



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
валсартан і сакубітрил

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 23.06.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 23.06.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЮПЕРІО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, 100 мг, 200 мг; по 14 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери в картонній коробці;

РП UA/16691/01/01, UA/16691/01/02, UA/16691/01/03 термін дії необмежений з 15.02.2024.

Виробник Новартіс Фарма С.п.А. (виробництво, контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії), Італія, Національна лабораторія здоров'я Навколишнього середовища та їжі (контроль якості за показником

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%FE%EF%E5%F0%B3%EE>

"Мікробіологічна чистота"), Словенія, Лек Фармасьютикалс д. д. (контроль якості за показником «Мікробіологічна чистота»; первинне пакування, вторинне пакування, випуск серії), Словенія, Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ЛЛС (виробництво, контроль якості окрім показника «Мікробіологічна чистота»), Словенія.

Заявник Новартіс Фарма Сервісез АГ, Швейцарія

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЮПЕРІО

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Валсартан (valsartan) і сакубітрил (sacubitril)

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

діюча речовина: 1 таблетка 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрилу і 25,7 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрилу і валсартану);

1 таблетка 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрилу і 51,4 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрилу і валсартану);

1 таблетка 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрилу і 102,8 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрилу і валсартану);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, оксид заліза, червоний (Е 172), оксид заліза, чорний (Е 172);

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Рекомендована початкова доза Юперіо — по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг два рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом.

Якщо у пацієнтів розвивається непереносимість (систоличний артеріальний тиск (далі - САТ) ≤ 95 мм рт. ст., симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок) рекомендується скорегувати комбіновану терапію, тимчасово знизити дозу або припинити терапію препаратом Юперіо.

Інформація про лікування пацієнтів, які не приймають інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (далі - інгібітори АПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (далі - БРА), або приймають їх в низьких дозах, обмежена. Тому для такої категорії пацієнтів рекомендована початкова доза становить 50 мг 2 рази на добу з повільним підвищенням дози (подвоєння добової дози 1 раз на 3–4 тижні).

Не рекомендується починати лікування пацієнтам з рівнем сироваткового калію $>5,4$ ммоль/л або із САТ <100 мм рт. ст. Початкова доза 50 мг два рази на добу рекомендується для пацієнтів із САТ ≥ 100 –110 мм рт. ст. Юперіо не слід застосовувати з інгібітором АПФ або БРА. З огляду на потенційний ризик розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні з

інгібітором АПФ препарат не слід застосовувати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ не минуло як мінімум 36 годин.

Якщо пацієнт пропустив прийом препарату, йому слід прийняти наступну дозу у призначений час.

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

ЮПЕРІО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, 100 мг, 200 мг; по 14 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери в картонній коробці;

РП UA/16691/01/01, UA/16691/01/02, UA/16691/01/03 термін дії необмежений з 15.02.2024.

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

Юперіо демонструє механізм дії інгібітора антагоніста рецепторів неприлізину шляхом одночасного інгібування неприлізину (нейтральна ендопептидаза; NEP) через LBQ657 — активний метаболіт сакубітрилу і блокування рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1) валсартаном. Додатковий позитивний ефект Юперіо на серцево-судинну систему у пацієнтів із серцевою недостатністю пояснюється тим, що LBQ657 активує пептиди, які розпадаються під впливом неприлізину, зокрема натрійуретичні пептиди, тоді як валсартан пригнічує негативні ефекти ангіотензину II. Натрійуретичні пептиди проявляють свій ефект за рахунок активації мембранозв'язаних рецепторів, пов'язаних з гуанілицклазою, що призводить до підвищення концентрації циклічного гуанозинмонофосфату і викликає симптоми вазодилатації, збільшення натрійурезу і діурезу, збільшення швидкості клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, пригнічення вивільнення реніну і альдостерону, зниження симпатичної активності, а також чинить антигіпертрофічну і антифібротичну дію.

Валсартан, вибірково блокуючи рецептори AT1, пригнічує негативні ефекти ангіотензину II на серцево-судинну систему і нирки, а також блокує ангіотензин II-залежне вивільнення альдостерону. Це попереджає стійку активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка викликає звуження судин, затримку натрію і води нирками, активацію зростання і проліферацію клітин, а також може призвести до порушення функції серцево-судинної системи.

Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТС C09DX04.

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

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

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

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

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

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки», лікування серцево-судинних захворювань відноситься до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я.

