



**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](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**інклісіран**

*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 аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.*

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 26.12.2025**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

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

Станом на 26.12.2025 р. в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

СІБРАВА - розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці в картонній коробці;

Заявник: Новартіс Фарма Сервісез АГ.

Виробник: Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія; Корден Фарма С.п.А., Італія; Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія;

<sup>1</sup> <http://www.drlz.com.ua>

Новартіс Фарма Штейн АГ/Челаб С.р.л./Лек Фармасьютікалс д.д., Швейцарія/Італія/Словенія; Фармлог Фарма Лоджистік ГмбХ/Юпс Хелскер Італія С.р.л., Німеччина/Італія.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

Сібрава/SYBRAVA

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

інклісіран/inclisiran

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

*діюча речовина:* інклісіран натрію; 1 попередньо наповнений шприц містить 1,5 мл розчину, що містить інклісірану натрію еквівалентно 284 мг інклісірану;

1 мл містить інклісірану натрію, що еквівалентно 189 мг інклісірану;

*допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій, натрію гідроксид, кислота фосфорна концентрована.

**5) форма випуску:**

розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці в картонній коробці.

**б) спосіб застосування лікарського засобу:**

рекомендована доза становить 284 мг інклісірану, що вводиться у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції на початку лікування, потім через 3 місяці, після чого кожні 6 місяців. Лікарський засіб призначений для підшкірного застосування. Інклісіран призначений для підшкірного введення в зону живота; альтернативними місцями ін'єкцій є плече або стегно. Не слід робити ін'єкції в ділянки шкірних захворювань або травм, таких як сонячні опіки, висипання, запалення або шкірні інфекції.

Кожну дозу 284 мг вводять за допомогою одного попередньо наповненого шприца. Кожен попередньо заповнений шприц призначений лише для одноразового використання. Інклісіран повинен вводиться медичним працівником.

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

Сібрава, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці в картонній коробці; UA/20570/01/01, термін дії з 21.08.2024 по 21.08.2029.

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

Інклісіран – це дволанцюгова мала інтерферуюча рибонуклеїнова кислота, що знижує рівень холестерину, кон'югована на кодууючому ланцюзі з триантенним N-ацетилгалактозаміном для полегшення поглинання гепатоцитами. У гепатоцитах інклісіран використовує механізм РНК-інтерференції та направляє каталітичний розпад мРНК на пропротеїнову конвертазу субтилізин-кексину типу 9. Це збільшує рециркуляцію та експресію рецепторів ХС-ЛПНЩ (холестерин ліпопротеїди

низької щільності, далі – ХС-ЛПНЩ) на поверхні клітин гепатоцитів, що збільшує поглинання ХС-ЛПНЩ та знижує його рівень в кровообігу.

Фармакотерапевтична група: Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Гіполіпідемічні засоби. Гіполіпідемічні препарати, монокомпонентні. Інші гіполіпідемічні препарати. Код АТХ С10А Х16.

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

У поєднанні зі статином для лікування дорослих пацієнтів (старше 18 років, чоловіки та жінки) із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (далі – ССЗ) та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування максимально переносимої дози статину (далі – МПД).

Заявником зазначено, що в рамках даного показання для забезпечення протягом найближчих 5 років розглядається популяція пацієнтів з інфарктом міокарда (далі – ІМ).

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

Для лікування дорослих пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) або змішаною дисліпідемією як доповнення до дієти у поєднанні зі статином або статином та іншими гіполіпідемічними засобами у пацієнтів, в яких цільовий рівень ХС-ЛПНЩ не може бути досягнутий за допомогою максимально переносимої дози статину; або окремо чи в поєднанні з іншими гіполіпідемічними засобами лікування у пацієнтів з непереносимістю або протипоказаннями до статину.

**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 згідно з пунктом 8.1 наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» (далі - Наказ МОЗ України від 07.10.2022 № 1832)<sup>2</sup>, забезпечення профілактики, ранньої діагностики та лікування неінфекційних захворювань, до яких належать серцево-судинні захворювання, є одним з пріоритетних напрямів на 2023 - 2025 роки.

Пріоритетність лікування стану, що вивчається, також підтверджується:

1) постановою КМУ від 22.12.2023 № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році» (далі –

<sup>2</sup> Наказ МОЗ України 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки», <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

Постанова КМУ від 22.12.2023 № 1394)<sup>3</sup>, згідно з якою здійснюється реімбурсація лікарських засобів для лікування в амбулаторних умовах ССЗ та цереброваскулярних захворювань, у тому числі з первинною та вторинною профілактикою інфарктів та інсультів;

2) Національним переліком основних лікарських засобів, затвердженим Постановою КМУ від 25.03.2009 № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення» (далі – Національний перелік)<sup>4</sup>, у якому наявний розділ «Лікарські засоби для лікування серцево-судинної системи»;

3) постановою КМУ від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них» зі змінами та доповненнями (далі – Постанова КМУ від 07.03.2022 №216)<sup>5</sup>, визначено напрям закупівель «Лікарські засоби та медичні вироби для закладів охорони здоров'я для забезпечення лікування хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями»;

4) наказом МОЗ України від 19.03.2018 № 504 "Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги"<sup>6</sup>.

### **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)**

Профілактика ССЗ – це скоординовані дії, спрямовані на усунення або зменшення поширеності серцево-судинних ускладнень і пов'язаної з ними інвалідизації та передчасної смертності. Загальновизнаними чинниками ризику розвитку ССЗ є артеріальна гіпертензія, порушення обміну ліпідів та глюкози, чинники, які визначаються способом життя, зокрема, тютюнопаління, нездорове харчування, недостатня фізична активність, соціальні чинники, психологічні риси особистості<sup>7</sup>. Україна відноситься до країн з дуже високим серцево-судинним ризиком за шкалою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)<sup>7,8</sup>. І це узгоджується з останніми повідомленнями Національної служби здоров'я України

<sup>3</sup> Постанова КМУ від 22.12.2023 № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1394-2023-%D0%BF#Text>

<sup>4</sup> Національний перелік основних лікарських засобів, затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text>

<sup>5</sup> Постанова Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 №216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

<sup>6</sup> Наказ МОЗ України від 19.03.2018 № 504 "Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги", <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-19032018--504-pro-zatverdzhennja-porjadku-nadannja-pervinnoi-medichnoi-dopomogi>

<sup>7</sup> «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги профілактика серцево-судинних захворювань», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України 13.06.2016 № 564, [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_564\\_ukpmd\\_pssz.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ukpmd_pssz.pdf)

<sup>8</sup> 2021 ESC Guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>

за даними електронної системи охорони здоров'я, що станом на сьогодні спостерігається зростання кількості пацієнтів із ішемічною хворобою серця (далі – ІХС) (на +31%), ІХС без стенокардії (на +28,8%), з інсультами (на +11,6 %) та інфарктами (на +17,2 %)⁹, більше того, ризик зростає, якщо ССЗ вже було у анамнезі пацієнта.

Атеросклеротичне серцево-судинне ускладнення – це хронічне запальне захворювання, що вражає кровоносні судини та є основною причиною серцево-судинної смертності у багатьох країнах світу<sup>10</sup>. Розвиток і прогресування атеросклеротичного ССЗ включає багато детермінант, причому гіперхолестеринемія відіграє центральну роль. Зокрема, підвищений ХС-ЛПНЩ історично вважався основною мішенню, який пов'язаний з його ступенем і тривалістю впливу на ризик атеросклеротичних ускладнень при ССЗ<sup>11,12</sup>. Європейське кардіологічне товариство (2021)<sup>8</sup> та Американська кардіологічна асоціація<sup>13</sup> пацієнтів із встановленим ССЗ відносить до групи «дуже високого серцево-судинного ризику». Європейське кардіологічне товариство під встановленим серцево-судинним ускладненням має на увазі: задокументоване атеросклеротичне ССЗ клінічно або за візуалізацією. Задокументована клінічна картина атеросклеротичного ССЗ включає попередній гострий ІМ, гострий коронарний синдром (далі – ГКС), коронарну реваскуляризацію та інші процедури артеріальної реваскуляризації, інсульт та транзиторну ішемічну атаку (далі – ТІА, аневризму аорти та периферичне артеріальне захворювання (далі – ПАЗ).

За даними дослідження «Глобальний тягар серцево-судинних захворювань і факторів ризику, 1990-2019 рр.: оновлення з дослідження «GBD 2019», опублікованому у журналі Американського коледжу кардіології, у 2020 році, ССЗ, головним чином ІХС та інсульт, є основною причиною глобальної смертності та основним фактором інвалідності<sup>14</sup>. Тягар ССЗ продовжує зростати протягом десятиліть майже в усіх країнах за межами країн з високим рівнем доходу і тривожно те, що стандартизований за віком показник ССЗ почав зростати в деяких регіонах, де раніше він знижувався в країнах з високим рівнем доходу. Випадки ССЗ майже подвоїлися з 271 мільйона у 1990 році до 523 млн у 2019 році. Кількість смертей від ССЗ постійно зростала з 12,1 млн у 1990 році, досягнувши 18,6 млн у 2019 році. Дослідники (Gregory A. Roth et al., 2020<sup>11</sup>), дійшли висновку, що серед усіх факторів ризику високий рівень ХС-ЛПНЩ залишається основною загрозою

<sup>9</sup> Ростуть гіпертензії, інфаркти та інсульти: НСЗУ показала тренди в хворобах українців, [https://lb.ua/health/2024/04/08/606720\\_rostut\\_gipertenzii\\_infarkti.html](https://lb.ua/health/2024/04/08/606720_rostut_gipertenzii_infarkti.html)

<sup>10</sup> Agnello F., Capodanno D. Anti-inflammatory strategies for atherosclerotic artery disease. *Expert Opin. Drug Saf.* 2022;21:661–672. doi: 10.1080/14740338.2022.2036717, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094611/>

<sup>11</sup> Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/>

<sup>12</sup> Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L., Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012;307:2499–2506, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797450/>

<sup>13</sup> AHA/ACC/multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines 2018, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423391/>

<sup>14</sup> Journal of the American College of Cardiology, <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.11.010>

для громадського здоров'я, а загальний тягар, виміряний у роках життя, скоригованих на непрацездатність (DALY), роках життя, прожитих з інвалідністю (YLD), та роках втраченого життя через передчасну смерть (YLL), зростає в усьому світі.

За даними дослідження «Глобальний тягар серцево-судинних захворювань і факторів ризику, 1990-2019 рр.», загальна кількість DALY через високий рівень ХС-ЛПНЩ, неухильно зростає з 1990 року, досягнувши 98,6 млн DALY та 4,40 млн смертей у 2019 році. За той самий період показники YLD та YLL зросли до 5,71 млн та 92,9 млн відповідно, що свідчить про стале зростання глобального тягара пов'язаного з високим рівнем ХС-ЛПНЩ.

Стандартизовані за віком показники DALY через високий рівень ХС-ЛПНЩ були найвищими у Східній Європі, Північній Африці та на Близькому Сході, Океанії та Центральній Азії. На думку заявника, в Україні керівні принципи щодо підходів лікування підвищеного рівню ХС-ЛПНЩ суттєво відрізняються від міжнародних рекомендацій, зокрема підходи до оцінки ризику розвитку ССЗ у контексті застосування статинів не використовуються. Як аргумент, заявник посилається на положення щодо лікування підвищеного рівню ХС-ЛПНЩ, представлені в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги профілактика серцево-судинних захворювань», затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я України 13.06.2016 № 564 (далі – Уніфікований клінічний протокол) та зазначає, що тактика лікування підвищеного рівня ХС-ЛПНЩ з метою профілактики ССЗ завершується на етапі застосування статинів.

*Враховуючи позицію заявника, щодо підходів лікування підвищеного рівня ХС-ЛПНЩ, уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) було проведено опитування серед профільних клінічних фахівців з метою оцінки практичного підходу до ведення дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину. За результатами опитування встановлено, що, окрім положень Уніфікованого клінічного протоколу, у повсякденній клінічній практиці фахівці широко керуються актуальними міжнародними протоколами та клінічними рекомендаціями, зокрема настановами Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS). Таким чином, в клінічній практиці в Україні профільні фахівці використовують сучасні підходи до лікування, при цьому чинний уніфікований клінічний протокол не охоплює всі етапи сучасних алгоритмів лікування.*

Визначеною **цільовою популяцією** згідно досьє є дорослі пацієнти (старше 18 років) із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на

застосування МПД статину. Заявник зазначає, що для забезпечення протягом найближчих 5 років розглядається популяція пацієнтів з ІМ.

Заявник у досє зазначає, що формується численна популяція пацієнтів із високою потребою в лікуванні гіперхолестеринемії. Зважаючи на те, що в Україні наразі не забезпечується поетапність лікування, очевидно, що вирішення цієї проблеми лежить не лише в площині доступу до інноваційних медичних технологій, а потребує системних рішень. Зокрема оновлення галузевих стандартів, забезпечення доступу на амбулаторному рівні до всього переліку статинів, впровадження системного моніторингу та оцінки результатів лікування в рамках програм профілактики ССЗ, а також формування релевантних статистичних баз даних, що, на думку заявника, є необхідними умовами для зменшення невизначеності щодо чисельності цільової популяції. Водночас ці заходи виходять за межі впливу заявника та не можуть бути реалізовані в межах підготовки досє для ОМТ.

Тому заявником було прийнято рішення про пріоритизацію за нозологіями, які характеризуються високим ризиком повторних подій, а саме – пацієнтів з гострим ІМ.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України<sup>15</sup> за 2017 рік кількість пацієнтів із гострим та повторним ІМ становила 40 786 осіб. Додатково заявник звернувся до Національної служби здоров'я України (НСЗУ) для отримання актуальних статистичних даних щодо кількості пацієнтів із гострим ІМ.

Згідно з інформацією НСЗУ:

- станом на 31.12.2022 – 36 279 осіб;
- станом на 31.12.2023 – 40 741 особа;
- станом на 29.07.2024 – 22 517 осіб.

Однак заявник зазначає, що дані Центру медичної статистики МОЗ України будуть взяті за основу при розрахунку кількісного складу цільової популяції, оскільки цей ресурс, на думку заявника, забезпечує більш повне та достовірне відображення ситуації.

Окрім даних Центру медичної статистики щодо кількості пацієнтів з гострим та повторним ІМ за 2017 рік (40 786 осіб), для розрахунку потреби в лікарському засобі інклісіран заявником також були використані міжнародні епідеміологічні дані:

- поширеність гіперхолестеринемії (рівень ХС-ЛПНЩ  $\geq 70$  мг/дл) у пацієнтів із гострим ІМ, що становить 91,28% згідно з даними публікації *Kyung Hoon Cho et al., 2022*<sup>16</sup>;

<sup>15</sup> <http://medstat.gov.ua/ukr/main.html>

<sup>16</sup> Cho, K. H., Kim, M. C., Choo, E. H., Choi, I. J., Lee, S. N., Park, M. W., Park, C. S., Kim, H. Y., Kim, C. J., Sim, D. S., Kim, J. H., Hong, Y. J., Jeong, M. H., Chang, K., & Ahn, Y. (2022). Impact of Low Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol on Long-Term Postdischarge Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 11(17), e025958. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025958>.

