХН.

Заявником було побудовано один сценарій поступового переходу цільової когорти пацієнтів до додавання дапагліфлозину до стандартної терапії із використанням змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат. Сценарій аналізу впливу на бюджет передбачає 20% приріст пацієнтів, що лікуватимуться новою технологією (дапагліфлозин + стандартна терапія): в перший рік серед числа усіх пацієнтів із діагнозом ХХН стадій 3 - 4; а з другого року - серед числа вперше діагностованих (новий сценарій). Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість пацієнтів, яким може бути показане застосування дапагліфлозину для лікування ХХН в Україні буде коливатися від ██████ пацієнтів у перший рік (на основі показника поширеності) до ██████ пацієнтів у п'ятий рік аналізу без урахування показника смертності.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу. Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічне число живих і померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції не враховувались показники смертності.

Результати аналізу впливу на показники бюджету додавання дапагліфлозину до стандартної терапії порівняно із застосуванням стандартної терапії наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати аналізу впливу на показники бюджету додавання дапагліфлозину до стандартної терапії порівняно із застосуванням виключно стандартної терапії

	1 рік	2 рік	3 рік	4 рік	5 рік
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування*	█████	█████	█████	█████	█████
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують СТ*	█████	█████	█████	█████	█████
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати дапагліфлозин	█████	█████	█████	█████	█████
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор - СТ*	█████	█████	█████	█████	█████

Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати дапагліфлозин (поступовий перехід)*	████████	████████	████████	████████	████████
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без дапагліфлозину, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом (дапагліфлозином), грн (поступовий перехід)	████████	████████	████████	████████	████████
- з них витрати на дапагліфлозин, грн	████████	████████	████████	████████	████████
Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід)	████████	████████	████████	████████	████████

*кількість пацієнтів на перший рік аналізу була розрахована на основі показника поширеності, а прогнозована кількість пацієнтів на 2-5 роки аналізу була розрахована лише для нововиявлених пацієнтів, тобто на основі показника захворюваності, проте відповідно до розрахунків заявника пацієнти, що розпочали лікування, продовжують його отримувати у наступні роки аналізу

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії, що коливається від ██████ грн до ██████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання дапагліфлозину до стандартної терапії (“новий сценарій”). 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 2021 році, показано, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання дапагліфлозину до стандартної терапії вплив на бюджет з першого по третій рік буде середнім (в діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн), а на четвертий і п'ятий рік - великим (понад 100 млн грн).

Варто зазначити, що оскільки заявником було розраховано повний перехід на дапагліфлозин лише за показником захворюваності (оскільки лише 20% пацієнтів за показником поширеності перейшли на дапагліфлозин у перший рік аналізу і більше їх перехід не передбачався) і розраховано, що вплив на бюджет на п'ятий рік буде великим, тоді при повному переході на дапагліфлозин всіх пацієнтів як за показником поширеності, так і за показником захворюваності, вплив на бюджет буде великим і перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності, що становить 176 млн грн в Україні.

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

1. З огляду на використання поступового переходу на додавання заявленого лікарського засобу дапагліфлозин до стандартної терапії, а також на те, що кількість пацієнтів на перший рік аналізу була розрахована на основі показника поширеності, а прогнозована кількість пацієнтів на 2-5 роки аналізу була розрахована на основі показника захворюваності, кумулятивна кількість пацієнтів, що застосовують заявлений лікарський засіб у новому сценарії, є значно меншою за кількість пацієнтів, які застосовують виключно стандартну терапію. Варто зазначити, що на перший рік аналізу у новому сценарії [REDACTED] пацієнтів застосовують виключно стандартну терапію і продовжують її отримувати до 5 року аналізу, тобто не переходять на додавання заявленого лікарського засобу дапагліфлозин. У той же час, кумулятивна кількість пацієнтів, що застосовують лікарський засіб дапагліфлозин на додаток до стандартної терапії (без урахування показника смертності) на 5 рік аналізу становить [REDACTED] пацієнтів. Таким чином, новий сценарій передбачає забезпечення дапагліфлозином лише 20% наявних пацієнтів (поширеність) та поступовий перехід нововиявлених пацієнтів (захворюваність) на додавання заявленого лікарського засобу дапагліфлозин до стандартної терапії, що створює нерівний доступ до лікування та знижує додатковий вплив на бюджет дапагліфлозину.