Уповноважений орган звертає увагу, що наказом МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 було оновлено пріоритетні напрями розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки. Відповідно до зазначеного наказу профілактика та лікування серцево-судинних захворювань зберігають статус одного з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я².

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

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Серцева недостатність (далі - СН) — клінічний синдром, що характеризується типовими симптомами (задишка, набряки гомілок, втомлюваність тощо), які можуть супроводжуватись ознаками (підвищення тиску в яремних венах, хрипи в легенях, периферичні набряки тощо), що зумовлені структурними та/або функціональними змінами серця і призводять до зниження серцевої функції та/або підвищення внутрішньосерцевого тиску у спокої чи при навантаженні.

Хронічна серцева недостатність (далі - ХСН) — патофізіологічний синдром, при якому в результаті того чи іншого захворювання серцево-судинної системи відбувається зниження насосної функції, що призводить до дисбалансу між гемодинамічною потребою організму і можливостями серця. ХСН є комплексним клінічним синдромом, який виникає, коли із структурних чи функціональних причин серце не може забезпечити достатню подачу кисню до тканин. Дисфункція серця, зокрема знижена фракція викиду лівого шлуночку (далі - ФВЛШ), призводить до класичних симптомів ХСН — зниженої витривалості до фізичного навантаження та затримки рідини. ХСН уражує до 2% дорослого населення розвинених країн всього світу і $\geq 10\%$ людей віком від 70 років. Основні фактори ризику ХСН включають такі поширені у всьому світі загальні серцево-судинні захворювання, як артеріальна гіпертензія, атеросклеротична хвороба, цукровий діабет і ожиріння.

За даними звіту Об'єднаного комітету з розробки клінічних настанов Американського коледжу кардіології та Американської кардіологічної асоціації³

²<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-30-12-2025-1976-pro-zatverdzhennya-prioritetnih-napryamiv-rozvitku-sferi-ohoroni-zdorov-ya-na-2026-2028-roki>

³ Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022 May 3. 79 (17): e263–e421. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000001063>

СН може бути зі зниженою фракцією викиду (ФВЛШ $\leq 40\%$), з помірно зниженою фракцією викиду (ФВЛШ 41–49%), зі збереженою фракцією викиду (ФВЛШ $\geq 50\%$).

Згідно з міжнародними даними, у всьому світі живуть 64,3 млн хворих на СН⁴. Поширеність ХСН у розвинутих країнах становить 1–2% дорослого населення^{5,6}. У 55-річному віці ризик розвитку СН сягає 33% для жінок і 28% для чоловіків^{7,8}. Серед пацієнтів зі СН щорічна смертність варіює від 7% для стабільних/амбулаторних пацієнтів до 17% серед стаціонарних хворих, а частота госпіталізацій за 12 місяців становить відповідно 44% і 32%⁹.

За останні 20 років частота виявлення ХСН зросла вдвічі, що пояснюється поліпшенням якості ранньої діагностики та збільшенням середньої тривалості життя. Ризик смерті у пацієнтів при початкових проявах ХСН становить 5–10%, при розгорнутій симптоматиці — 30–40%. П'ятирічна виживаність для всіх форм ХСН не перевищує 30% у чоловіків і 40% у жінок¹⁰. За даними проспективного обсерваційного реєстру ESC-HF-LT-R, із 211 кардіологічних центрів 21 європейської та середземноморської країни серед загального числа хворих на СН 59,5% пацієнтів мали ХСН¹¹.

За даними Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих, в Україні число хворих на СН не відрізняється від загальносвітових показників і становить 1–2% від загальної популяції¹².

Показник виживаності при ХСН залишається невтішним. Загалом майже половина хворих на ХСН помирає упродовж 5 років від моменту встановлення діагнозу¹³.

За даними досьє, **цільовою популяцією** є дорослі пацієнти обох статей з ХСН зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$).

Розрахунок кількості пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ, які потребують лікування валсартаном і сакубітрилом, було проведено на основі показника поширеності СН (1-2%) за результатами аналізу вітчизняних та міжнародних

⁴ GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1789–1858

⁵ Mosterd A., Hoes A.W. Clinicalepidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93: 1137–1146.

⁶ Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Спеціальний випуск.

Додаток № 1 до журналу «Серцева недостатність та коморбідні стани» № 1. <https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendaciyi-hsn-a6-ost.pdf>

⁷ Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C.J.M., Straus S.M.J.M. et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur. Heart J. England*. 2004; 25: 1614–1619.