● частка пацієнтів, які приймають статини та не досягають цільового рівня ХС-ЛПНЩ серед тих, хто має встановлене атеросклеротичне ССЗ, розрахована як середньозважене значення (65,7%) на основі даних публікацій *Danese MD et al., 2018<sup>17</sup>, Edith M. Heintjes et al., 2023<sup>18</sup>* та дослідження DA VINCI (публікація *Vrablik M. et al., 2021<sup>19</sup>*).

Заявник зазначає, що існують обмеження в можливостях виконати прогноз щодо кількості пацієнтів в популяції на найближчі 5 років, оскільки дані Центру медичної статистики МОЗ України закінчуються 2017 роком, а даних за останні 3 роки, якими володіє НСЗУ недостатньо, щоб зробити прогноз, якому можна довіряти.

Таким чином, в результаті розрахунку потреби заявником встановлено, що кількість пацієнтів, які потребують заявленої лікарської засіб, становить 24 441 осіб щорічно.

*Під час проведення експертизи уповноважений орган провів верифікацію даних щодо потреби у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.*

*Уповноважений орган звернувся до спеціалістів закладів охорони здоров'я з метою аналізу частки пацієнтів з гіперхолестеринемією серед пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням в Україні. За даними фахівців КНП "Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології" у 60% пацієнтів, що перенесли ІМ в 2024 році, була гіперхолестеринемія, а спеціалісти КП "Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради" зазначили, що на думку лікарів відділення ішемічної хвороби серця частка пацієнтів з гіперхолестеринемією серед пацієнтів з атеросклеротичним захворювання становить близько 80-85%, проте спеціальних статистичних досліджень не було проведено. Фахівці ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України"" зазначили, що окремих популяційних досліджень щодо розповсюдженості гіперхолестеринемії серед пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ не проводилось.*

*Оскільки уповноваженим органом не було знайдено даних щодо поширеності гіперхолестеринемії у пацієнтів із ІМ, а також щодо частки пацієнтів, які приймають статини та не досягають цільового рівня ХС-ЛПНЩ серед тих, хто має встановлене атеросклеротичне ССЗ в Україні, тому використання заявником міжнародних джерел є прийнятним.*

<sup>17</sup> Danese M. D., Sidelnikov E., Kutikova L. 2018. The prevalence, low-density lipoprotein cholesterol levels, and treatment of patients at very high risk of cardiovascular events in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*, 34, 1441-1447.

<sup>18</sup> Heintjes EM. Treatment and low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia at high or very high cardiovascular risk: a population-based cross-sectional study in the Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2023 Jan;39(1):1-11. doi: 10.1080/03007995.2022.2129228. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36168818, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36168818/>

<sup>19</sup> Michal Vrablik. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Full length article Volume 334p66-75 October 2021, [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(21\)01308-3/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(21)01308-3/fulltext)

Загалом представлений заявником алгоритм розрахунку потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є коректним.

В той же час, враховуючи, що дані НСЗУ щодо кількості пацієнтів з ІМ є більш актуальними, ніж дані Центру медичної статистики МОЗ України за 2017 рік, уповноважений орган вважає доцільним представити альтернативний розрахунок потреби з використанням даних НСЗУ для порівняння з результатами, отриманими заявником. За умови розрахунку потреби з використанням середньої кількості пацієнтів за 2022-2024 роки, розрахованої на основі даних НЗСУ (39 815 осіб), або даних НСЗУ за 2023 рік (40 741 осіб) як більш повних, потенційна кількість нових пацієнтів, які щорічно потребуватимуть заявлений лікарський засіб, становитиме 23 860 осіб або 24 414 особи відповідно, що є наближеним значенням до розрахованої заявником кількості пацієнтів.

Отже, уповноважений орган погоджується із заявником щодо підходу та алгоритму розрахунку потреби, проте зазначає, що кількість пацієнтів, які потребують заявлений лікарський засіб, може відрізнитись від розрахованої заявником. Враховуючи відсутність офіційних статистичних даних в Україні щодо поширеності гіперхолестеринемії у пацієнтів із ІМ та частки пацієнтів, які приймають статини і не досягають цільового рівня ХС-ЛПНЩ серед тих, хто має встановлене атеросклеротичне ССЗ, розрахована заявником потреба в заявленому лікарському засобі є орієнтовною.

**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 (старше 18 років) із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ не дивлячись на застосування МПД статину;

**Втручання (I, intervention)** – МПД статину + додаткова нестатинова гіполіпідемічна терапія - інклісіран (у зареєстрованому в Україні дозуванні - 284 мг інклісірану, що вводиться у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції: на початку лікування, потім через 3 місяці, після чого – кожні 6 місяців)

**Компаратор (C, comparator)** – терапія у вигляді МПД статину + відсутність додаткової нестатинової гіполіпідемічної терапії (плацебо).

**Кінцеві точки (O, outcomes):**

**Первинна клінічна кінцева точка:**

комбінована точка MACE, що включає виникнення інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинну смертність, а також окремі компоненти MACE (інсульт, інфаркт міокарда, серцево-судинна смертність); загальна смертність.

Заявник зазначає, що в завершених клінічних дослідженнях інклісірану, проведених компанією, ці показники мали статус дослідницьких, під них не проводився розрахунок статистичної потужності. Заявник повідомляє, що дослідження, які оцінюють заплановану первинну точку МАСЕ та окремі її компоненти є незавершеними, орієнтовна дата завершення – 2026-2027 роки.

Окрім того, короткотривалий період досліджень не дозволяє відобразити результати дослідницьких точок без впливу спотворюючих факторів.

Враховуючи вищезазначене, достовірні метааналітичні об'єднання результатів за цими точками наразі неможливі. Тому за основну кінцеву точку заявником було обрано зміну рівня ХС-ЛПНЩ.

**Основна кінцева точка:**

- зміна рівня ХС-ЛПНЩ (у відсотках або абсолютних показниках) – валідована сурогатна кінцева точка<sup>20</sup>.

**Додаткові кінцеві точки безпеки:**

- частота побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, у тому числі випадки припинення терапії через побічні явища.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником враховані наступні критерії:

- згідно з Уніфікованим клінічним протоколом для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та високим рівнем ХС-ЛПНЩ основним методом терапії є застосування статинів. Однак у випадках, коли не вдається досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ, протокол не передбачає подальших стратегій лікування, окрім призначення МПД статину.

- згідно з Національним переліком<sup>21</sup> та Постановою КМУ від 22.12.2023 № 1394<sup>22</sup>, серед лікарських засобів, які можуть бути закуплені за державний кошт пацієнтам із гіперхолестеринемією наявний лише симвастатин;

*Уповноважений орган зазначає, що під час проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу відповідно до постанови КМУ № 1268 від 08.10.2025<sup>23</sup> було внесено зміни до Національного переліку та включено лікарський засіб аторвастатин (який може бути використаний як альтернатива симвастатину) до підрозділу “Гіполіпідемічні лікарські засоби” підрозділу 5.*

Також заявник зазначає, що обґрунтування вибору компаратора («МПД статину» без додаткової нестатинової терапії) базується на доведеній взаємозамінності статинів<sup>24</sup>. Це відповідає сучасним доказовим стандартам клінічної практики та застосовується в міжнародній медичній спільноті протягом

<sup>20</sup> <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

<sup>21</sup> Національний перелік основних лікарських засобів, затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробі медичного призначення», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text>

<sup>22</sup> Постанова КМУ від 22.12.2023 № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1394-2023-%D0%BF#Text>

<sup>23</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1268-2025-%D0%BF#n2>

<sup>24</sup> Statins (HMG-CoA Reductase Inhibitors), <https://globalrph.com/drugs/statins-hmg-coa-reductase-inhibitors/>

тривалого часу. Заявник наводить, як приклад еквівалентності статинів, класифікацію за інтенсивністю, надану у публікації Ray KK, 2020<sup>25</sup>, згідно якої:

- до високоінтенсивних статинів відносяться – аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг, симвастатин 80 мг;

- до середньоінтенсивних – аторвастатин 10-20 мг; розувастатин 5-10 мг, симвастатин 20-40 мг, правастатин 40-80 мг; ловастатин 40 мг; пітавастатин 2-4 мг; флувастатин 80 мг; флувастатин 40 мг.

- до низькоінтенсивних статинів – симвастатин 10 мг, правастатин 10-20 мг, ловастатин 20 мг, флувастатин, 20-20 мг, пітавастатин 1 мг.

Тобто як зазначає заявник, ефект отриманий від застосування аторвастатину 10-20 мг чи 40-80 мг є еквівалентним до застосування симвастатину у дозуванні 20-40 мг чи 80 мг, відповідно. Таким чином, за твердженням заявника, терапевтичний ефект лікарських засобів із групи статинів у порівнянних за інтенсивністю дозах є еквівалентним.

Заявник також зазначає, що відповідно до даних дослідження ринку SMD за 2023 рік розподіл за DDD часток статинів, що закуповувались у роздріб та за бюджетні кошти у 2023 році, наступний: 54,8% закупівель припадає на розувастатин, 23,2% – симвастатин, 21,4% – аторвастатин та 0,5% – пітавастатин.

*Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору в якості компаратора терапії у вигляді МПД статину + відсутність додаткової нестатинової гіполіпідемічної терапії відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 №1741 (далі - Настанова) та встановлено наступне.*

*Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу 2016 року<sup>10</sup>, що є актуальним галузевим стандартом у сфері охорони здоров'я України станом на 2025 рік, а також до рекомендацій міжнародних товариств (Європейського кардіологічного товариства, 2021 року<sup>26</sup>, Канадського кардіологічного товариства, 2021 року<sup>27</sup>, рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (оновлені в 2025 році)<sup>28</sup>) лікарськими засобами вибору з доведеною ефективністю у зниженні ризику розвитку ССЗ та їх ускладнень є статини. Згідно з Національним переліком<sup>29</sup> до гіполіпідемічних лікарських засобів включено симвастатин та аторвастатин (останній може використовуватись як альтернатива симвастатину). У межах програми*

<sup>25</sup> [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1912387?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1912387?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)

<sup>26</sup> Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al., ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021; 42(34):3227–3337. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

<sup>27</sup> Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Pearson G.J. et al. Canadian Journal of Cardiology. 2021; 37(8):1129-1150

<sup>28</sup> <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>

<sup>29</sup> Національний перелік основних лікарських засобів <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

реімбурсації «Доступні ліки» (станом на липень 2025 рік)<sup>30</sup> для забезпечення пацієнтів з гіперхолестеринемією пропонується лише симвастатин як представник класу гіполіпідемічних лікарських засобів – статинів.

Також уповноваженим органом були отримані відповіді фахівців ІІ закладів охорони здоров'я стосовно реальної клінічної практики щодо алгоритму ведення дорослих пацієнтів (старше 18 років) з встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину. Клінічні фахівці підтверджують, що у пацієнтів із серцево-судинним захворювання, які не досягають цільового рівня ХС-ЛПНЩ на тлі прийому МПД статину, лікування включає статин та додатковий ліпідознижуючий засіб (езетиміб, інклісіран, інгібітори PCSK9). Варто зауважити, що в регуляторних переліках відсутні додаткові ліпідознижуючі засоби. Крім того, клінічні фахівці зазначають, що в реальній клінічній практиці в Україні з групи статинів призначають наступні лікарські засоби - аторвастатин, розувастатин, симвастатин, пітувастатин, флувастатин, правастатин.

Уповноваженим органом додатково проаналізовано міжнародні рекомендації (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk<sup>31</sup>; 2018 АНА/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA, Guideline on the Management of Blood Cholesterol<sup>32</sup>), які підтверджують, що статини у порівнянні за інтенсивністю доз мають еквівалентний ліпідознижуючий ефект, тому уповноважений орган погоджується з підходом заявника щодо вибору компаратора.

Відповідно до даних маркетингового аналізу ринку, проведеного уповноваженим органом, за даними системи дослідження ринку Support in Market Development (SMD) у 2024 році найбільші обсяги закупівель статинів припадають на роздрібний сегмент, а найбільша частка закупівель як у роздрібному, так і у госпітальному сегменті припадає на розувастатин. Проте оскільки до Національного переліку та Переліку лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04.09.2024 № 1537 (програма “Доступні ліки”, що реалізується в роздрібному сегменті), включений лише симвастатин як представник класу статинів, саме симвастатин використаний як компаратор в фармакоеконічному аналізі.

Враховуючи вищезазначене, уповноваженим органом встановлено, що вибір заявником МПД статину (без додаткових ліпідознижуючих лікарських засобів) в

<sup>30</sup> Доступні ліки, [https://moz.gov.ua/storage/uploads/13fdbcb1b-0764-4a50-80a3-5c992df56c03/Dostupni\\_liky\\_17.09.25.pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/13fdbcb1b-0764-4a50-80a3-5c992df56c03/Dostupni_liky_17.09.25.pdf)

<sup>31</sup> <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

<sup>32</sup> <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2018.11.003>

якості компаратора для заявленої цільової популяції, а саме дорослих пацієнтів (старше 18 років) із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину, є коректним з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

### **Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє**

Для проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування інклісірану для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією та підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину, заявником було здійснено пошук рандомізованих контрольованих досліджень та систематичних оглядів з метааналізом у базах даних PubMed та Cochrane Library.

За результатом пошуку заявником було виявлено два РКД (ORION-10 та ORION-11), представлені у одній публікації *Ray KK et al., 2020*<sup>33</sup>, які відповідали визначеному PICO. Оскільки результати даних досліджень у зазначеній публікації не об'єднано, заявник також розглянув існуючі метааналізи за досліджуваною популяцією, серед них, власний метааналіз *Burnett H. et al., 2022*<sup>34</sup>, що об'єднує результати ORION-10 та ORION-11, та заснований на первинних даних, якими володіє Компанія, тому розглядався заявником із існуючими рандомізованими клінічними дослідженнями, як основний.

Додатково заявником представлено результати за даними метаналізів *Imran T.F. et al., 2023*<sup>35</sup>, *Wang X. et al., 2022*<sup>36</sup>, *Talasz A.H. et al., 2021*<sup>37</sup> у якості інформації до відома.

У публікації *Ray K.K. et al., 2020* представлені результати досліджень ORION-10 та ORION-11, що є рандомізованими, подвійно засліпленими та

плацебо-контрольованими дослідженнями III фази. Дослідження ORION-10 і ORION-11 мали на меті оцінити ефективність, безпеку та профіль безпеки інклісірану на фоні прийому статинів протягом 18 місяців у пацієнтів із високим ризиком ССЗ, у яких рівень ХС-ЛПНЩ залишався підвищеним, незважаючи на терапію статинами у максимально переносимих дозах, із застосуванням або без застосування додаткових ліпідознижуючих засобів.