2. Заявником було проведено розрахунок потреби у заявленому лікарському засобі лише для пацієнтів із ХХН3 та ХХН4 та не було враховано пацієнтів з ХХН1 та ХХН2, яким теж показано застосування дапагліфлозину. Крім того, варто зазначити, що у аналізі впливу на бюджет використано змодельовані витрати з моделі Маркова, у якій дані клінічної ефективності отримані для загальної популяції пацієнтів з ХХН, незалежно від стадії. Таким чином, кількість пацієнтів, які потребують лікування дапагліфлозином, та, відповідно, вплив на бюджет можуть бути більшими.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що додавання дапагліфлозину до стандартної терапії для лікування пацієнтів із ХХН3-4 є більш витратним ніж застосування виключно стандартної терапії, а вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні при

повному переході на додавання дапагліфлозину до стандартної терапії є великим.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Для розрахунку потреби заявником було використано дані щодо поширеності та захворюваності на ХХН3-ХХН4 Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок Державної установи «Інститут нефрології АМН України» за 2016, 2018, 2019 та 2020 роки. Також заявником була розрахована річна смертність хворих на ХХН3-ХХН4 у 2016, 2018, 2019 та 2020 році та проведений регресійний аналіз показників поширеності та захворюваності, з метою визначення кількості пацієнтів, яким можливе призначення дапагліфлозину у 2023-2027 роках. Для розрахунку потреби системи охорони здоров'я не було враховано пацієнтів з ХХН1-ХХН2, для лікування яких також можливе растосування дапагліфлозину, що знижує кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування дапагліфлозину. Однак, зважаючи на відсутність таких офіційних даних, уповноважений орган приймає підхід до розрахунку потреби, представлений у досьє заявником, але зауважує, що орієнтовна потреба є потенційно більшою та невизначеною.

Компаратором у досьє було обрано плацебо у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування ХХН із застосуванням еналаприлу, симвастатину, карведілолу, фуросеміду, препаратів заліза (для пацієнтів з ХХН4-5). Вибір компаратора у досьє є обґрунтованим та коректним для заявленої популяції для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах проведення даної державної ОМТ, проте некоректний підхід, що зазначений у досьє, про лікування пацієнтів з ХХН4 лише препаратами заліза.

Клінічна ефективність дапагліфлозину порівняно з плацебо у досьє представлена за результатами дослідження DAPA-CKD, описаного у публікації *Heerspink H.J.L. et al., 2020*. Інформація щодо клінічної переваги дапагліфлозину над плацебо при лікуванні пацієнтів з ХХН та рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, у досьє представлена коректно. Дапагліфлозин порівняно з плацебо мав вищу ефективність щодо досягнення первинної композитної кінцевої точки: стійке зниження на $\geq 50\%$ ШКФ, початок термінальної стадії ниркової недостатності, трансплантація нирки, смерть від ниркових причин або смерть від серцево-судинних причин ($p < 0,001$) та вторинних кінцевих точок, а саме: стійке зниження рШКФ на $\geq 50\%$, термінальна стадія хвороби нирок або смерть від ниркових причин ($p < 0,001$); смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація через СН ($p = 0,009$); смерть від будь-якої причини ($p = 0,004$). Дапагліфлозин порівняно з плацебо мав вищу ефективність щодо первинної кінцевої точки у субгрупах пацієнтів: з ЦД 2 типу (HR 0,64; 95 % CI: 0,52-

0,79); без ЦД 2 типу (HR 0,50; 95 % CI: 0,35–0,72); з рШКФ <45 мл/хв/1,73 м² (HR 0,63; 95 % CI: 0,51–0,78); з рШКФ ≥45 мл/хв/1,73 м² (HR 0,49; 95 % CI: 0,34–0,69); з uACR ≤1000 (HR 0,54; 95 % CI: 0,37–0,77); з uACR >1000 (HR 0,62; 95 % CI: 0,50–0,76), тощо.