⁸ Ceia F., Fonseca C., Mota T., Morais H. et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur. J. Heart Fail*. 2002; 4: 531–539.

⁹ Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail*. 2013; 15: 808–817.

¹⁰ В.І. Денисюк, Хронічна серцева недостатність: стандарти діагностики, лікування та профілактики за критеріями доказової медицини, Український терапевтичний журнал, № 2, червень 2008.

¹¹ Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. on behalf of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *European Journal of Heart Failure* (2016) 18, 613–625.

¹² Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій, Г.В. Дзяктайнш. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2015, № 1.

¹³ Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug, 70 (6): 776–803.

епідеміологічних даних щодо поширеності СН серед загального населення країн, оскільки офіційні дані або реєстр хворих на СН в Україні відсутні^{14,15,16,17}.

В подальших розрахунках заявником було застосовано регресійний аналіз, який базувався на оцінці тенденції щодо зміни чисельності постійного дорослого населення старше 18 років з 2014 по 2021 роках в Україні, відповідно до даних Державної служби статистики України¹⁸.

За даними регресійного аналізу було встановлено, що кількість хворих на СН у 2025 році може коливатись від 330 140 (1% поширеності) до 660 281 осіб (2% поширеності). На наступному етапі заявником було встановлено, що за даними національного американського реєстру госпіталізованих хворих із погіршенням СН або із розвитком симптомів СН під час госпіталізації частка пацієнтів з ФВЛШ $\leq 40\%$ становить 46%¹⁹.

З огляду на розрахований прогноз кількості дорослих пацієнтів із СН на основі показника поширеності (1-2%), а також частку пацієнтів з хронічним статусом СН та зниженою ФВЛШ у складі критеріїв оцінки цільової когорти кількість пацієнтів 2025–2029 роки становитиме від 151 864 – 303 729 осіб у 2025 р. до 147 517 – 295 035 осіб у 2029 р. (таблиця 1).

Таблиця 1. Розрахунок кількості пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ у межах 1–2% поширеності СН

Роки	2025	2026	2027	2028	2029
Кількість пацієнтів	151 864	150 777	149 690	148 604	147 517
	–	–	–	–	–
	303 729	301 556	299 382	297 208	295 035

Отже, за даними проведеного заявником аналізу щорічної кількості хворих на ХСН зі зниженою ФВЛШ упродовж 2025–2029 рр. кількість пацієнтів, яким може бути показано застосування валсартану і сакубітрілу, буде зменшуватись від 151 864 до 147 517 осіб при поширеності СН в загальній чисельності 1% або від 303 729 до 295 035 осіб при поширеності СН в загальній чисельності 2% населення України.

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

Розрахунок потреби заявником у досє здійснено на основі показника поширеності досліджуваної нозології відповідно до рекомендацій Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» (СТ-Н МОЗУ 42-

¹⁴ Mosterd A., Hoes A.W. Clinicalepidemiologyofheartfailure. Heart. 2007; 93: 1137–1146

¹⁵ Störk S., Handrock R., Jacob J. et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. Clin Res Cardiol. 2017; 106 (11): 913–922

¹⁶ Severino P., Mather P.J., Pucci M. et al. Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist. Diagnostics 2019, 9 (4), 170

¹⁷ Rajadurai J., Tse H.-F., Wang C.-H. et al. Understanding the Epidemiology of Heart Failure to Improve Management Practices: An Asia-Pacific Perspective, Journal of Cardiac Failure, Volume 23, Issue 4, 2017, Pages 327–339

¹⁸ <https://www.ukrstat.gov.ua/>

¹⁹ Shah K.S., Xu H., Matsouka R.A., Bhatt D.L. et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 14; 70 (20): 2476–2486

9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 10.10.2023 № 1741) (далі - Настанова), з урахуванням даних щодо чисельності дорослого населення Державної служби статистики України. Додатково враховано частку пацієнтів зі зниженою ФВЛШ (46%).

Уповноважений орган звернувся до Національної служби здоров'я України, відповідно до інформації якої встановлено, що в електронній системі охорони здоров'я у період з 2021 по 2026 рік було вперше зареєстровано загалом 134 172 дорослих пацієнти з ХСН. Також за інформацією, отриманою уповноваженим органом від клінічних фахівців (КНП "Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології", КП "Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради", КНП ЛОР "Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр"), було вказано, що частка пацієнтів зі зниженою ФВЛШ в Україні може варіювати від 40% до 60%. З урахуванням наявних даних кількість пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ, які потребують лікування валсартаном і сакубітрілом, може орієнтовно становити від 53 668 до 80 503 пацієнтів.