Критерії включення в дослідження ORION-10 та ORION-11 були ідентичними, за винятком того, що у дослідженні ORION-11 додатково залучали пацієнтів без встановленого атеросклеротичного ССЗ, але з еквівалентним рівнем серцево-судинного ризику, для яких встановлювали вищі порогові значення ХС-ЛПНЩ. До досліджень включали чоловіків і жінок віком  $\geq 18$  років із наявністю в анамнезі

<sup>33</sup> [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1912387?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1912387?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)

<sup>34</sup> <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2022.2049164>

<sup>35</sup> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295359>

<sup>36</sup> <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01542-4>

<sup>37</sup> <https://doi.org/10.1002/phar.2635>

ССЗ. У дослідженні ORION-11 також брали участь пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, сімейною гіперхолестеринемією або з 10-річним ризиком серцево-судинної події  $\geq 20\%$  за Фремінгемською шкалою чи еквівалентним показником ризику.

До встановленого атеросклеротичного ССЗ відносили ішемічну хворобу серця (перенесений інфаркт міокарда, попередня коронарна ревазуляризація або ангіографічно чи за даними КТ підтверджений коронарний атеросклероз зі стенозом понад 70% принаймні однієї великої епікардіальної артерії), цереброваскулярне захворювання (перенесений ішемічний інсульт, підтверджений КТ або МРТ, стеноз сонної артерії понад 70% або наявність в анамнезі черезшкірної чи хірургічної ревазуляризації сонної артерії), а також захворювання периферичних артерій (гомілково-плечовий індекс  $\leq 0,85$ , черезшкірна або хірургічна ревазуляризація клубової, стегнової чи підколінної артерії в анамнезі або нетравматична ампутація нижньої кінцівки, пов'язана з патологією периферичних артерій).

Критерії відбору за рівнем ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ були однаковими в обох дослідженнях – рівень  $\geq 1,8$  ммоль/л ( $\geq 70$  мг/дл). У дослідженні ORION-11 пацієнти з еквівалентом серцево-судинного ризику повинні були мали рівень ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,6$  ммоль/л ( $\geq 100$  мг/дл) під час скринінгу. Додатковими критеріями були рівень тригліцеридів натще  $< 4,52$  ммоль/л ( $< 400$  мг/дл), розрахункова швидкість клубочкової фільтрації  $> 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та стабільна терапія статинами у максимально переносимих дозах.

У разі непереносимості статинів пацієнти повинні мати задокументовані докази непереносимості всіх доз принаймні двох різних лікарських засобів. Учасники, які отримували гіполіпідемічну терапію (наприклад, статин та/або езетиміб), повинні були приймати стабільну дозу протягом  $\geq 30$  днів до скринінгу без запланованої заміни ліків або зміни дози під час участі в дослідженні.

Дослідження ORION-10 включало 1561 пацієнта зі встановленим атеросклеротичним ССЗ і рівнем ХС ЛПНЩ  $> 70$  мг/дл. Дослідження проводили у США. ORION-11 включав 1617 пацієнтів з Європи (в тому числі України) та Південної Африки з атеросклеротичним ССЗ або його еквівалентом (ЦД 2 типу, сімейна гіперхолестеринемія або 10-річний ризик серцево-судинної події  $\geq 20\%$ ). Пацієнти в обох дослідженнях були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання інклісірану 284 мг або плацебо, які вводили підшкірно у 1-й та 90-й день, а потім кожні 6 місяців до 540-го дня. Рандомізацію проводили з урахуванням того, чи приймали пацієнти статини на момент включення в дослідження. Рандомізацію було стратифіковано в залежності від застосування статинів на момент включення пацієнтів в обох дослідженнях та від країни у дослідженні ORION-11.

В ІТТ-популяції дослідження ORION-10 було 781 пацієнт в групі інклісірану+МПД статину і 780 в групі плацебо+МПД статину, а в дослідженні

ORION-11 – 810 та 807 пацієнтів відповідно. Більшість рандомізованих пацієнтів завершили дослідження (90,6% та 95,2% відповідно).

Заявник зазначає, що МПД визначалася як максимальна доза статину, яку пацієнт міг регулярно приймати без виникнення неприйнятних побічних ефектів. У дослідженні ORION-10 майже всі пацієнти отримували МПД статину (n = 1393, 89,2%), серед них 1062 (68%) – високоінтенсивний статин; додатково 154 пацієнти (9,9%) приймали езетиміб. У дослідженні ORION-11 аналогічно майже всі пацієнти приймали МПД статину (n = 1532, 94,7%), з яких 1271 (78,6%) високоінтенсивний статин, 114 (7,1%) пацієнтів додатково приймали ліпідознижуючий засіб – езетиміб. Частка пацієнтів, які отримували езетиміб, була невелика і рівномірно розподілена між групами порівняння, тому, як зазначає заявник, не впливала на оцінку ефективності. Також у дослідженні ORION-11 незначна кількість пацієнтів мали еквівалент ризику ССЗ: 12,1% у групі інклісірану+МПД статину та 13% у групі плацебо+МПД статину, що на думку заявника не могло суттєво вплинути на ефективність інклісірану у цільовій популяції.

Кінцеві точки ефективності у дослідженнях ORION-10 та ORION-11 були однаковими. Первинною кінцевою точкою визначали відсоткову зміну рівня ХС-ЛПНЩ від початкового рівня до 510-го дня та скориговану за часом відсоткову зміну рівня ХС-ЛПНЩ від 90-го до 540-го дня (середня відсоткова зміна за цей період). Основні вторинні кінцеві точки включали абсолютну зміну ХС-ЛПНЩ до 510-го дня, абсолютну зміну з поправкою на час у період від 90-го до 540-го дня та відсоткову зміну рівня пропротеїнової конвертази субтилізіну/кексину типу 9 (PCSK9), загального холестерину, аполіпопротеїну В та ХС-ЛПВЩ.

Результати досліджень ORION-10 та ORION-11 щодо зміни рівня ХС-ЛПНЩ під впливом терапії інклісіраном+МПД статину порівняно з плацебо+МПД статину наведено нижче в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати зміни рівня ХС-ЛПНЩ у дослідженнях ORION-10 та ORION-11

| <b>Показник</b>                       | <b>ORION-10</b>   | <b>ORION-11</b>   |
|---------------------------------------|---|---|
| Тривалість спостереження              | 18 місяців  | 18 місяців  |
| Відсоткова зміна ХС-ЛПНЩ (510-й день) | Інклісіран: -51,3%<br>Плацебо: +1,0%<br>Різниця: -52,3% (95% СІ, -55,7 до -48,8; p<0,001) | Інклісіран: -45,8%<br>Плацебо: +4,0%<br>Різниця: -49,9% (95% СІ, -53,1 до -46,6; p<0,001)                             |
| Абсолютна зміна ХС-ЛПНЩ (510-й день)  | Інклісіран: -56,2 мг/дл (-1,45 ммоль/л)<br>Плацебо: -2,1 мг/дл (-0,05 ммоль/л)            | Інклісіран: -50,9 мг/дл (-1,32 ммоль/л)<br>Плацебо: +1,0 мг/дл (0,03 ммоль/л)<br>Різниця: -51,9 мг/дл (-1,34 ммоль/л) |

|   |   |  |
|---|---|--|
| день)   | Різниця: -54,1 мг/дл (-1,40 ммоль/л)<br>(95% CI, -57,4 до -50,9; p<0,001)   | (95% CI, -55,0 до -48,7; p<0,001)  |
| Скоригована за часом абсолютна зміна (90-540 дні) | Інклісіран: -53,7 мг/дл (-1,39 ммоль/л)<br>Плацебо: -0,4 мг/дл (-0,01 ммоль/л)<br>Різниця: -53,3 мг/дл (-1,38 ммоль/л)<br>(95% CI, -55,8 до -50,8; p<0,001) | Інклісіран: -48,6 мг/дл (-1,26 ммоль/л)<br>Плацебо: +0,3 мг/дл (0,01 ммоль/л)<br>Різниця: -48,9 мг/дл (-1,26 ммоль/л)<br>(95% CI, -51,4 до -46,5; p<0,001) |

Інклісіран також знижував рівні PCSK9:

- ORION-10: -69,8% у групі інклісірану+МПД статину та +13,5% у групі плацебо+МПД статину, що становило міжгрупову різницю -83,3% (95% CI, -89,3 до -77,3; P <0,001);

- ORION-11: -63,6% та +15,6% відповідно, що становило міжгрупову різницю -79,3% (95% CI, -82,0 до -76,6; p<0,001).

Зниження рівня загального холестерину та аполіпопротеїну В було також більшим в групі інклісірану (p<0,001 для всіх порівнянь).

Заявником були надані результати підгрупового аналізу, виконаного в межах досліджень ORION-10 та ORION-11.

У дослідженні ORION-10 в підгрупі пацієнтів, які отримували статини у високоінтенсивних дозах плацебо-скоригована відсоткова зміна рівня ХС-ЛПНЩ від вихідного рівня до 510-го дня була становила -58,2% (95% CI, від -62,1 до -54,2), у підгрупі пацієнтів, які отримували статини не в інтенсивних дозах, зміна становила -54,8% (95% CI, від -62,0 до -47,6). Ці результати підтверджують ефективність інклісірану+МПД статину у зниженні рівня ХС-ЛПНЩ порівняно з плацебо+МПД статину незалежно від інтенсивності статинотерапії. Цей ефект є сталим та узгоджується з результатами, отриманими в ІТТ-популяції.

У підгруповому аналізі ORION-11 плацебо-скоригована відсоткова зміна рівня ХС-ЛПНЩ від вихідного рівня до 510-го дня у підгрупі пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ становила -53,3% (95% CI, від -56,6 до -50,1), у підгрупі пацієнтів з еквівалентом ризику атеросклеротичного ССЗ -47,2% (95% CI, від -56,1 до -38,1). Отримані результати свідчать про ефективність інклісірану у зниженні рівня ХС-ЛПНЩ незалежно від наявності встановленого атеросклеротичного ССЗ; ефект є стабільним і зіставним із результатами в ІТТ-популяції. У підгрупі пацієнтів, які отримували високоінтенсивні дози статинів, відсоткова середня різниця становила -53,4% (95% CI, від -56,6 до -50,2), а у пацієнтів, які приймали статини не в інтенсивних дозах -45,4% (95% CI, від -55,0 до -35,8). Підгруповий аналіз показав ефективність інклісірану незалежно від дози статинів та наявності або відсутності встановленого атеросклеротичного ССЗ.

Частота серцево-судинних подій, які розглядалися як дослідницька кінцева точка, була нижчою у групі інклісірану+МПД статину: ORION-10 – 7,4% і 10,2%

у плацебо+МПД статину (RR 0,7 95% CI 0,5-1,0), ORION-11 – 7,8% і 10,3% (RR 0,8 (95% CI 0,6-1,0)). Результати дослідницької комбінованої кінцевої точки MACE свідчать про певну тенденцію на користь інклісірану в поєднанні з високими дозами статинів у зниженні серцево-судинних ускладнень. Однак окремо за частотою серцево-судинних смерті, фатального або нефатального ІМ та інсульту, клінічних переваг і статистичної значущості не виявлено. Враховуючи, що ці показники не були первинними кінцевими точками та могли залежати від тривалості дослідження, заявник зазначає, що остаточні висновки з точки зору статистичної значущості зробити неможливо.

Згідно з висновками заявника, за результатами досліджень ORION-10 та ORION-11 інклісіран у комбінації з МПД статинів знижував рівень ХС-ЛПНЩ приблизно на 50% від вихідного рівня порівняно з плацебо у комбінації з МПД статинів.

Метою метааналізу Компанії (*Burnett H., et al., 2022*), що був визначений заявником як основний, була оцінка відносної ефективності інклісірану (284 мг у 1-й, 90-й, 270-й та 450-й день), еволокумабу, алірокумабу, бемпедової кислоти та езетимібу у пацієнтів із гіперхолестеринемією, включно з особами із встановленим атеросклеротичним ССЗ, сімейною гетерозиготною гіперхолестеринемією та/або високим чи дуже високим серцево-судинним ризиком, у яких рівень ХС-ЛПНЩ залишався неконтрольованим, незважаючи на прийом МПД статинів. Порівняння проводили з плацебо або ліпідознижуючими засобами на фоні терапії статинами.

Даний непрямий метааналіз містить інформацію про різні підгрупи пацієнтів, включно і для цільової популяції пацієнтів. Базовий сценарій даного метааналізу включав популяцію з атеросклеротичним ССЗ та/або високим ризиком ССЗ, які приймають статини у МПД. До базового сценарію було включено 2 дослідження, де вивчалась ефективність та безпека інклісірану (ORION-10, ORION-11), тому саме популяція базового сценарію відповідає цільовій популяції та його результати були представлені заявником у досьє. Метааналіз було профінансовано Novartis Pharma AG, тому для отримання результатів на основі методів MMRM (mixed-effects model repeated measures) були використані дані на рівні пацієнта (PLD) з досліджень ORION, щоб забезпечити більш порівнянну інформацію для аналізу базового сценарію.

Ризик систематичної помилки у дослідженнях ORION-10 та ORION-11 оцінено за інструментом RoB2 та визначено як низький.

Як відомо, у дослідженнях ORION-10 та ORION-11 основними кінцевими точками були відсоткова зміна ХС-ЛПНЩ на 510-й день та скоригована за часом зміна. Проте враховуючи, що даний метааналіз було розроблено з метою представлення результатів не лише у порівнянні з плацебо, а й з іншими активними технологіями (наприклад, інгібіторами PCSK-9), які застосовуються у світі, вибір 24 тижнів як основного періоду часу, який представляв інтерес для аналізу базового

сценарію, ґрунтувався на тому факті, що це був найбільш часто зареєстрований часовий момент у всіх дослідженнях, відсоткова зміна ХС-ЛПНЩ зазвичай досягала плато через 24 тижні.

За результатами мережевого метааналізу щодо відсоткової зміни від вихідного рівня (CFB) ХС-ЛПНЩ встановлено статистично значущу перевагу додавання інклісірану до МПД статину порівняно з плацебо у комбінації з МПД статину (MD -57,49; 95% CrI -66,34 до -49,48) для популяції пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ та/або високим ризиком ССЗ. Дану кінцеву точку використано у фармакоеконічному аналізі. За висновками заявника, результати мережевого метааналізу свідчать, що додавання інклісірану до МПД статинів у пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ забезпечує статистично та клінічно значуще зниження рівня ХС-ЛПНЩ.

Аналіз чутливості (до якого також було включено дослідження ORION-1) проводився для оцінки впливу вибору часових точок, методів імпутації даних та непереносимості статинів у дослідженнях ORION-10 та ORION-11, а також відмінностей у характеристиках пацієнтів у ORION-1. Результати показали, що ці фактори дещо змінювали величину ефекту інклісірану+МПД статину порівняно з плацебо+МПД статину, але загальна спрямованість ефекту залишалася незмінною (діапазон середньої різниці в CFB: від -51,02 [-58,41; -43,52] при використанні даних про «вимивання» до -57,57 [-65,23; -49,89] при виключенні пацієнтів з непереносимістю статинів).