Результати аналізу безпеки у досьє представлені за даними дослідження DAPA-CKD та були відібрані побічні реакції та серйозні побічні реакції, які виникали з частотою >1%. Профіль безпеки дапагліфлосину порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів з ХХН та рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, у досьє представлений коректно. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями у дослідженні DAPA-CKD були пневмонія (2,0% порівняно з 3,3%); ішемічний інсульт (1,0% порівняно з 1,3%); СН (1,8% порівняно з 2,7%); гострий інфаркт міокарда (1,5 % порівняно з 2,1%); гостре порушення функції нирок (1,8 % порівняно з 2,4%); термінальна стадія ниркової недостатності (1,2 % порівняно з 1,7%). Показники RR розраховані заявником коректно. За результатами порівняльної оцінки профілю безпеки дапагліфлосину порівняно з плацебо у пацієнтів з ХХН, проведеної заявником, було встановлено що при застосуванні дапагліфлосину спостерігається нижчий ризик виникнення серйозних побічних реакцій, вірогідно пов'язаних із застосуванням лікарського засобу (RR 0,868; 95% 0,795-0,948) та менша кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями (RR 0,692; 95% 0,541-0,885).

За даними періодичного оновлюваного звіту з оцінки користі-ризиків (PBRER) за період 05.10.2021 року по 04.10.2022 року підтверджено відомий профіль користі та ризику дапагліфлосину.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що додавання дапагліфлосину до стандартної терапії має додану користь проте є більш витратним порівняно із застосуванням виключно стандартної терапії для лікування пацієнтів із ХХН3-4. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER не перевищує 1 ВВП на душу населення, тому витрати на додавання дапагліфлосину до стандартної терапії є дуже ефективними порівняно з стандартною терапією що є коректним.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що додавання дапагліфлосину до стандартної терапії є більш витратним ніж застосування виключно стандартної терапії для лікування пацієнтів із ХХН3-4, що є коректним. Відповідно до сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів із ХХН3-4 протягом 5 років з використання виключно стандартної терапії на додавання дапагліфлосину до стандартної терапії додатковий вплив на бюджет дапагліфлосину може коливатись від ██████ грн до ██████ грн. Проте, забезпечення дапагліфлосинем лише 20% наявних пацієнтів та поступовий перехід нововиявлених пацієнтів на додавання заявленого лікарського засобу дапагліфлосин до стандартної терапії створює нерівний доступ до лікування та знижує додатковий вплив на бюджет дапагліфлосину. Також, варто зазначити, що заявником не було враховано пацієнтів, що мають ХХН2, тому кількість пацієнтів, які потенційно потребуватимуть застосування

дапагліфлозину, може бути більшою, що призведе до збільшення додаткового впливу на бюджет дапагліфлозину.

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

Відповідно до пп.1 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу дапагліфлозин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, щодо можливості включення до Національного переліку основних лікарських засобів за показанням лікування дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