Отже, кількість пацієнтів із ХСН, наведена у досьє на основі показника поширеності, є вищою порівняно з даними Національної служби здоров'я України. З огляду на це, для більш обґрунтованого визначення потреби доцільно використовувати дані електронної системи охорони здоров'я України як більш релевантне джерело інформації. Водночас варіабельність оцінки щодо частки пацієнтів зі зниженою ФВЛШ серед пацієнтів із ХСН у реальній клінічній практиці в Україні впливає на точність оцінки потреби системи охорони здоров'я у досліджуваному лікарському засобі.

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 із ХСН зі зниженою ФВЛШ.

Втручання (I, intervention) - валсартан і сакубітріл (таблетки по 100 мг і 200 мг двічі на добу) у комбінації зі стандартною терапією.

Компаратор (C, comparator) - еналаприл (таблетки по 10 або 20 мг 1-2 рази на добу) у комбінації зі стандартною терапією.

Кінцеві точки (O, outcomes) – госпіталізація внаслідок серцево-судинних захворювань, смертність (смерть від серцево-судинної патології), профіль безпеки.

Тип дослідження (S, study type) - прямі порівняльні клінічні дослідження фази III–IV.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора еналаприлу у досьє були враховані наступні критерії:

- наявність еналаприлу (таблетки 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг) в Національному переліку основних лікарських засобів за напрямом "Лікарські засоби, що

застосовуються при серцевій недостатності”, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 р. №333²⁰;

- наявність еналаприлу у Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення;

- наявність рекомендацій щодо застосування еналаприлу в якості терапії ХСН зі зниженою ФВЛШ (Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності, 2024²¹; Експертний консенсус на основі звіту Американської колегії кардіологів 2024 року²²);

- відповідне показання в інструкції для медичного застосування еналаприлу²³;

- результати маркетингового аналізу.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію вибору компаратора відповідно до рекомендацій Настанови та встановлено наступне.

Наразі галузеві стандарти щодо лікування пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ в Україні відсутні. В той же час, за даними рекомендацій Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності серед загальних принципів медикаментозного лікування ХСН зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$) рекомендовано застосовувати 4-компонентну схему лікування:

- інгібітор АПФ або інгібітор рецепторів ангіотензину та непразілину;
- бета-блокатор;
- антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів;
- інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

За даними зазначених рекомендацій в якості першої лінії терапії замість інгібітора АПФ рекомендовано розглядати інгібітор рецепторів ангіотензину та непразілину. Блокатори рецепторів ангіотензину II або сартани слід застосовувати тим пацієнтам, які не переносять інгібітори АПФ або інгібітори рецепторів ангіотензину та непразілину, що відповідає рекомендаціям міжнародних настанов та рекомендацій.

Також фахівцями закладів охорони здоров'я було зазначено, що в рамках реальної клінічної практики у складі стандартної терапії пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ застосовуються інгібітори АПФ або БРА в разі непереносимості інгібіторів АПФ у комбінації з:

- бета-блокаторами;
- антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів;
- діуретиками;
- інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу;

²⁰ Постанова Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 р. № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробі медичного призначення». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

²¹ <https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%97-%D0%A5%D0%A1%D0%9D-%D0%906-1.pdf>

²² <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.12.024>

²³ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlz1?opendocument&styp=3ECCD4E8A05B28E4C2258A84004DA3BF>

- серцевими глікозидами, препаратами заліза та іншими лікарськими засобами в окремих випадках.

Тобто відповідно до рекомендацій Всеукраїнської асоціації кардіологів України та міжнародних настанов, інгібітори АПФ є однією з базових складових стандартної терапії пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ. Клінічні фахівці також підтверджують застосування лікарських засобів вказаної групи в Україні для лікування досліджуваної нозології. Водночас рекомендації стосуються саме фармакологічної групи інгібіторів АПФ без виокремлення конкретного лікарського засобу.

В той же час, у Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення з групи інгібіторів АПФ представлено лише еналаприл.