Отже, результати мережевого метааналізу свідчать, що додавання інклісірану до терапії статинами у МПД у пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ загалом забезпечує статистично та клінічно значуще зниження рівня ХС-ЛПНЩ. Результати аналізу чутливості в цілому були зіставні з результатами базового сценарію, хоча виявилися дещо менш сприятливими для інклісірану при використанні 90-денних або скоригованих за часом відсоткових змін рівня ХС-ЛПНЩ у дослідженнях ORION. Заявник це пояснює особливостями режиму дозування інклісірану, за яким початкову дозу вводять у день 1, а наступну – лише на 90-й день, тому оцінка ефекту саме на 90-й день після одноразового введення може не відображати повною мірою оптимальний терапевтичний ефект. Заявником було проведено оцінку методологічної якості метааналізу *Burnett H. et al., 2022* за допомогою чек-листа SIGN для систематичних оглядів і метааналізів, за результатами якої якість визначено як високу, незважаючи на відсутність інформації про виключені дослідження.

Як зазначено вище, додатково заявником були проаналізовані результати метааналізів, представлених у публікаціях *Imran T.F. et al., 2023*, *Talasz A.H. et al., 2021*, *Wang X. et al., 2022*, які включали дослідження ORION-10 та ORION-11. Результати метааналізу *Imran T.F. et al., 2023* свідчать, що інклісіран у дозі 284 мг в поєднанні з МПД статину знижував рівень ХС-ЛПНЩ на 54,83% (95% CI: -59,04,

-50,62,  $p = 0,05$ ). Суттєвих відмінностей у частоті основних серцево-судинних подій порівняно з плацебо+МПД статину не виявлено, що пов'язано з невеликим розміром вибірки та короткою тривалістю спостереження. Метааналіз *Talasz A.H. et al., 2021*, демонструє переваги застосування інклісірану+МПД статину порівняно з плацебо+МПД статину – під впливом інклісірану спостерігалось зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 51% (95% СІ: -66; -36) без суттєвої гетерогенності між дослідженнями ( $I^2 = 0\%$ ). Дані метааналізу *Wang X. et al., 2022* не показали суттєвих відмінностей між інклісіраном+МПД статину і плацебо+МПД статину за частотою смертності від усіх причин (RR 1,00; 95% CrI 0,58-1,73), серцево-судинної смертності (RR 1,06; 95% CrI 0,52-2,18), інфаркту міокарда (RR 0,74; 95% CrI 0,46-1,19) чи інсульту (RR 0,86; 95% CrI 0,40-1,82).

Отримані результати узгоджуються з результатом представленим в публікації *Burnett H. et al., 2022*, а також з результатами досліджень ORION-10 та ORION-11 (*Ray K.K., et al., 2020*).

Також заявник повідомляє про результати завершеного дослідження ORION-8<sup>38</sup>, 3-річного відкритого подовженого дослідження ORION-3 (II фази), ORION-9, ORION-10 та ORION-11 (всі три дослідження III фази).

Як зазначає заявник результати даного дослідження не змінюють оцінку ефективності заявленого лікарського засобу у досьє, враховуючи те, що ORION-8 є відкритим подовженим дослідженням, без групи контролю, досліджувані кінцеві точки, також є сурогатними, а досліджувана популяція в ORION-8 є гетерогенною через те, що до нього включено пацієнтів з різними діагнозами, наприклад, такі як пацієнти з сімейною гіперхолестеринемією з дослідження ORION-9 та змішана популяція у дослідженні II фази ORION-3. Заявником зазначено, що з огляду на цільову популяцію та зазначені вище критерії, розглядати результати ефективності отримані у дослідженні ORION-8 не є доцільним, бо вони є послідовними з тими, що вже були попередньо повідомлені у ORION-10 та ORION-11 та продемонстрували, що навіть із плином часу при тривалому застосуванні інклісірану (до 6,8 років), ХС-ЛПНЩ залишається стійким та контрольованим у 79,4% пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ. Близько 66,3% пацієнтів досягли рівня ХС-ЛПНЩ <1,4 ммоль/Л у кінці дослідження. Щодо відсотку зниження ХС-ЛПНЩ, заявник зазначає, що було виявлено, що у пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ середня зміна відсотку рівню ХС-ЛПНЩ на кінець дослідження становила -51,0% (95% СІ -52,2; -49,9).

За висновками заявника щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу встановлено, що додавання інклісірану до МПД статинів у пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ забезпечує статистично та клінічно значуще зниження рівня ХС-ЛПНЩ порівняно з плацебо у комбінації з МПД статину. Водночас дані щодо впливу на частоту серцево-судинних подій

<sup>38</sup> <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae109>

(MACE) та смертність є обмеженими й потребують підтвердження в дослідженнях із тривалішим періодом спостереження.

**Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу представлена в досьє**

Результати аналізу безпеки лікарського засобу інклісіран заявник надав на підставі даних досліджень ORION-10 та ORION-11, описаних у публікації Ray K.K. et al., 2020.

У межах досліджень протягом усіх візитів до 540-го дня проводили моніторинг небажаних явищ та змін лабораторних показників, які класифікували за системами органів та ступенем тяжкості (легкі, помірні, тяжкі) відповідно до стандартної номенклатури MedDRA. У дослідженні ORION-10 побічні явища виникли у 574 із 781 пацієнта (73,5%) групи інклісірану+МПД статину та у 582 із 778 (74,8%) групи плацебо+МПД статину. Серйозні небажані явища зареєстровані у 175 пацієнтів (22,4%) групи інклісірану+МПД статину та у 205 (26,3%) групи плацебо+МПД статину, серед них 12 (1,5%) і 11 (1,4%) смертей відповідно.

У дослідженні ORION-11 побічні явища виникли у 671 із 811 пацієнтів (82,7%) групи інклісірану+МПД статину та у 655 із 804 (81,5%) групи плацебо+МПД статину. Серйозні небажані явища зареєстровані у 181 пацієнта (22,3%) групи інклісірану+МПД статину та у 181 (22,5%) групи плацебо+МПД статину, серед них 14 (1,7%) і 15 (1,9%) смертей відповідно.

Заявник зазначає, що більшість побічних явищ у кожному дослідженні були легкими або помірними, а їх частота була подібною у групах інклісірану+МПД статину та плацебо+МПД статину. Найпоширеніші явища (>5%) не мали встановленого причинно-наслідкового зв'язку з лікуванням. Інформація щодо частоти будь-яких побічних реакцій, а також тих, що виникли із частотою >5% зазначені в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Частота будь-яких побічних реакцій, а також тих, що виникли із частотою  $\geq 5\%$

| Параметр  | Дослідження                              |                                       |                |  |                                       |                |
|---|--|---------------------------------------|----------------|--|---------------------------------------|----------------|
|   | ORION-10                                 |                                       |                | ORION-11                                 |                                       |                |
|   | Інклісіран<br>+МПД<br>статину<br>(n=781) | Плацебо+<br>МПД<br>статину<br>(n=778) | RR<br>(95% CI) | Інклісіран<br>+МПД<br>статину<br>(n=811) | Плацебо+<br>МПД<br>статину<br>(n=804) | RR<br>(95% CI) |
| $\geq 1$ побічна реакція,<br>незалежно від<br>причинно-<br>наслідкового зв'язку | 574 (73,5%)                              | 582 (74,8%)                           | 1,0 (0,9-1,0)  | 671 (82,7%)                              | 655<br>(81,5%)                        | 1,0 (0,9-1,1)  |
| $\geq 1$ подія, що<br>призвела до   | 19 (2,4%)                                | 17 (2,2%)                             | 1,1 (0,6-2,1)  | 23 (2,8%)                                | 18 (2,2%)                             | 1,3 (0,7-2,3)  |

Інклісіран для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування максимально переносимої дози статину, 26.12.2025

|  |             |             |               |             |             |                |
|--|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|----------------|
| припинення лікування                         |             |             |               |             |             |                |
| ≥ 1 серйозна побічна реакція                 | 175 (22,4%) | 205 (26,3%) | 0,9 (0,7-1,0) | 181 (22,3%) | 181 (22,5%) | 1,0 (0,8-1,2)  |
| Смерть                                       | 12 (0,9%)   | 11 (1,4%)   | 1,1 (0,5-2,4) | 14 (1,7%)   | 15 (1,9%)   | 0,9 (0,4-1,9)  |
| Випадки нового, погіршення або рецидиву раку | 26 (3,3%)   | 26 (3,3%)   | 1,0 (0,6-1,7) | 16 (2,0%)   | 20 (2,5%)   | 0,8 (0,1-1,5)  |
| Будь-яка реакція у місці введення            | 20 (2,6%)   | 7 (0,9%)    | 2,9 (1,2-6,7) | 38 (4,7%)   | 4 (0,5%)    | 9,4 (3,4-26,3) |
| Побічні реакції, що виникли із частотою ≥ 5% |             |             |               |             |             |                |
| Цукровий діабет                              | 120 (15,4%) | 108 (13,9%) | 1,1 (0,9-1,4) | 88 (10,9%)  | 94 (11,7%)  | 0,9 (0,7-1,2)  |
| Назофарингіт                                 | -           | -           | -             | 91 (11,2%)  | 90 (11,2%)  | 1,0 (0,8-1,3)  |
| Бронхіт                                      | 46 (5,9%)   | 30 (3,9%)   | 1,5 (1,0-2,4) | -           | -           | -              |
| Задишка                                      | 39 (5,0%)   | 33 (4,2%)   | 1,2 (0,7-1,9) | -           | -           | -              |
| Гіпертензія                                  | 42 (5,4%)   | 42 (5,4%)   | 1,0 (0,7-1,5) | 53 (6,5%)   | 54 (6,7%)   | 1,0 (0,7-1,4)  |
| Інфекція верхніх дихальних шляхів            | 39 (5,0%)   | 33 (4,2%)   | 1,2 (0,7-1,9) | 52 (6,4%)   | 49 (6,1%)   | 1,1 (0,7-1,5)  |
| Артралгія                                    | -           | -           | -             | 47 (5,8%)   | 32 (4,0%)   | 1,5 (0,9-2,3)  |
| Остеоартрит                                  | -           | -           | -             | 32 (3,9%)   | 40 (5,0%)   | 0,8 (0,5-1,2)  |
| Біль у спині                                 | 39 (5,0%)   | 39 (5,0%)   | 1,0 (0,6-1,5) | -           | -           | -              |

У обох дослідженнях побічні реакції у місці введення лікарського засобу спостерігалися частіше при застосуванні інклісірану+МПД статину, ніж плацебо+МПД статину: різниця між групами становила 1,7 відсоткових пунктів у дослідженні ORION-10 та 4,2 відсоткових пунктів у дослідженні ORION-11. Більшість цих реакцій були легкими (різниця щодо легких реакцій – 0,8 відсоткових пунктів та 2,4 відсоткових пунктів відповідно). Жодна реакція не була тяжкою або стійкою. Відносний ризик (RR) побічних явищ у місці ін'єкції склав 2,9 (95% СІ 1,2-6,7) для ORION-10 та RR 9,4 (95% СІ 3,4-26,3) для ORION-11. Пацієнти з такими побічними реакціями не потребували специфічного лікування.

Антитіла проти інклісірану виявляли у 2,0% та 2,5% пацієнтів у ORION-10 та ORION-11 відповідно. Частота позитивних зразків до та після лікування була подібною. Антитіла зазвичай мали низький титр, були транзиторними та не впливали на фармакологічні або клінічні параметри. Не було виявлено антитіл, індукованих лікуванням.

Отже, побічні реакції загалом були подібними в групах інклісірану+МПД статину та плацебо+МПД статину, за винятком частішого виникнення легких реакцій у місці ін'єкції при застосуванні інклісірану+МПД статину.

Заявником були додатково проаналізовані метааналізи Wang X. et al., 2022 та Talasz A.H. et al., 2021, оскільки результати досліджень ORION-10 та ORION-11 свідчать про відсутність різниці за побічними реакціями між заявленим лікарським засобом та компаратором.

Згідно з метааналізом *Wang X. et al., 2022*, основним показником безпеки були серйозні побічні явища. За об'єднаними даними з досліджень ORION-10 та ORION-11 їх частота була подібною між інклісіраном+МПД статину та плацебо+МПД статину (RR 0,92; 95% CrI 0,81–1,04). Застосування інклісірану було пов'язане з підвищеним ризиком реакцій у місці ін'єкції (RR 5,39; 95% CrI 2,94-10,88), але не впливало на частоту виникнення нових випадків цукрового діабету (RR 1,03; 95% CrI 0,86-1,23).

За даними метааналізу *Talasz A.H. et al., 2021*, частота серйозних побічних явищ також була подібною між інклісіраном+МПД статину та плацебо+МПД статину (RR 0,92; 95% CI 0,36-2,45;  $I^2=29\%$ ). Ризик виникнення реакцій у місці ін'єкції був вищим при застосуванні інклісірану (RR 4,68; 95% CI 0,00-8380,64;  $I^2=68\%$ ).

Заявник зазначає, що результати метааналізів *Wang X. et al., 2022* та *Talasz A.H. et al., 2021* узгоджуються з даними досліджень ORION-10 та ORION-11.

Заявником також було проаналізовано періодично оновлюваний звіт безпеки PSUR за період 01.01.2023-31.12.2023. За даними звіту оцінка співвідношення користь/ризик інклісірану вважається сприятливою і незмінною.

Заявник також повідомляє про результати оцінки безпеки інклісірану, отримані у 3-річному подовженому дослідженні ORION-8. Основну увагу було приділено реакціям у місці ін'єкції, ускладненням із боку печінки, новим випадкам або погіршенню перебігу цукрового діабету та серцево-судинним подіям (MACE). Серед пацієнтів, які брали участь у попередніх дослідженнях інклісірану (ORION-3, ORION-9, ORION-10, ORION-11) та продовжили лікування у ORION-8, несприятливі серцево-судинні події спостерігалися у 14,4% осіб, що отримували інклісіран+МПД статину, та у 16,3% у тих, хто отримував плацебо+МПД статину (HR = 0,85, 95% CI 0,71-1,03;  $p = 0,091$ ), що може свідчити про тенденцію до зниження ризику серцево-судинних подій при застосуванні інклісірану.

Найчастішими побічними реакціями, що потребували лікування, були COVID-19 (13,8%), неадекватно контрольований цукровий діабет (7%) та артеріальна гіпертензія (7%). Серйозні небажані явища включали ішемічну хворобу серця (2%), COVID-19 (1,5%) та гострий інфаркт міокарда (1,3%). Реакції у місці ін'єкції (5,9%) переважно мали легкий або помірний характер. Частота утворення антитіл до інклісірану становила 5,5%, при цьому вони не впливали на ефективність лікування.