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

Результати порівняльної клінічної ефективності у досьє представлені за даними дослідження DAPA-CKD, описаного у публікації *Heerspink H.J.L. et al., 2020*. Дапагліфлозин порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів з ХХН та рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, мав клінічну перевагу щодо досягнення первинної композитної кінцевої точки: стійке зниження на $\geq 50\%$ рШКФ, початок термінальної стадії захворювання нирок, трансплантація нирки, смерть від ниркових причин або смерть від серцево-судинних причин (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,72, $p < 0,001$) та вторинних кінцевих точок, а саме: стійке зниження рШКФ на $\geq 50\%$, термінальна стадія ниркової недостатності або смерть від ниркових причин (HR 0,56; 95% CI 0,45–0,68, $p < 0,001$); смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація через серцеву недостатність (HR 0,71; 95% CI 0,55–0,92, $p = 0,009$); смерть від будь-якої причини (HR 0,69; 95% CI 0,53–0,88, $p = 0,004$). Клінічна перевага дапагліфлозину порівняно з плацебо за первинною композитною точкою була статистично значущою та послідовною у підгрупах пацієнтів: з ЦД 2 типу (HR 0,64; 95% CI: 0,52–0,79); без ЦД 2 типу (HR 0,50; 95% CI: 0,35–0,72); з рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² (HR 0,63; 95% CI: 0,51–0,78); з рШКФ ≥ 45 мл/хв/1,73 м² (HR 0,49; 95% CI: 0,34–0,69); з $uACR \leq 1000$ (HR 0,54; 95% CI: 0,37–0,77); з $uACR > 1000$ (HR 0,62; 95% CI: 0,50–0,76).

За результатами дослідження DAPA-СКД у пацієнтів з ХХН та рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, при застосуванні дапагліфлозину порівняно з плацебо спостерігається нижчий ризик виникнення серйозних побічних реакцій, вірогідно пов'язаних із застосуванням лікарського засобу (RR 0,868; 95% 0,795-0,948) та менша кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями (RR 0,692; 95% 0,541-0,885).

За розрахунками заявника додавання дапагліфлозину до стандартної терапії для лікування дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3-4 стадії забезпечує додаткові 0,96 LYG та 0,75 QALY, порівняно із застосуванням стандартної терапії, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (██████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн) на ██████ грн. Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії для лікування дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок, порівняно із застосуванням стандартної терапії становить ██████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування дапагліфлозину є дуже ефективними для пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3-4 стадії порівняно із стандартною терапією, оскільки показник ICER/QALY не перевищує 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн).

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії для лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3-4 стадії, що коливається від ██████ грн до ██████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на додавання дапагліфлозину до стандартної терапії ("новий сценарій"). Проте, забезпечення дапагліфлозином лише 20% наявних пацієнтів та поступовий перехід нововиявлених пацієнтів на додавання заявленого лікарського засобу дапагліфлозин до стандартної терапії створює нерівний доступ до лікування та знижує додатковий вплив на бюджет дапагліфлозину. 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 2021 році, показано, що при повному переході всіх пацієнтів на дапагліфлозин вплив є великим (понад 100 млн грн). Також, варто зазначити, що заявником не було враховано пацієнтів, що мають ХХН2, тому кількість пацієнтів, які потенційно потребуватимуть застосування дапагліфлозину, може бути більшою, що призведе до збільшення додаткового впливу на бюджет дапагліфлозину.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення лікарського засобу дапагліфлозин до Національного переліку основних

лікарських засобів за показанням лікування дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування інгібіторів НЗКТГ-2 (включаючи дапагліфлозин) для лікування ХХН (2012-2022 роки);

- у пацієнтів з ХХН та рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, дапагліфлозин порівняно з плацебо мав клінічну перевагу щодо досягнення первинної композитної кінцевої точки: стійкого зниження на $\geq 50\%$ ШКФ, початок термінальної стадії ниркової недостатності, трансплантація нирки, смерть від ниркових причин або смерть від серцево-судинних причин (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,72, $p < 0,001$) та вторинних кінцевих точок: стійкого зниження рШКФ на $\geq 50\%$, термінальна стадія ниркової недостатності або смерть від ниркових причин (HR 0,56 95% CI 0,45–0,68, $p < 0,001$); смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація через серцеву недостатність (HR 0,71; 95% CI 0,55–0,92, $p = 0,009$); смерть від будь-якої причини (HR 0,69; 95% CI 0,53–0,88, $p = 0,004$); вплив дапагліфлозину порівняно з плацебо на первинну кінцеву точку був статистично значущим та послідовним у субгрупах пацієнтів: з ЦД 2 типу (HR 0,64; 95 % CI: 0,52–0,79); без ЦД 2 типу (HR 0,50; 95 % CI: 0,35–0,72); з рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² (HR 0,63; 95 % CI: 0,51–0,78); з рШКФ ≥ 45 мл/хв/1,73 м² (HR 0,49; 95 % CI: 0,34–0,69); з $uACR \leq 1000$ (HR 0,54; 95 % CI: 0,37–0,77); з $uACR > 1000$ (HR 0,62; 95 % CI: 0,50–0,76) (дослідження DAPA-СКД, *Heerspink H.J.L. et al., 2020*);