Таким чином, вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови, відповідає визначеній цільовій популяції, має відповідне показання згідно з інструкцією для медичного застосування та відповідає найбільш поширеній реальній клінічній практиці з перспективи державного платника.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки досліджуваного лікарського засобу валсартан і сакубітрил в порівнянні з еналаприлом в досьє представлена за даними міжнародного багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження фази III **PARADIGM-HF** (NCT01035255²⁴). Результати дослідження PARADIGM-HF представлені в публікації “McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015” (далі - *McMurray et al., 2014*)²⁵.

Дослідження PARADIGM-HF складалося з кількох послідовних етапів: скринінгу, однозасліпленого вступного (run-in) періоду та подвійно сліпої фази лікування.

На етапі скринінгу пацієнтів відбирали відповідно до заздалегідь визначених критеріїв включення та виключення.

Критерії включення передбачали участь пацієнтів віком ≥ 18 років із СН II–IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (далі - NYHA) та ФВЛШ $\leq 40\%$ (згодом змінено до $\leq 35\%$ відповідно до поправки до протоколу від 15.12.2010 р.). Додатково рівень В-типу натрійуретичного пептиду мав становити не менше 150 пг/мл (або рівень N-кінцевого про-BNP не менше 600 пг/мл). У разі госпіталізації з приводу СН протягом попередніх 12 місяців порогове значення для рівня натрійуретичного пептиду становило не менше 100 пг/мл (або рівень N-кінцевого про-BNP не менше 400 пг/мл). Пацієнти, які приймали будь-яку дозу інгібіторів АПФ або БРА, могли бути включені в дослідження. Водночас щонайменше протягом 4

²⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01035255>

²⁵ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409077>

тижнів до скринінгу вони повинні були отримувати стабільну терапію бета-блокатором та інгібітором АПФ (або БРА) у дозі, еквівалентній щонайменше 10 мг еналаприлу на добу.

У однозасліпленому вступному періоді (run-in) всі пацієнти послідовно отримували досліджувані лікарські засоби з метою оцінки їх переносимості та забезпечення прийняттого профілю безпеки у цільових дозах перед рандомізацією.

Спочатку пацієнти отримували еналаприл у дозі 10 мг двічі на добу протягом 2 тижнів. Після цього пацієнтів переводили на терапію валсартаном і сакубітрилом у дозі 100–200 мг двічі на добу протягом 4–6 тижнів.

До подвійно сліпої фази включали лише тих пацієнтів, які не мали клінічно значущих побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів під час однозасліпленого вступного періоду.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 (N = 8 442) для отримання валсартану і сакубітрилу (200 мг двічі на добу) або еналаприлу (10 мг двічі на добу).

Оцінку стану пацієнтів проводили кожні 2-8 тижнів протягом перших 4 місяців подвійно сліпої терапії та надалі кожні 4 місяці. У разі розвитку побічних реакцій допускалося коригування дози досліджуваних лікарських засобів.

Первинна кінцева точка:

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

Вторинні кінцеві точки:

- смерть від будь-якої причини;
- зміна клінічного сумарного бала за Канзаським опитувальником з кардіоміопатії від вихідного рівня до 8-го місяця;
- час до першого виникнення фібриляції передсердь;
- час до першого випадку погіршення функції нирок.

За даними дослідження PARADIGM-HF (McMurray *et al.*, 2014) при періоді спостереження 27 місяців первинна композитна кінцева точка спостерігалась у 914 пацієнтів (21,8%) у групі валсартану і сакубітрилу порівняно з 1 117 пацієнтами (26,5%) у групі еналаприлу (HR 0,80; 95% CI 0,73–0,87; **p < 0,001**). Смерть від серцево-судинних причин була зафіксована у 558 пацієнтів (13,3%) у групі досліджуваного лікарського засобу та у 693 пацієнтів (16,5%) у групі еналаприлу (HR 0,80; 95% CI 0,71–0,89; **p < 0,001**). Перша госпіталізація, пов'язана з СН, відбулася у 537 пацієнтів (12,8%), які отримували валсартан і сакубітрил, порівняно з 658 пацієнтами (15,6%) у групі еналаприлу (HR 0,79; 95% CI 0,71–0,89; **p < 0,001**).