*Уповноваженим органом було проведено верифікацію представлених заявником результатів клінічної ефективності та безпеки інклісірану у поєднанні з МПД статину у порівнянні з МПД статину та відсутністю додаткової нестатинової гіполіпідемічної терапії у дорослих пацієнтів ( $\geq 18$  років) із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією, та підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ незважаючи на*

застосування МПД статину і встановлено наступне. Для оцінки клінічної ефективності заявником представлені результати рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих досліджень ORION-10 та ORION-11 (Ray K.K. et al., 2020), а також результати мережевого метааналізу компанії Novartis Pharma AG (Burnett H. et al., 2022), що об'єднав дані зазначених досліджень. Заявником додатково подано результати метааналізів Imran T.F. et al., 2023, Talasz A.H. et al., 2021 та Wang X. et al., 2022 з метою підтвердження основних клінічних висновків. Під час альтернативного пошуку уповноваженим органом не виявлено інших джерел доказових даних, які б відповідали клінічному питанню за схемою PICO.

Уповноваженим органом було проаналізовано систематичний огляд та мережевий метааналіз Burnett H. et al., 2022. Уповноважений орган зазначає, що максимально переносима доза визначалася як найвища доза статину, яку пацієнт міг приймати постійно без значущих побічних реакцій (згідно з дослідженнями ORION-10 та ORION-11, які були включені в метааналіз Burnett H. et al., 2022). Проведене уповноваженим органом опитування клінічних фахівців підтвердило, що МПД є індивідуальною для кожного пацієнта і відповідає максимально допустимій дозі, яку він може приймати на постійній основі без виникнення побічних ефектів, які вимагають припинення застосування лікарського засобу.

Для оцінки порівняльної клінічної ефективності інклісірану заявник використав базовий сценарій метааналізу Burnett H. et al., 2022, що об'єднує дослідження ORION-10 та ORION-11, до яких було включено пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ та/або з еквівалентом ризику ССЗ. Уповноважений орган погоджується з підходом заявника до оцінки клінічної ефективності інклісірану, оскільки базовий сценарій охоплює релевантну цільову популяцію.

Уповноважений орган зазначає, що у дослідження ORION-11 було включено не лише пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ, а й із еквівалентом ризику ССЗ. Оскільки кількість таких пацієнтів була незначною (n=203) та склала приблизно 6,3% від загальної популяції досліджень ORION-10 та ORION-11 (n=3178), тому, на думку уповноваженого органу, результати метаналізу Burnett H. et al., 2022 є релевантними для цільової популяції, тобто пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ.

Основною кінцевою точкою для оцінки ефективності інклісірану в дослідженнях ORION-10 та ORION-11 було визначено зміну рівня ХС-ЛПНЩ, яка є валідованою сурогатною кінцевою точкою для гіперхолестеринемії та включена до переліку валідованих сурогатних кінцевих точок, що слугували підставою для затвердження або ліцензування лікарського засобу Управлінням по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA)<sup>39</sup>. За результатами мережевого метааналізу на основі базового сценарію для показника відсоткової

<sup>39</sup> <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

зміни від вихідного рівня (англ. *change from baseline, CFB*) ХС-ЛПНЩ встановлено статистично значущу перевагу додавання інклісірану до МПД статину порівняно із застосуванням лише МПД статину ( $MD -57,49$ ; 95 %  $CrI: -66,34$  до  $-49,48$ ). Цей показник було використано як основну кінцеву точку у фармакоеконічному аналізі. Результати метааналізу підтверджують, що додавання інклісірану до МПД статинів у пацієнтів з ССЗ забезпечує статистично та клінічно значуще зниження рівня ХС-ЛПНЩ. Ризик систематичної помилки оцінювався за методологією RoB2 для досліджень ORION-10 та ORION-11 та був визначений як низький. Уповноваженим органом проведено оцінку методологічної якості метааналізу Burnett H. et al., 2022 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) з використанням інструменту AMSTAR 2 та встановлено прийнятну (помірну) методологічну якість, що не відповідає оцінці наданій заявником.

Уповноважений орган зазначає, що заявником при попередній оцінці потреби в заявленому лікарському засобі для забезпечення протягом найближчих 5 років розглядається популяція пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда, які відносяться до загальної популяції осіб із ССЗ. Однак, в клінічних дослідженнях ORION-10 та ORION-11 не проводився окремий підгруповий аналіз за конкретними нозологічними формами ССЗ. Згідно з оновленими рекомендаціями ESC/EAS 2025 року<sup>40</sup> щодо лікування дисліпідемій, пацієнти з перенесеним інфарктом міокарда належать до категорії осіб із встановленими атеросклеротичними ССЗ, що відповідає дослідженням ORION-10 та ORION-11, де всі пацієнти з ССЗ розглядалися як єдина популяція без розподілу за окремими нозологічними формами. Крім того, поєднання показників серцево-судинної захворюваності, таких як нефатальний ІМ та нефатальний інсульт, із серцево-судинною смертністю відображає загальний тягар атеросклеротичних ССЗ. Тому результати щодо ефективності інклісірану, отримані для популяції осіб із встановленим ССЗ, можуть бути екстрапольовані на пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда.

Уповноважений орган зазначає, що компоненти комбінованої кінцевої точки основних небажаних серцево-судинних подій (MACE) не були зазначені як окремі кінцеві точки у дослідженнях ORION-10 та ORION-11. Показники основних небажаних серцево-судинних подій та смертності розглядалися в межах ORION-10 та ORION-11 як дослідницькі, що було пов'язано з обмеженою тривалістю спостереження.

Частота комбінованих серцево-судинних подій була нижчою при застосуванні інклісірану та МПД статину, ніж при застосуванні лише МПД статину: ORION-10 – 7,4% і 10,2% відповідно, RR 0,7, 95% CI 0,5-1,0, ORION-11 – 7,8% і 10,3% відповідно, RR 0,8, 95% CI 0,6-1,0. Це може вказувати на певну

<sup>40</sup> <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>

тенденцію на користь інклісірану у зниженні серцево-судинних ускладнень, проте без статично значущої різниці, що узгоджується з думкою заявником.

Оскільки показники основних небажаних серцево-судинних подій (МАСЕ) не були статистично значущими через обмежену тривалість спостереження, уповноважений орган здійснив додатковий пошук доказів щодо довгострокових результатів, які могли б підтвердити вплив інклісірану на зниження ризику серцево-судинних подій. Втім, таких даних наразі не виявлено, що узгоджується з інформацією, наданою заявником. На момент підготовки висновку дослідження, спрямовані на оцінку клінічної кінцевої точки МАСЕ як первинної, та її окремих компонентів, тривають; орієнтовне завершення заплановано на 2026-2027 роки.

Додатково уповноваженим органом були розглянуті результати метааналізів Imran T.F. et al., 2023, Talasaz A.H. et al., 2021 та Wang X. et al., 2022. Отримані дані узгоджуються з результатами метааналізу Burnett H. et al., 2022 та досліджень ORION-10 і ORION-11 (Ray K.K. et al., 2020) і підтверджують ефективність інклісірану у зниженні рівня ХС-ЛПНЩ. Порівняно з вищезазначеними метааналізами, Burnett H. et al., 2022 є більш релевантним для даної ОМТ, завдяки використанню індивідуальних даних пацієнтів, що були включені до основних досліджень заявленого лікарського засобу. Тому саме цей метааналіз розглядається уповноваженим органом як основне джерело серед інших, наданих заявником, метааналізів для оцінки порівняльної клінічної ефективності інклісірану, що узгоджується з позицією заявника.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу наведена на основі даних досліджень ORION-10 та ORION-11 (Ray K.K. et al., 2020). У дослідженнях спостерігали побічні реакції до 540-го дня класифіковані за системами органів та ступенем тяжкості відповідно до MedDRA. Частота побічних реакцій була подібною в обох групах: у дослідженні ORION-10 вони виникли у 73,5 % серед пацієнтів, які отримували інклісіран та МПД статину та у 74,8 % серед тих, хто отримував лише МПД статину; серйозні побічні реакції – у 22,4 % та 26,3 % відповідно. У дослідженні ORION-11 частота побічних реакцій становила 82,7 % у групі інклісірану та МПД статину та 81,5 % серед пацієнтів, які отримували лише МПД статину, тоді як серйозні побічні реакції відзначалися у 22,3 % і 22,5 % пацієнтів відповідно.

Більшість побічних явищ були легкими або помірними і не мали причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним лікуванням. Найпоширенішими побічними реакціями (>5%) були цукровий діабет, назофарингіт, бронхіт, задишка, гіпертензія, інфекції верхніх дихальних шляхів та артралгія.

Уповноважений орган зазначає, що загалом профіль безпеки інклісірану у поєднанні МПД статину є сприятливим: частота та характер побічних реакцій не відрізнялися при застосуванні лише МПД статину, а серйозні побічні реакції та випадки смерті були поодинокими й співставними між групами.

Уповноваженим органом також проаналізовано результати метааналізів Wang X. et al., 2022 та Talasaz A.H. et al., 2021, які на основі даних досліджень ORION-10 та ORION-11 окрім порівняльної клінічної ефективності оцінювали безпеку інклісірану. Отримані результати метааналізів узгоджуються з результатами досліджень ORION-10 та ORION-11 (Ray K.K. et al., 2020) та підтверджують відсутність суттєвих відмінностей між інклісіраном та МПД статину порівняно із застосуванням лише МПД статину за частотою серйозних побічних реакцій, за винятком більшої частоти місцевих реакцій у місці ін'єкції, що відповідає відомому профілю безпеки заявленого лікарського засобу.

Отже, результати метааналізу Burnett H. et al., 2022, що об'єднує дані досліджень ORION-10 та ORION-11, підтверджують клінічну ефективність додавання інклісірану до МПД статину порівняно із застосуванням лише МПД статину у зниженні рівня ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ (MD -57,49; 95 % CrI: -66,34 до -49,48). Частота комбінованих серцево-судинних подій була нижчою при застосуванні інклісірану з МПД статину, ніж при застосуванні лише МПД статину (ORION-10: 7,4% проти 10,2% відповідно; ORION-11: 7,8% проти 10,3% відповідно), що може вказувати на певну тенденцію на користь інклісірану у зниженні серцево-судинних ускладнень. Однак, варто зауважити, що показники серцево-судинних подій MACE наразі розглядаються як дослідницькі через обмежену тривалість спостереження. Результати досліджень, що на момент проведення державної ОМТ тривають, очікуються у 2026-2027 роках, нададуть додаткові дані щодо впливу інклісірану на ризик розвитку серцево-судинних подій.

Щодо профілю безпеки, то узагальнена оцінка результатів, наведених у публікаціях Ray K.K. et al., 2020, Wang X. et al., 2022 та Talasaz A.H. et al., 2021, свідчить про відсутність суттєвих відмінностей за частотою серйозних побічних реакцій між застосуванням інклісірану у поєднанні з МПД статину порівняно із МПД статину. Статистично значуща різниця була встановлена лише щодо підвищення частоти місцевих реакцій у місці ін'єкції, що узгоджується з відомим профілем безпеки інклісірану та не свідчить про появу нових ризиків.

Лікарський засіб інклісіран не включений до **24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року** (WHO Model List of Essential Medicines)<sup>41</sup>.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України інклісіран не включений до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів<sup>42</sup> (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971). У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги станом на 2025 рік наявний **уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної**

<sup>41</sup> WHO Model List of Essential Medicines. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

<sup>42</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/derzhavnyj-formulyar-likarskyh-zasobiv-17-vypusk\\_osnovni-rozdily.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/derzhavnyj-formulyar-likarskyh-zasobiv-17-vypusk_osnovni-rozdily.pdf)

**(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика серцево-судинних захворювань», затверджений наказом МОЗ України 13.06.2016 № 564<sup>43</sup>.**

Пацієнтам з дисліпідемією рекомендоване наступне:

- Заходи немедикаментозної корекції дисліпідемії – обмеження насичених жирів у раціоні, обмеження трансжирів у раціоні, збільшення вмісту рослинної клітковини в раціоні, вживання продуктів, збагачених фітостеролами, збільшення рівня фізичної активності, зниження надмірної маси тіла, зменшення вживання алкоголю, зменшення моно- та дисахаридів в раціоні, збільшення рівня фізичної активності.

- Лікарськими засобами вибору із доведеною ефективністю щодо зниження ризику ССЗ та їх ускладнень є статини.

- Пацієнти з клінічними ознаками ССЗ: гострий коронарний синдром або гострий інфаркт міокарда в анамнезі, симптоми стабільної або нестабільної стенокардії, процедури реваскуляризації, гостре порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, ураження периферичних артерій атеросклеротичного генезу, входять до групи пацієнтів, у яких позитивний ефект застосування статинів доведено переважає ризик розвитку побічних ефектів.

- Медикаментозна корекція дисліпідемії призначається пацієнтам дуже високого ризику, високого ризику та пацієнтам помірного ризику, у яких рівень ХС ЛПНЩ перевищує 2,5 ммоль/л на фоні проведення заходів немедикаментозної корекції.

- Статини призначаються з метою досягнення зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 50% та більше від початкового рівня (лікування «високої інтенсивності») або на 30-50% (лікування «помірної інтенсивності»).

- Лікування в режимі «високої інтенсивності»: аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг.

- Лікування в режимі «помірної інтенсивності»: аторвастатин 10-20 мг, розувастатин 5-10 мг, симвастатин 20-40 мг, пітавастатин 2-4 мг.

- Лікування в режимі «низької інтенсивності»: симвастатин 10 мг.

У досє представлені наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн щодо профілактики ССЗ:

**1. Рекомендації Європейського кардіологічного товариства 2021 року з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice)<sup>44</sup>**

- Рекомендована корекція дієти та способу життя.

<sup>43</sup> Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика серцево-судинних захворювань», затверджений наказом МОЗ України 13.06.2016 № 564

<sup>44</sup> Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al., ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021; 42(34):3227–3337. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

- Доступні на даний момент гіполіпідемічні засоби включають статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, селективні інгібітори всмоктування холестерину і, нещодавно, інгібітори PCSK9 (алірокумаб, еволокумаб), інклісіран.
- Статини знижують рівень холестерину ЛПНЩ, тим самим зменшуючи захворюваність і смертність від ССЗ, а також потребу в втручаннях на коронарній артерії.
- Лікарськими засобами першого вибору у пацієнтів із підвищеним ризиком ССЗ є статини.
- Застосування лікарських засобів для зниження рівня тригліцеридів можна розглядати лише у пацієнтів із високим ризиком, коли тригліцериди  $>2,3$  ммоль/л не можна знизити за допомогою заходів щодо зміни способу життя.
- Інгібітори PCSK9 знижують рівень ХС-ЛПНЩ до 60%, як монотерапія, або як додаток до максимально переносимої дози статину та/або інших гіполіпідемічних засобів, таких як езетиміб.
- Зниження рівня ХС-ЛПНЩ за допомогою статинів, езетимібу та, за потреби й за умови економічної доцільності, інгібіторів PCSK9 зменшує ризик атеросклеротичного серцево-судинного захворювання пропорційно до абсолютного зниження рівня ХС-ЛПНЩ.