- у пацієнтів з ХХН та рШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, при застосуванні дапагліфлозину порівняно з плацебо спостерігається нижчий ризик виникнення серйозних побічних реакцій, вірогідно пов'язаних із застосуванням лікарського засобу (RR 0,868; 95% 0,795-0,948) та менша кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями (RR 0,692; 95% 0,541-0,885). Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями, які виникали з частотою $> 1\%$, були (дапагліфлозин vs плацебо): пневмонія (2,0% порівняно з 3,3%); ішемічний інсульт (1,0% порівняно з 1,3%); серцева недостатність (1,8% порівняно з 2,7%); гострий інфаркт міокарда (1,5 % порівняно з 2,1%); гостре порушення функції нирок (1,8 % порівняно з 2,4%); термінальна стадія ниркової недостатності (1,2 % порівняно з 1,7%) (дослідження DAPA-СКД, *Heerspink H.J.L. et al., 2020*);

- якість доказових даних (прийнятна);

- результати аналізу ефективності витрат при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії порівняно із застосуванням виключно стандартної терапії свідчать, що витрати на дапагліфлозин є дуже ефективними для пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3-4 стадії відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показника ефективності витрат ICER/QALY, що становить ██████████ грн є нижчим показник 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн);

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при додаванні дапагліфлозину до стандартної терапії, що коливається від [] грн до [] грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3-4 стадії протягом 5 років на додавання дапагліфлозину до стандартної терапії. Проте, забезпечення дапагліфлозином лише 20% наявних пацієнтів та поступовий перехід нововиявлених пацієнтів на додавання заявленого лікарського засобу дапагліфлозин до стандартної терапії створює нерівний доступ до лікування та знижує додатковий вплив на бюджет дапагліфлозину. Також, варто зазначити, що заявником не було враховано пацієнтів, що мають хронічною хворобою нирок 2 стадії, тому кількість пацієнтів, які потенційно потребуватимуть застосування дапагліфлозину, може бути більшою, що призведе до збільшення додаткового впливу на бюджет дапагліфлозину. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні при повному переході на додавання дапагліфлозину до стандартної терапії є великим;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказ МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки», хронічна хвороба нирок відсутня серед пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я);

- у зв'язку з відсутністю актуальних релевантних статистичних даних щодо захворюваності та поширеності хронічної хвороби нирок усіх стадій необхідно врахувати невизначеність щодо розрахованої заявником потреби;

- у Державному реєстрі лікарських засобів наявний генеричний лікарський засіб для лікарського засобу дапагліфлозин за заявленим показанням, проте інформація щодо ціни та обсягу продажів на ринку України у вільному доступі відсутня.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу дапагліфлозин, таблетки по 10 мг, до Національного переліку за показанням: лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок ШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу на додаток до стандартної терапії таких пацієнтів. Проте, зважаючи на додаткові витрати на заявлений лікарський засіб дапагліфлозин, невизначеність у кількості пацієнтів та потенційний великий вплив на бюджет рекомендовано визначення кількості пацієнтів, що потенційно потребуватимуть застосування дапагліфлозину на додаток до стандартної терапії хронічної хвороби нирок з урахуванням локальних епідеміологічних показників та за умови наявності відповідних бюджетних асигнувань.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Даплагліфлозин для лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок та ШКФ від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу на додаток до стандартної терапії таких пацієнтів, 12.02.2024

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