Смерть від будь-якої причини спостерігалась у 711 пацієнтів (17,0%) у групі валсартану і сакубітрилу та у 835 пацієнтів (19,8%) у групі еналаприлу (HR 0,84; 95% CI 0,76–0,93; **p < 0,001**). Ефект валсартану і сакубітрилу був загалом узгодженим у всіх заздалегідь визначених підгрупах пацієнтів (вік; стать; раса; регіон; швидкість клубочкової фільтрації; цукровий діабет; САТ; фракція викиду $\leq 35\%$ або $> 35\%$; фібриляція передсердь; рівень NT-proBNP; артеріальна

гіпертензія; попереднє застосування інгібіторів АПФ, антагоністів альдостерону; попередня госпіталізація, пов'язана з СН; час від встановлення діагнозу СН). Водночас було виявлено номінально статистично значущу взаємодію між функціональним класом NYHA (I-II або III-IV) на момент рандомізації та ефектом лікування щодо первинної кінцевої точки ($p = 0,03$; без корекції на множинні порівняння). Аналогічної взаємодії між функціональним класом NYHA та впливом лікування на смерть від серцево-судинних причин не спостерігалось ($p = 0,76$). Крім того, за шкалою Канзаського опитувальника з кардіоміопатією протягом 8 місяців спостерігалось більш виражене покращення стану пацієнтів у групі валсартану і сакубітрилу порівняно з еналаприлом (відповідно 2,99 та 4,63 бала; різниця між групами — 1,64 бала; 95% СІ 0,63–2,65; $p = 0,001$).

Вперше виявлена фібриляція передсердь спостерігалась у 84 пацієнтів у групі досліджуваного лікарського засобу та у 83 пацієнтів у групі еналаприлу ($p = 0,84$). Погіршення функції нирок було зафіксовано в обох групах (94 випадки у групі валсартану і сакубітрилу та 108 — у групі еналаприлу; $p = 0,28$). Прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності спостерігалось у 8 та 16 пацієнтів відповідно ($p = 0,11$).

Також заявником було представлено результати додаткового аналізу клінічної ефективності валсартану і сакубітрилу за даними публікації “Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Shi V, Lefkowitz M, Starling R, Teerlink J, McMurray JJV, Solomon SD; PARADIGM-HF Investigators. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 19;68(3):241-248. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.047. PMID: 27417000 (далі - *Desai et al., 2016*)²⁶”. Метою даного аналізу було оцінити вплив досліджуваного лікарського засобу порівняно з еналаприлом на ризик повторної госпіталізації протягом 30 днів після госпіталізації, пов'язаної з СН, у пацієнтів дослідження PARADIGM-HF. Серед зареєстрованих 2383 випадків госпіталізацій з приводу загострення СН 1076 випадків (45,2%) припадали на групу валсартану і сакубітрилу, тоді як 1307 випадків (54,8%) - на групу еналаприлу. Частота повторної госпіталізації від будь-якої причини протягом 30 днів становила 17,8% у групі валсартану і сакубітрилу порівняно з 21,0% у групі еналаприлу (OR 0,74; 95% СІ 0,56–0,97; $p = 0,031$).

Для проведення фармакоеконічного аналізу були використані показники порівняльної клінічної ефективності валсартану і сакубітрилу з еналаприлом за даними дослідження PARADIGM-HF.

Отже, проведений заявником клінічний аналіз порівняльної клінічної ефективності застосування досліджуваного лікарського засобу та еналаприлу на основі дослідження PARADIGM-HF визначив вищу ефективність зі статистично значущою різницею валсартану і сакубітрилу порівняно з еналаприлом за показниками госпіталізації, пов'язаної з СН (HR 0,79; 95% СІ 0,71–0,89), смерті від серцево-судинних причин (HR 0,80; 95% СІ 0,71–0,89) та смерті від будь-якої

²⁶ <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2016.04.047>

причини (HR 0,84; 95% CI 0,76–0,93) у дорослих пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ.

В якості додаткової інформації заявником в досьє було представлено результати **реальної клінічної практики** застосування валсартану і сакубітрилу за даними систематичного огляду з метааналізом (публікація “Proudfoot C, Studer R, Rajput T, Jindal R, Agrawal R, Corda S, Senni M. Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2021 May 15;331:164-171. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.01.061. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33545266”, далі - *Proudfoot et al., 2021*)²⁷.

За результатом верифікації уповноваженим органом було встановлено, що вказаний систематичний огляд з метааналізом не відповідає досліджуваному клінічному питанню, оскільки не містить порівняльних результатів заявленого лікарського засобу виключно з інгібітором АПФ, а саме еналаприлом, тому детальний аналіз результатів систематичного огляду Proudfoot et al., 2021 у висновку уповноваженого органу не представлено.