## **2. Рекомендації Канадського кардіологічного товариства 2021 року щодо ведення пацієнтів із дисліпідемією з метою профілактики серцево-судинних захворювань у дорослих (2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults)<sup>45</sup>**

- Рекомендовано дотримання раціону, заснованого на принципах середземноморської дієти,  $\geq 150$  хвилин на тиждень аеробної фізичної активності помірної або високої інтенсивності.
- Рекомендовано лікування статинами для усіх пацієнтів із високим ризиком або пацієнтів середнього ризику, коли ХС-ЛПНЩ становить  $\geq 3,5$  ммоль/л.
- З метою вторинної профілактики рекомендована інтенсифікація гіполіпідемічної терапії езетимібом та/або інгібіторами PCSK9 для всіх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, у яких рівень ХС-ЛПНЩ залишається  $\geq 1,8$  ммоль/л під час прийому максимально переносимої дози статину.

## **3. Рекомендації Польської асоціації з вивчення ліпідів/Колегії сімейних лікарів Польщі/Польського кардіологічного товариства/Польського товариства лабораторної діагностики/Польського діабетологічного товариства/Польського товариства артеріальної гіпертензії (PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH) щодо діагностики та лікування порушень**

<sup>45</sup> Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Pearson G.J. et al. Canadian Journal of Cardiology. 2021; 37(8):1129-1150

## **ліпідного обміну в Польщі, 2021 (PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021)<sup>46</sup>**

- Усім пацієнтам рекомендована зміна способу життя.
- Для зниження рівня загального холестерину та ХС-ЛПНЩ рекомендовано зниження споживання насичених жирних кислот і трансжирних кислот.
- Для зниження тригліцеридів рекомендовано зниження ваги, регулярна фізична активність, мінімальне споживання алкоголю та зменшення споживання моносахаридів.
- Статини є лікарськими засобами першої лінії в лікуванні гіперхолестеринемії, а серед гіполіпідемічних засобів мають найкращу задокументовану ефективність у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань.
- Комбіноване лікування езетимібом і статином, в результаті синергічного ефекту, призводить до більшого зниження концентрації холестерину ЛПНЩ, ніж монотерапія.
- Статини високої інтенсивності у поєднанні з езетимібом забезпечують значне зниження концентрації ХС-ЛПНЩ (у середньому на 65%) зі збереженим або навіть кращим профілем безпеки, ніж монотерапія статинами високої інтенсивності.
- Інгібітори PCSK9 рекомендовані для вторинної профілактики у пацієнтів із дуже високим ризиком, які не досягли цільових рівнів за допомогою максимально переносимої дози статину та езетимібу.
- Інгібітори PCSK9 слід вводити якнайшвидше (через 4–6 тижнів, якщо ціль лікування не досягнута) пацієнтам із екстремальним серцево-судинним ризиком, у яких лікування слід починати з комбінації статину та езетимібу.
- Інгібітори PCSK9 знижують рівень ХС-ЛПНЩ на 50-70 % при використанні на додаток до терапії статинами або як монотерапія
- Слід розглянути можливість додавання фібрату до статину у випадках стійкої гіпертригліцеридемії (ТГ > 200 мг/дл або 2,3 ммоль/л).
- У пацієнтів зі стійкою гіпертригліцеридемією (ТГ > 200 мг/дл або 2,3 ммоль/л), які отримують комбіновану терапію статинами і фібратами, можна розглянути можливість додавання омега-3 кислот у дозі щонайменше 2 г.

## **4. Рекомендації Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства атеросклерозу 2019 року щодо ведення пацієнтів із дисліпідеміями: модифікація ліпідів для зниження серцево-судинного ризику (2019 ESC/EAS**

<sup>46</sup> Banach M., Burchardt P., Chlebus K., Dobrowolski P., Dudek D., Dyrbuś K., Gąsior M., Jankowski P., Józwiak J., Kłosiewicz-Latoszek L., Kowalska I., Małecki M., Prejbisz A., Rakowski M., Rysz J., Solnica B., Sitkiewicz D., Sygitowicz G., Sypniewska G., Tomasik T., Windak A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Cybulska B. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. Arch Med Sci. 2021; 17(6):1447-1547. DOI: 10.5114/aoms/141941

## **Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk)<sup>47</sup>, оновлені в 2025 році<sup>48</sup>**

- Рекомендоване зниження надмірної маси тіла.
- Рекомендовані регулярні фізичні вправи помірної інтенсивності протягом  $\geq 30$  хв/день.
- Рекомендовано зменшити споживання холестерину в раціоні ( $< 300$  мг/день).
- Для лікування дисліпідемій показані статини, інгібітори всмоктування холестерину, секвестранти жовчних кислот, інгібітори PCSK9, інклісан, ломітапід, міпомерсен, фібрати.
- Для вторинної профілактики у пацієнтів із дуже високим ризиком рекомендується зниження рівня ХС-ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  від початкового рівня та цільовий рівень ХС-ЛПНЩ  $< 1,4$  ммоль/л.
- Для вторинної профілактики пацієнтам із дуже високим ризиком, які не досягають своєї мети на МПД статину та езетимібу, рекомендована комбінація з інгібітором PCSK9.

### **5. Рекомендації Американської асоціації серця/Американського коледжу кардіології/мультиспеціалізованих товариств 2018 року щодо контролю рівня холестерину в крові (2018 AHA/ACC/multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines)<sup>49</sup>**

- У пацієнтів віком  $\leq 75$  років з клінічною формою ССЗ слід розпочинати або продовжувати високоінтенсивну терапію статинами з метою досягнення 50% або більше зниження рівня ХС-ЛПНЩ.
- У пацієнтів із клінічною картиною ССЗ, яким протипоказана високоінтенсивна терапія статинами або у яких спостерігаються побічні ефекти, пов'язані зі статинами, слід розпочинати або продовжувати терапію статинами помірної інтенсивності з метою досягнення 30-49% зниження рівня холестерину ЛПНЩ.
  - Терапія високої інтенсивності статинами – аторвастатин (40 мг) 80 мг, розувастатин 20 мг (40 мг).
  - Терапія помірної інтенсивності статинами – аторвастатин 10 мг (20 мг), розувастатин (5 мг) 10 мг, симвастатин 20-40 мг, правастатин 40 мг (80 мг),

<sup>47</sup> Mach F., Baigent C., Alberico L. Catapano A.L. et al., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2020; 41(1):111-188. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

<sup>48</sup> <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaf190/8234482>

<sup>49</sup> Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S., Faiella-Tommasino J. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-3209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.002

ловастатин 40 мг (80 мг), флувастатин XL 80 мг, флувастатин 40 мг 2 рази на день, пітавастатин 1-4 мг.

- Терапія низької інтенсивності статинами – симвастатин 10 мг, правастатин 10-20 мг, ловастатин 20 мг, флувастатин 20-40 мг.

- Пацієнтам із клінічною картиною ССЗ, та які отримують максимально переносиму терапію статинами із рівнем ХС-ЛПНЩ  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л), доцільно додати інгібітор PCSK9.

*Додатково уповноваженим органом був проведений пошук третинних джерел і знайдено наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн щодо профілактики ССЗ в контексті корекції дисліпідемії:*

1. Керівництво Американської асоціації серця/Американського коледжу кардіології/Американської асоціації серцево-судинної та легеневої реабілітації/Американської академії асистентів лікаря/Асоціації темношкірих кардіологів/Американського коледжу профілактичної медицини/Американської діабетичної асоціації/Американської геріатричного товариства/Американської фармацевтичної асоціації/Американського товариства профілактичної кардіології/Національної асоціації з ліпідології/Асоціації медичних сестер профілактичної кардіології (АНА/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023 року щодо ведення пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (2023 АНА/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines)<sup>50</sup>

- Кінцевими цілями лікування хронічної ішемічної хвороби серця (далі – ІХС) є подовження виживання та покращення якості життя. Для цього лікування повинно бути спрямоване на зменшення серцевої смерті, нефатальних ішемічних подій, прогресування атеросклерозу та симптомів і функціональних обмежень хронічної ІХС

- Пацієнтам із хронічною ІХС рекомендована високоінтенсивна терапія статинами з метою зниження рівня ХС-ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  для зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

- У пацієнтів, яким протипоказана терапія статинами високої інтенсивності або які її не переносять, рекомендується терапія статинами помірної інтенсивності з метою досягнення зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 30-49% для зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

<sup>50</sup> Virani S.S., Newby K.L., Arnold S.V., Bittner V. et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2023; 148(9):e9-e119. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>

- Пацієнтам із хронічною ІХС рекомендовано оцінювати прихильність до змін способу життя і лікування через 4-12 тижнів після корекції дози, а надалі – кожні 3-12 місяців ліпідознижувальної терапії слід оцінювати шляхом вимірювання рівня ліпідів натще через 4-12 тижнів після початку терапії статинами або зміни дози, а потім кожні 3-12 місяців відповідно до потреби в оцінці відповіді або прихильності до лікування.

- У пацієнтів, які вважаються такими, що мають дуже високий ризик, та які приймають максимально переносиму терапію статинами та мають рівень ХС-ЛПНЩ  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л), езетиміб може бути корисним для подальшого зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

- У пацієнтів, які вважаються такими, що мають дуже високий ризик, та мають рівень ХС-ЛПНЩ  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) або рівень ХС-ЛПВЩ  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 2,6$  ммоль/л), незважаючи на прийом максимально переносимої дози статину та езетимібу, моноклональні антитіла до PCSK9 можуть бути корисними для подальшого зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

- У пацієнтів, які приймають максимально переносиму терапію статинами і мають рівень ХС-ЛПНЩ  $< 100$  мг/дл ( $< 2,6$  ммоль/л) та стійкий рівень тригліцеридів натще 150-499 мг/дл (1,7-5,6 ммоль/л) після усунення вторинних причин, ейкозапентаєнова кислота може розглядатися для подальшого зниження ризику серцево-судинних ускладнень та серцево-судинної смертності.

- У пацієнтів, які не мають дуже високого ризику та отримують максимально переносиму терапію статинами з рівнем ХС-ЛПНЩ  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л), можна розглядати додавання езетимібу для подальшого зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

- У пацієнтів, які отримують МПД статинів з рівнем ХС-ЛПНЩ  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) і яким езетиміб або моноклональні антитіла до PCSK9 не підходять або є недостатньо ефективними, може бути доцільним додавання бемпедоевої кислоти або інклісірану для подальшого зниження рівня ЛПНЩ.

**2. Керівництво 2023 року NICE щодо серцево-судинних захворювань: оцінка ризику та його зниження, включаючи корекцію рівня ліпідів (Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification)<sup>51</sup>**

- Для первинної профілактики ССЗ слід прагнути до зниження рівня ХС-ЛПНЩ більше ніж на 40%.

- Перед призначенням статинів для первинної профілактики рекомендовано оптимізувати управління всіма іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань, які можна модифікувати.

- Для вторинної профілактики ССЗ слід прагнути до рівня ХС-ЛПНЩ  $\leq 2,0$  ммоль/л.

<sup>51</sup> Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification, NICE guideline, 2023

- Для вторинної профілактики рекомендовано розпочинати терапію статинами без зволікань та модифікацію способу життя.
- У випадку протипоказань або непереносимості статинів рекомендоване призначення езетимібу.
- Варто розглянути можливість застосування езетимібу на додаток до МПД статинів для подальшого зниження ризику серцево-судинних захворювань, навіть якщо досягнуто цільового рівня ліпідів для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань
- Якщо цільовий рівень ліпідів для вторинної профілактики при застосування езетимібу не досягнутий, рекомендовано розглянути альтернативні або додаткові гіполіпідемічні методи лікування (алірокумаб, бемпедоїнова кислота, еVELOкумаб, інклісіран).

*Отже, згідно з даними чинних міжнародних та національних рекомендацій, уповноважений орган зазначає, що статини є основою лікування гіперхолестеринемії та профілактики серцево-судинних захворювань. У випадках, коли цільові рівні ХС-ЛПНЩ не досягаються на фоні МПД статину, рекомендації передбачають поетапну інтенсифікацію лікування – спочатку шляхом додавання езетимібу, а при його недостатній ефективності або непереносимості – інгібіторів PCSK9, інклісірану, бемпедоевої кислоти, фібратів.*

*Інклісіран розглядається як додаткова терапевтична опція у поєднанні з МПД статину для пацієнтів із ССЗ, які не досягають цільових рівнів ХС-ЛПНЩ.*

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

Ефективність витрат інклісірану у поєднанні з МПД статину в досьє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування інклісірану у поєднанні з МПД статину. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу “витрати-користь” зумовлений наявністю статистично значущої переваги у зниженні рівня ХС-ЛПНЩ при застосуванні інклісірану у поєднанні з МПД статину порівняно із застосуванням МПД статину<sup>52</sup>, зв’язку між рівнем ХС-ЛПНЩ і розвитком ССЗ<sup>53</sup> та наявністю показників корисності для кожного стану ССЗ.

На момент проведення державної оцінки медичних технологій лікарського засобу інклісіран в опублікованих дослідженнях ORION-10 та ORION-11

<sup>52</sup> Burnett, H., Fahrbach, K., Cichewicz, A., Jindal, R., Tarpey, J., Durand, A., ... Viljoen, A. (2022). Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 38(5), 777–784. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049164>

<sup>53</sup> Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019 Feb 2;393(10170):407-415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1. PMID: 30712900; PMCID: PMC6429627.

показники основних небажаних серцево-судинних подій та смертності розглядалися в межах ORION-10 та ORION-11 як дослідницькі через короткий термін спостереження в дослідженнях (18 місяців). Тому в фармакоеконічному аналізі заявником було використано результати валідованої клінічної точки, а саме зниження рівня ХС-ЛПНЩ, представленої в мережевому метааналізі *Burnett H. et al., 2022*, а для відображення зв'язку між зниженням рівня ХС-ЛПНЩ та зменшенням кількості серцево-судинних подій – метааналіз *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2019*, в якому наведено відповідний взаємозв'язок при застосуванні статинів.

*Метааналіз Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2019 мав на меті порівняти ефективність лікування статинами у людей різних вікових груп та їх вплив на зниження кількості серйозних серцево-судинних подій та смертності. Він включав 28 РКД, що охопили 186 854 пацієнтів з тривалістю лікування  $\geq 2$  роки. Відповідно до даних публікації, зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л при терапії статинами знижує на 21% кількість серйозних судинних подій, серйозних коронарних подій – на 24%, процедур коронарної ревазуляції – на 25% та смертей від серцево-судинних захворювань – на 12%, з подібним пропорційним зниженням ризику серед чоловіків і жінок, а також при різних рівнях абсолютного ризику.*

Фармакоеконічні розрахунки методом “витрати-користь” базуються на моделі Маркова з річними циклами та 35-річним часовим горизонтом, що відповідає пожиттєвому часовому горизонту, початковий середній вік пацієнта – 65,4 роки. У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%, також було проведено корекцію напівциклу. При розрахунку у модель включено тільки прямі витрати.