Профіль безпеки валсартану і сакубітрилу в порівнянні з еналаприлом для лікування ХСН у дорослих пацієнтів зі зниженою ФВЛШ в досьє представлено за даними дослідження PARADIGM-HF (публікація *McMurray et al., 2014*).

Під час вступного (run-in) періоду 12,0% пацієнтів припинили участь через побічне явище (найчастіше — кашель, гіперкаліємію, порушення функції нирок або гіпотензію); частота вибуття була вищою у групі еналаприлу, ніж у групі валсартану і сакубітрилу після коригування на меншу тривалість лікування. Після рандомізації пацієнти у групі валсартану і сакубітрилу частіше, ніж пацієнти у групі еналаприлу, мали симптоматичну гіпотензію, однак ці явища рідко потребували припинення лікування. Натомість кашель, рівень креатиніну сироватки $\geq 2,5$ мг/дл (221 мкмоль/л) та рівень калію сироватки $> 6,0$ ммоль/л реєструвалися рідше у групі валсартану і сакубітрилу порівняно з групою еналаприлу ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). Загалом менше пацієнтів у групі валсартану і сакубітрилу, ніж у групі еналаприлу, припинили прийом досліджуваного препарату через побічне явище (10,7% проти 12,3%; $p = 0,03$) або через порушення функції нирок (0,7% проти 1,4%; $p = 0,002$).

Порівняно зі значенням на момент рандомізації, середній САТ через 8 місяців був на $3,2 \pm 0,4$ мм рт. ст. нижчим у групі валсартану і сакубітрилу, ніж у групі еналаприлу ($p < 0,001$). Однак, коли міжгрупову різницю артеріального тиску моделювали як часово-залежну коваріату, вона не була визначальним чинником додаткової переваги валсартану і сакубітрилу. Через 8 місяців не спостерігалось значущих змін від вихідного рівня щодо частоти серцевих скорочень або рівня креатиніну сироватки між двома групами. Ангіоневротичний набряк був підтверджений засліпленою експертною оцінкою у 19 пацієнтів у групі валсартану і сакубітрилу та у 10 пацієнтів у групі еналаприлу ($p = 0,13$). У жодного пацієнта не було обструкції дихальних шляхів або потреби у механічному забезпеченні прохідності дихальних шляхів.

²⁷ [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(21\)00143-1/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(21)00143-1/fulltext)

Найбільш поширені серйозні побічні явища ($\geq 1\%$ пацієнтів) під час подвійного сліпого дослідження PARADIGM-HF у таблиці 2.

Таблиця 2. Серйозні побічні явища, які зустрічались з частотою ($\geq 1\%$), за даними дослідження PARADIGM-HF

Побічні явища	Валсартан і сакубітрил (N = 4203)		Еналаприл (N = 4229)	
	N	%	N	%
Кількість пацієнтів із 1 серйозною побічною реакцією	1937	46,09	2142	50,65
Серцева недостатність	588	13,99	649	15,35
Пневмонія	155	3,69	181	4,28
Хронічна серцева недостатність	112	2,66	135	3,19
Застійна серцева недостатність	112	2,66	140	3,31
Фібриляція передсердь	108	2,57	113	2,67
Серцева смерть	85	2,02	114	2,70
Гостра ниркова недостатність	74	1,76	79	1,87
Порушення мозкового кровообігу	71	1,69	72	1,7
Гострий інфаркт міокарда	69	1,64	68	1,61
Гостра серцева недостатність	67	1,59	93	2,2
Раптова серцева смерть	67	1,59	69	1,63
Раптова смерть	66	1,57	78	1,84
Шлуночкова тахікардія	66	1,57	85	2,01
Інфаркт міокарда	65	1,55	72	1,70
Артеріальна гіпотензія	59	1,40	68	1,61
Смерть	56	1,33	78	1,84
Стенокардія	55	1,31	62	1,47
Нестабільна стенокардія	53	1,26	51	1,21
Задишка	51	1,21	57	1,35
Порушення функції нирок	46	1,09	57	1,35
Ниркова недостатність	43	1,02	54	1,28
Синкопе	43	1,02	68	1,61
Хронічне обструктивне захворювання легень	40	0,95	46	1,09
Анемія	31	0,74	47	1,11
Зупинка серця	30	0,71	56	1,32

Для розрахунку відносних ризиків (relative risk, RR) і відмінності ризиків (risk difference, RD) заявником було використано онлайн калькулятор²⁸ (таблиця 3).