Структура моделі фармакоеконічного аналізу передбачає такі стани: “Початковий стан”, “Нестабільна стенокардія”, “ІМ”, “Інсульт”, “Ревазуляризація”, “Смерть від ССЗ” та “Смерть з інших причин”. Стани “Початковий стан”, “Нестабільна стенокардія”, “ІМ” та “Інсульт” розподілені за часовими періодами після настання однієї із описаних подій: 0-1 рік, 1-2 роки, понад 2 роки (у такому випадку стан вважається стабільним). Враховуючи показання, на початку моделювання всі пацієнти перебувають в “Початковий стан 0-1 рік”, де початковим станом вважається стан після пережитого ІМ. З будь-якого нефатального стану пацієнт може перейти в стан “Смерть від ССЗ” або “Смерть з інших причин”.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова наведено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

| Етап | Розділ | Опис |
|------|--------|------|
|------|--------|------|

|   |                      |   |
|---|----------------------|---|
| 1 | Вступ                | <p><i>Оцінювана технологія:</i> інклісіран у поєднанні з МПД статину.<br/> <i>Компаратор:</i> МПД статину.<br/>                 Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>   |
| 2 | Контекст дослідження | <p>Цільова популяція: дорослі пацієнти (старше 18 років) із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину.<br/>                 Заявник зазначає, що цільовою популяцією є пацієнти, які почали лікування в перший рік після перенесеного ІМ.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 35 років, цикл моделювання – 1 рік. Початковий середній вік пацієнтів був визначений на основі даних досліджень ORION 10 та ORION 11 та становить 65,4 роки.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: дослідження ORION-10 та ORION-11 (публікація Ray KK, et al., 2020<sup>54</sup>), мережевий метааналіз Burnett H. et al., 2022<sup>55</sup>, метааналіз Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2019<sup>56</sup>.</p> <p><i>В мережевому метааналізі Burnett H. et al., 2022 наведено результати щодо ефективності тільки для загальної популяції, без окремого аналізу підгрупи пацієнтів, які попередньо перенесли ІМ. Проте як було зазначено вище у висновку, результати щодо ефективності інклісірану, отримані для популяції осіб із встановленим ССЗ, можуть бути екстрапольовані на пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда.</i></p> <p>Дані щодо корисності: публікація Ara R., Brazier J.E., 2010<sup>57</sup>, звіт NICE TA393<sup>58</sup>.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 35-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 3,836 QALY для інклісірану у поєднанні з МПД статину;</li> </ul> |

<sup>54</sup> Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.

<sup>55</sup> Burnett, H., Fahrbach, K., Cichewicz, A., Jindal, R., Tarpey, J., Durand, A., ... Viljoen, A. (2022). Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. Current Medical Research and Opinion, 38(5), 777–784. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049164>

<sup>56</sup> Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019 Feb 2;393(10170):407-415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1. PMID: 30712900; PMCID: PMC6429627.

<sup>57</sup> Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.

<sup>58</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance [TA393]. 2016. Published: 22 June 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>

|   |                   |   |
|---|-------------------|---|
|   |                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,741 QALY для МПД статину.</li> </ul> <p>Додавання інклісірану до МПД статину забезпечує додатково 0,095 QALY порівняно з МПД статину, враховуючи дисконтування.</p>  |
| 3 | Розрахунок витрат | <p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• витрати на курс терапії лікарськими засобами;</li> <li>• витрати на лікування серцево-судинних ускладнень.</li> </ul> <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить ██████ грн за розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці в картонній коробці, що на ██████% нижче за задекларовану ціну, яка становить 57 919,45 грн (наказ МОЗ про декларування ціни на лікарські засоби від 05.08.2025 № 1229).</p> <p>Для розрахунку витрат на статин була врахована вартість симвастатину, оскільки на момент проведення державної оцінки медичних технологій з усіх статинів тільки лікарський засіб симвастатин знаходиться у Переліку лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04.09.2024 № 1537. Вартість симвастатину була розрахована на основі даних з аналітичної панелі НСЗУ<sup>59</sup> та становить 0,063 грн за 1 мг (заявником обрано ТН СИМВАСТАТИН-ТЕВА, оскільки саме за цією ТН було відпущено найбільше упаковок та погашено найбільше рецептів за 2024 рік відповідно до даних НСЗУ) . Для врахування частки пацієнтів, які приймали статини високої, середньої та низької інтенсивності було використано дані дослідження DA VINCI (публікація <i>Vrablik M. et al., 2021</i><sup>60</sup>).</p> <p>Середні витрати на застосування МПД симвастатину на цикл моделювання (1 рік) становлять ██████ грн, а на інклісіран у перший цикл – ██████ грн, у другий та наступні цикли – ██████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (інклісіран у поєднанні з МПД статину) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (МПД статину) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p> |
| 4 | Результати        | Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER): ██████ грн/QALY.   |

<sup>59</sup> <https://nszu.gov.ua/dashboards/elektronni-recept-na-likarski-zasobi-detalizaci>

<sup>60</sup> Michal Vrablik. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Full length article Volume 334p66-75 October 2021, [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(21\)01308-3/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(21)01308-3/fulltext)

|   |   |  |
|---|---|--|
|   |   | <p>Аналіз чутливості</p> <p>Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 10%, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Параметрами, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник ефективності витрат ICER, є відносний показник зниження судинної смертності при зниженні ХС-ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), константний показник корисності, пов'язаний із ССЗ ускладненнями, базовий рівень ХС-ЛПНЩ. При цьому ICER коливається у межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY.</p> <p><i>Зауважуємо, що відповідно до отриманих заявником результатів однофакторного аналізу чутливості витрати на інклісіран у поєднанні з МПД статину залишаються неефективними відповідно до рекомендованої шкали ICER в Україні, оскільки як нижня (██████████ грн/QALY), так і верхня (██████████ грн/QALY) межа значень перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто результати аналізу ефективності витрат є стійкими до коливань вхідних параметрів моделі.</i></p>  |
| 5 | <p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p> | <p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• відсотковий розподіл пацієнтів з гострим ІМ, яким було проведено реабілітаційну допомогу високої (CP2), помірної (CP3) та низької (CP4) складності буде становити 5%, 15% та 80% відповідно.</li> <li>• оскільки в дослідженнях ORION-10 та ORION-11 40% пацієнтів в досліджуваних групах мають діагноз цукровий діабет, заявником було зроблене припущення, що таке ж співвідношення зберігатиметься у базовому сценарії фармакоеконічного аналізу.</li> </ul> <p><i>З огляду на відсутність в умовах України даних щодо частки пацієнтів із досліджуваної цільової популяції, у яких наявний супутній цукровий діабет, перенесення співвідношення пацієнтів із цукровим діабетом або без нього із клінічного дослідження є прийнятним.</i></p> <p>Обмеження проведеного аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• результат фармакоеконічного аналізу був змодельований на основі сурогатної точки з метааналізу Burnett H. et al., 2022, в який входили дослідження ORION-10 та ORION-11, а саме зниження рівня ХС-ЛПНЩ, оскільки використання комбінованої точки MACE, яка є дослідницькою в представлених дослідженнях, на думку заявника не є релевантним. Проте заявник зазначає, що незважаючи на представлене обмеження, застосоване у моделі співвідношення, що було отримане у метааналізі <i>Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2019</i>, залишається найбільшим джерелом для оцінки зв'язку між зниженням рівня ХС-ЛПНЩ та зменшенням ризику серцево-судинних ускладнень.</li> </ul> |

Отже, за розрахунками заявника застосування інклісірану у поєднанні з МПД статину для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним

ССЗ, а саме після перенесеного ІМ, та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину, забезпечує додаткові 0,095 QALY порівняно із МПД статину, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування інклісірану у поєднанні з МПД симвастатину (██████████ грн) є більшими на ██████████ грн за сукупні витрати на МПД симвастатину (██████████ грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні інклісірану у поєднанні з МПД симвастатину для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ, а саме після перенесеного ІМ, та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД симвастатину, порівняно із застосуванням МПД симвастатину становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

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

1. *Оскільки на момент проведення державної оцінки медичних технологій лікарського засобу інклісіран відсутні достатні докази ефективності інклісірану в зниженні серцево-судинних подій та смертності через короткий термін спостереження в дослідженнях, для фармакоеконічного аналізу заявником було використано валідовану сурогатну кінцеву точку, а саме зниження рівня ХС-ЛПНЩ, з мережевого метааналізу Burnett H. et al., 2022, а зв'язок між зниженням рівня ХС-ЛПНЩ та зменшенням кількості серцево-судинних подій – з метааналізу Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2019, в якому описано відповідний зв'язок при застосуванні статинів. Проте відсутність довгострокових даних щодо ефективності інклісірану зумовлює певну невизначеність щодо ефективності інклісірану в зменшенні кількості серцево-судинних подій та смертності.*

*Таким чином використання сурогатної кінцевої точки з коротким періодом спостереження 24 тижні, а також відсутність переконливих даних щодо здатності інклісірану знижувати ризик серцево-судинних подій і смертності створює також невизначеність щодо результатів фармакоеконічного аналізу у довгостроковій перспективі.*

2. *При моделюванні фармакоеконічного аналізу заявником було використано константний показник корисності, скоригований за віком та*

статтю відповідно до базових характеристик пацієнтів з досліджень ORION 10 та ORION 11. Проте такий підхід не враховує можливих відмінностей у базових характеристиках цільової популяції в Україні, які можуть відрізнятися від характеристик пацієнтів в дослідженнях. А оскільки в однофакторному аналізі чутливості константний коефіцієнт корисності є одним з параметрів, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник ефективності витрат (значення ICER коливається у межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY), тому даний параметр та, відповідно, інкрементальний показник ефективності витрат для реальних умов України може відрізнятися від представленого заявником, проте витрати на інклісіран залишаться неефективними.

3. Заявником на запит уповноваженого органу для проведення фармакоеконічного аналізу було обрано симвастатин у якості представника групи статинів, який на момент подачі досіє включений до регуляторних переліків та закуповується за кошти державного бюджету у найбільшому обсязі. Варто зазначити, що відповідно до постанови КМУ від 8 жовтня 2025 року №1268 лікарський засіб аторвастатин також включено до Національного переліку. Проте врахування витрат на аторвастатин у якості представника групи статинів не впливає на інкрементальний показник ефективності витрат ICER.

Отже, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на розрахований заявником інкрементальний показник ефективності витрат (ICER). Зокрема відсутність довгострокових результатів щодо ефективності інклісірану в зниженні ризику виникнення серцево-судинних подій створює невизначеність щодо отриманих результатів фармакоеконічного аналізу, проте витрати на інклісіран залишаться неефективними.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоеконічного аналізу інклісірану у поєднанні з МПД симвастатину порівняно із МПД симвастатину можливе, якщо ціна на лікарський засіб інклісіран буде знижена не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання інклісірану до МПД статину порівняно із МПД статину на підставі змодельованих недисконтованих витрат для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ, а саме після перенесеного ІМ, та первинною несімейною

гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину.

Заявником як цільова популяція розглядаються пацієнти, які почали лікування інклісіраном у поєднанні з МПД статину або лише МПД статину саме в перший рік після перенесеного ІМ. Заявник обґрунтовує це тим, що максимальний ризик наступної серцево-судинної події найбільший після першої пережитої події в перші два роки.

Заявником було побудовано сценарій повного переходу пацієнтів на застосування інклісірану в поєднанні з МПД статину протягом п'яти років. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість нових пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом, буде становити 24 441 осіб щорічно.

Аналіз впливу на бюджет був проведений заявником з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховував когортне розподілення пацієнтів впродовж лікування інклісіраном у поєднанні з МПД статину та лише МПД статину. Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічну кількість живих та померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку. Крім того, з огляду на результати моделювання в аналізі впливу на бюджет, можна врахувати різну кількість пацієнтів для представлених медичних технологій, які за результатами клінічного аналізу характеризуються різними показниками виживаності.

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнтки отримують МПД симвастатин, та “новий сценарій”, який передбачає, що всі пацієнтки отримують інклісіран в поєднанні з МПД симвастатину.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ, а саме після перенесеного ІМ, та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину наведено у таблиці 4.

**Таблиця 4.** Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника

|  | Рік 1  | Рік 2  | Рік 3  | Рік 4  | Рік 5   |
|--|--------|--------|--------|--------|---------|
| Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ | 24 441 | 48 883 | 73 324 | 97 766 | 122 207 |

Інклісіран для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування максимально переносимої дози статину, 26.12.2025

|  |          |          |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які потребують лікування <b>на кінець року</b> протягом 5 років при використанні стандартної терапії (МПД статину) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати інклісіран+МПД статину   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (МПД статину)  | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які потребують лікування <b>на кінець року</b> протягом 5 років при використанні інклісіран+МПД статину              | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| <b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>   |          |          |          |          |          |
| Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу  | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом (інклісіран)  | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| з них – витрати на інклісіран+МПД статину  | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| з них – витрати на інклісіран  | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

|   |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|
| Додатковий вплив на бюджет інклісірану, грн |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході нових пацієнтів на інклісіран в поєднанні з МПД статину, який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при повному переході на інклісіран в поєднанні з МПД статину вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та, починаючи з першого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]–[REDACTED] рази залежно від року аналізу.

Також заявником було надано додатковий сценарій, у якому передбачено, що симвастатин будуть отримувати лише 20% пацієнтів, а 80% – інші статини, такі як аторвастатин, розувастатин чи пітавастатин. Заявник обґрунтовував це тим, що у реальній клінічній практиці пацієнти використовують й інші статини за власний рахунок, що підтверджується даними системи дослідження ринку SMD. І оскільки на момент проведення оцінки медичних технологій лікарського засобу інклісіран тільки симвастатин є у Переліку лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, а аналіз впливу на показники бюджету проводиться з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я), то витрати на аторвастатин, розувастатин або пітавастатин заявником не були нараховані в додатковому сценарії. За результатами аналізу впливу на показники бюджету в додатковому сценарії встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході нових пацієнтів на інклісіран в поєднанні з МПД статину, який коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу.

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

1. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, розрахунок щодо попередньої потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі в досьє представлено для орієнтовної кількості пацієнтів з досліджуваною нозологією. Реальна потреба охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі може відрізнитись і, відповідно, додатковий вплив на бюджет інклісірану теж може відрізнитись.

2. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактор, який може мати вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлений у підпункті 3 пункту 3 Висновку, зокрема відсутність результатів довгострокового впливу інклісірану на зниження серцево-судинних подій та смертності, може мати вплив на результати аналізу впливу на бюджет.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування інклісірану в поєднанні з МПД статину для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ, а саме після перенесеного ІМ, та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування МПД статину, призводить до додаткових витрат порівняно із МПД статину, що коливаються в діапазоні від ██████████ грн до ██████████ грн при повному переході нових пацієнтів на інклісіран в поєднанні з МПД статину протягом 5 років аналізу.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування інклісірану в поєднанні з МПД статину вплив на бюджет інклісірану у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та, починаючи з першого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████████ рази залежно від року аналізу.

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

У досьє результати щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності застосування інклісірану у поєднанні з МПД статином для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, незважаючи на застосування МПД статину, представлено порівняно з МПД статину без додаткової нестатинової гіполіпідемічної терапії. Вибір компаратора є коректним з перспективи системи охорони здоров'я як державного платника.

Наявність клінічних переваг інклісірану у поєднанні з МПД статином порівняно із застосуванням лише МПД статину для цільової популяції встановлено за результатами мережевого метааналізу Burnett H., et al., 2022, що об'єднує дані двох рандомізованих клінічних досліджень ORION-10 та ORION-11. За оцінкою показника відсоткової зміни рівня ХС-ЛПНЩ від вихідного встановлено статистично значущу перевагу інклісірану у поєднанні з МПД статином порівняно з МПД статином (MD -57,49; 95 % CrI: від -66,34 до -49,48), що також підтверджується результатами досліджень ORION-10 та ORION-11.

Результати порівняльної безпеки надано в досьє за результатами досліджень ORION-10 та ORION-11 (Ray K.K. et al., 2020). За результатами досліджень ORION-10 та ORION-11 профіль безпеки інклісірану у поєднанні з МПД статину був порівняним з МПД статину. Більшість побічних реакцій були легкими або помірними, серйозні побічні реакції та смертність не відрізнялися між групами. Частіше спостерігалися лише легкі місцеві реакції у місці ін'єкції, що не потребували лікування. Імуногенність лікарського засобу була низькою.

Надані у досьє дані є коректними та підтверджують клінічну перевагу інклісірану у поєднанні з МПД статину порівняно з МПД статину у зниженні рівня ХС-ЛПНЩ у дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, незважаючи на застосування МПД статину. Однак, наявні дані не дозволяють повною мірою оцінити вплив інклісірану на довгострокові клінічні наслідки, зокрема на зниження ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій, що потребує підтвердження у триваліших дослідженнях.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі є орієнтовним та, відповідно до рекомендацій Настанови, послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Проте, враховуючи відсутність офіційних статистичних даних в Україні щодо поширеності гіперхолестеринемії у пацієнтів із ІМ та частки пацієнтів, які приймають статини та не досягають цільового рівня ХС-ЛПНЩ серед тих, хто має встановлене атеросклеротичне ССЗ, потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною.

За результатами аналізу ефективності витрат встановлено, що застосування інклісірану у поєднанні з МПД статину має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно з МПД статину, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) за розрахунками заявника становить ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY), що перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте відсутність переконливих даних щодо здатності інклісірану знижувати ризик серцево-судинних подій і смертності створює також невизначеність щодо результатів фармакоеконічного аналізу у довгостроковій перспективі.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування інклісірану у поєднанні з МПД статину є більш витратним, ніж застосування МПД статину, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при повному переході нових пацієнтів на інклісіран в поєднанні з МПД статину може коливатись від ██████ грн до ██████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при повному переході на інклісіран в поєднанні з МПД

статину вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим та, починаючи з першого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]—[REDACTED] рази залежно від року аналізу. Проте використання змодельованих витрат створює невизначеність щодо ступеня додаткових витрат на заявлену медичну технологію.

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

Відповідно до пп.1, пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було здійснено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу інклісіран/inclisiran (ТН СІБРАВА), розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці в картонній коробці, РП UA/20570/01/01, термін дії з 21.08.2024 по 21.08.2029, поданого за показанням для лікування дорослих пацієнтів (старше 18 років, чоловіки та жінки) із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (далі – ССЗ) та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ у поєднанні зі статином, незважаючи на застосування максимально переносимої дози останнього (далі – МПД) щодо можливості включення ЛЗ до Національного переліку, Програми державних гарантій медичного обслуговування населення або до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності інклісірану у поєднанні з МПД статином для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним

ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, незважаючи на застосування МПД статину, Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я” (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

*Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)*

Оцінку клінічної ефективності інклісірану за заявленим показанням проводили за результатами досліджень ORION-10 та ORION-11, представленими у публікації Ray K.K. et al., 2020 та мета-аналізу Burnett H. et al., 2022 – як основних, та у мета-аналізах Imran T.F. et al., 2023, Wang X. et al., 2022, Talasaz A.H. et al., 2021 – як інформації до відома. Дослідження ORION-10 та ORION-11 є актуальними заявленій меті, рандомізованими, подвійно засліпленими та плацебо контрольованими дослідженнями III фази. Вибір компаратора МПД статину + відсутність додаткової нестатинової гіполіпідемічної терапії (плацебо) для порівняння з втручанням інклісіран+МПД статину є коректним та відповідає реальній клінічній практиці. За основну кінцеву точку заявником було обрано зміну концентрації ХС-ЛПНЩ (валідована сурогатна кінцева точка). Первинна кінцева точка МАСЕ та окремі її компоненти (комбінована точка МАСЕ, що включає виникнення інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинну смертність) у завершених клінічних дослідженнях інклісірану, доступних для оцінки, мали статус дослідницьких. Враховуючи короткотривалість представлених досліджень, достовірні мета-аналітичні об’єднання результатів за цією точкою наразі неможливі. Дослідження, які оцінюють заплановану первинну точку МАСЕ та окремі її компоненти є незавершеними, орієнтовна дата завершення – 2026-2027 роки.

За даними публікації Ray K.K. et al., 2020, ступінь зниження концентрації ХС-ЛПНЩ (510-й день) був достовірно більшим у групі інклісіран+МПД статину, ніж у групі компаратора: у дослідженні ORION-10 розрахована різниця становила - 52,3% (95% CI -55,7 - 48,8;  $p < 0,001$ ), у дослідженні ORION-11 - 49,9% (95% CI - 53,1 - 46,6;  $p < 0,001$ ). За результатами мережевого метааналізу Burnett H. et al., 2022, у відсотковому вимірі зниження концентрації ХС ЛПНЩ у разі додавання інклісірану до МПД статину також мало статистично значущу перевагу порівняно із застосуванням лише МПД статину для цільової популяції (MD -57,49; 95% CI 66,34 - 49,48). Частота комбінованих серцево-судинних подій у групі застосування інклісірану та МПД статину була нижчою, ніж у групі застосування лише МПД статину: ORION-10 – 7,4% і 10,2% відповідно, RR 0,7, 95% CI 0,5-1,0, ORION-11 – 7,8% і 10,3% відповідно, RR 0,8, 95% CI 0,6-1,0, проте без статично значущої різниці. За даними мета-аналізів Imran T.F. et al., 2023, Wang X. et al., 2022, Talasaz A.H. et al., 2021, які представлені як інформація до відома, втручання інклісіран+МПД статину також продемонструвало статистично значущу перевагу

у порівнянні з МПД статину без додаткового втручання у зниженні концентрації ХС ЛПНЩ. Разом з тим, у публікаціях Imran T.F. et al., 2023, Wang X. et al., 2022 також вказано на відсутність суттєвих відмінностей у частоті основних серцево-судинних подій у групах втручання та компаратора. Отже, наявні дані щодо впливу інклісірану на частоту серцево-судинних подій (первинна клінічна кінцева точка МАСЕ та окремі її компоненти) є обмеженими та потребують подальшого підтвердження у дослідженнях з більш тривалим періодом спостереження.

Вважаємо, що для остаточної оцінки клінічної ефективності заявленої медичної технології необхідно мати переконливі дані щодо впливу її застосування на довгострокові клінічні наслідки, зокрема, на зниження ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій.

#### *Безпечність*

Результати аналізу безпеки лікарського засобу інклісіран оцінювалися на підставі даних досліджень ORION-10 та ORION-11, описаних у публікації Ray K.K. et al., 2020 та додатково у мета-аналізах Wang X. et al., 2022 та Talasz A.H. et al., 2021. Частота побічних реакцій загалом була подібна в групах інклісірану+МПД статину та плацебо+МПД статину (у дослідженні ORION-10 ПР виникли у 73,5 % серед пацієнтів з групи інклісіран+МПД статину та у 74,8 % з групи плацебо+МПД статину; серйозні ПР – у 22,4 % та 26,3 % відповідно; у дослідженні ORION-11 частота ПР загалом становила 82,7 % у групі інклісіран+МПД статину та 81,5 % у групі плацебо+МПД статину, а серйозних ПР – 22,3 % і 22,5 % відповідно). Більшість побічних явищ були легкими або помірними і не мали причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним лікуванням. Винятком був більш частий розвиток легких реакцій у місці ін'єкції при застосуванні інклісірану+МПД статину (RR 5,39; 95% CI 2,94-10,88). У періодично оновлюваному звіті безпеки PSUR за період 01.01.2023-31.12.2023 вказано, що оцінка співвідношення користь/ризик для інклісірану вважається сприятливою. Отже, загалом профіль безпеки інклісірану у поєднанні МПД статину є сприятливим.

*Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет*

У фармакоеконічному аналізі заявником було використано результати валідованої сурогатної клінічної точки, а саме зниження рівня ХС-ЛПНЩ, представленої в мережевому метааналізі Burnett H. et al., 2022, оскільки показники основних небажаних серцево-судинних подій та смертності розглядалися в межах ORION-10 та ORION-11 як дослідницькі через короткий термін спостереження в дослідженнях (18 місяців). Для відображення зв'язку між зниженням рівня ХС-ЛПНЩ та зменшенням кількості серцево-судинних подій – мета-аналіз Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2019, в якому наведено відповідний взаємозв'язок

при застосуванні статинів. Варто відмітити, що у ході фармакоеконічного аналізу розрахунки велися в рамках заявленого показання для забезпечення популяції пацієнтів з інфарктом міокарда. У моделі заявника значення ICER при застосуванні інклісірану у поєднанні з МПД симвастатину для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним ССЗ, а саме після перенесеного ІМ, та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, незважаючи на застосування МПД симвастатину, порівняно із застосуванням МПД симвастатину становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Крім того, використання сурогатної кінцевої точки з коротким періодом спостереження 24 тижні, відсутність переконливих даних щодо здатності інклісірану знижувати ризик серцево-судинних подій і смертності створює невизначеність щодо результатів фармакоеконічного аналізу у довгостроковій перспективі.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході нових пацієнтів на інклісіран в поєднанні з МПД статину, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні при повному переході на інклісіран в поєднанні з МПД статину вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та, починаючи з першого року, перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████████—█████████ рази залежно від року аналізу.

#### *Якість доказових даних*

Ризик систематичної помилки у дослідженнях ORION-10 та ORION-11 оцінено за інструментом RoB2 та визначено як низький. Заявником було проведено оцінку методологічної якості мета-аналізу Burnett H. et al., 2022 за допомогою чек-листа SIGN для систематичних оглядів і метааналізів, за результатами якої якість визначено як високу, незважаючи на відсутність інформації про виключені дослідження. Уповноваженим органом проведено оцінку методологічної якості мета-аналізу Burnett H. et al., 2022 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) з використанням інструменту AMSTAR 2 та встановлено прийнятну (помірну) методологічну якість.

#### *Організаційні критерії*

Серед міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств іноземних країн щодо профілактики ССЗ інклісіран згадується у переліку інших гіполіпідемічних засобів у рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства 2021 року з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice)

та рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/ Європейського товариства атеросклерозу 2019 року щодо ведення пацієнтів із дисліпідеміями: модифікація ліпідів для зниження серцево-судинного ризику (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk), оновлених у 2025 році.

Керівництво Американської асоціації серця/Американського коледжу кардіології/Американської асоціації серцево-судинної та легеневої реабілітації/Американської академії асистентів лікаря/Асоціації темношкірих кардіологів/Американського коледжу профілактичної медицини/Американської діабетичної асоціації/Американської геріатричного товариства/Американської фармацевтичної асоціації/Американського товариства профілактичної кардіології/Національної асоціації з ліпідології/Асоціації медичних сестер профілактичної кардіології (АНА/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023 року щодо ведення пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (2023 АНА/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines) пропонує у пацієнтів, які отримують МПД статинів і яким езетиміб або моноклональні антитіла до PCSK9 не підходять або є недостатньо ефективними, додавати бемпедоєву кислоту або інклісіран для подальшого зниження рівня ХС-ЛПНЩ. Керівництво 2023 року NICE щодо серцево-судинних захворювань: оцінка ризику та його зниження, включаючи корекцію рівня ліпідів (Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification) у випадках, коли застосування езетимібу на додаток до МПД статинів не дозволяє досягти цільового рівня ліпідів для вторинної профілактики, рекомендує розглянути альтернативні або додаткові гіполіпідемічні методи лікування (алірокумаб, бемпедоїнова кислота, еVELOкумаб, інклісіран).

Лікарський засіб інклісіран не включений до 24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines).

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України інклісіран не включено до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 13.06.2025 № 971).

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

Визначеною цільовою популяцією згідно досьє є дорослі пацієнти (старше 18 років) із встановленим атеросклеротичним ССЗ та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеною концентрацією ХС-ЛПНЩ, незважаючи на застосування МПД статину. Заявник зазначає, що для забезпечення протягом найближчих 5 років розглядається популяція пацієнтів з ІМ. Прямої статистики

щодо кількості зазначених пацієнтів в Україні немає. Розрахунки розміру цільової популяції проведено за даними Центру медичної статистики МОЗ України за 2017 рік та міжнародні епідеміологічними даними. У результаті заявником визначено, що кількість пацієнтів, які щорічно потребуватимуть заявлений лікарський засіб, становить 24 441 осіб. Враховуючи відсутність офіційних статистичних даних в Україні щодо поширеності гіперхолестеринемії у пацієнтів із ІМ та частки пацієнтів, які приймають статини і не досягають цільового рівня ХС-ЛПНЩ серед тих, хто має встановлене атеросклеротичне ССЗ, розрахована заявником потреба в заявленому лікарському засобі є орієнтовною.

*Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти*

За даними дослідження «Глобальний тягар серцево-судинних захворювань і факторів ризику, 1990-2019 рр.: оновлення з дослідження «GBD 2019», опублікованому у журналі Американського коледжу кардіології, у 2020 році, ССЗ, головним чином ІХС та інсульт, є основною причиною глобальної смертності та основним фактором інвалідності. Тягар ССЗ продовжує зростати протягом десятиліть майже в усіх країнах. Україна відноситься до країн з дуже високим серцево-судинним ризиком за шкалою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних захворювань із застосуванням доведено ефективних медичних технологій у довготривалій перспективі є важливим завданням системи охорони здоров'я. В Україні пріоритетність лікування стану, що вивчається, підтверджується:

- наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки»;
- постановою КМУ від 22.12.2023 № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році».

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 20.11.2025, ухвалено такі рекомендації.

Беручи до уваги обмеженість даних щодо впливу заявленого лікарського засобу на частоту серцево-судинних подій та враховуючи результати аналізу ефективності витрат, що свідчать про неефективність витрат, а також результати аналізу впливу на показники бюджету, що свідчать про додаткові витрати та великий вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб, не рекомендовано включати інклісіран/inclisiran (ТН СІБРАВА) за показанням «лікування дорослих пацієнтів (старше 18 років, чоловіки та жінки) із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеною концентрацією ХС-ЛПНЩ, незважаючи на застосування максимально переносимої дози статину» до Національного переліку, Програми державних гарантій медичного обслуговування населення або до Переліку лікарських засобів, медичних виробів

*Інклісіран для лікування дорослих пацієнтів із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням та первинною несімейною гіперхолестеринемією та з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, не дивлячись на застосування максимально переносимої дози статину, 26.12.2025*

та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

#### **5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:**

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