Таблиця 3. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки терапії валсартаном і сакубітрилом порівняно з еналаприлом за даними дослідження PARADIGM-HF

²⁸ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

Показник	Валсартан і сакубітріл (N = 4203)	Еналаприл (N = 4229)	Відносний ризик (95% CI)	Відмінність ризиків (95% CI)
Загальна кількість побічних реакцій*	2479	2594	0,96 0,92–0,99	-0,024 від -0,003 до -0,044
Загальна кількість серйозних побічних реакцій (вірогідно пов'язаних із застосуванням лікарського засобу)	1937 (46,09)	2142 (50,65)	0,91 0,871–0,951	0,046 від -0,067 до -0,024
Загальна кількість смертей, пов'язаних із побічними реакціями	56 (1,33)	78 (1,84)	0,722 0,514–1,016	-0,493 від -0,509 до -0,478
Загальна кількість побічних реакцій, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	265 (10,7)	319 (12,3)	0,84 0,71–0,978	-0,004 від 0,051 до 0,034
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через побічні реакції	-	-	-	-

*Дані з Clintrial.gov NCT01035255

Також в досьє було представлено результати аналізу періодичного звіту про безпеку з 01.08.2023 року до 31.07.2024 року валсартану і сакубітрілу (далі - PSUR). Критичний аналіз даних про ефективність і безпеку показав, що загальний профіль користі та ризику валсартану і сакубітрілу залишається сприятливим.

Отже, за результатами проведеного аналізу профілю безпеки заявником було встановлено, що при застосуванні валсартану і сакубітрілу найчастіше виникали артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і порушення функції нирок. Також були повідомлення, що у пацієнтів, які отримували валсартан і сакубітріл, виникав ангіоневротичний набряк. Профіль безпеки за даними PSUR сприятливий.

Оцінка методологічної якості дослідження PARADIGM-HF була проведена заявником за 5-бальною шкалою Джадад. Встановлено високу якість дослідження (5 балів з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах.

За результатами аналізу дослідження PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014), представленого у досьє, уповноваженим органом встановлено наступне.

Метою багатоцентрового рандомізованого подвійно сліпого клінічного дослідження III фази PARADIGM-HF було оцінити клінічну ефективність та безпеку застосування валсартану і сакубітрілу порівняно з еналаприлом у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ на фоні стандартної терапії.

В якості стандартної терапії в обох групах порівняння пацієнти отримували бета-блокатори (93,1% проти 92,9%), діуретики (80,3% та 80,1%), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (54,2% проти 57%), глікозиди (29,2% проти 31,2%) та інші технології, що є послідовним з реальною клінічною практикою в Україні.

У дослідження включались пацієнти з ХСН зі зниженою ФВЛШ $\leq 40\%$ (у подальшому $\leq 35\%$). Критерії включення та виключення були чітко визначені, що сприяло формуванню відносно однорідної популяції. Більшість учасників відповідали характеристикам II функціонального класу за NYHA ($\approx 70\%$), частка пацієнтів із III функціональним класом становила орієнтовно 24%, в той час як кількість пацієнтів із IV функціональним класом була незначною (0,7%). Середній вік пацієнтів у дослідженні становив 63,8 (± 11) роки. Оскільки офіційних даних щодо вікового розподілу пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ в Україні при верифікації не було знайдено уповноваженим органом, а дані досліджень проведених в Україні свідчать про те, що медіана віку таких пацієнтів варіюється приблизно від 53 до 68 років^{29,30}, можна вважати, що популяція дослідження є послідовною з популяцією пацієнтів в локальних умовах клінічної практики в Україні за віком.

Первинною композитною кінцевою точкою дослідження була смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація з приводу СН. В якості вторинних кінцевих точок досліджувались смерть від будь-якої причини, якість життя та інші показники клінічного перебігу захворювання. Вказані кінцеві точки є клінічно значущими та відповідають досліджуваній нозології.

Розрахунок розміру вибірки був виконаний на основі очікуваної частоти смерті від серцево-судинних причин. Для досягнення статистичної потужності 80% при двосторонньому рівні значущості $\alpha=0,05$ та виявлення 15% відносного зниження ризику смерті від серцево-судинних причин у групі валсартану і сакубітрілу порівняно з еналаприлом планувалося включення близько 8000 пацієнтів зі спостереженням упродовж 34 місяців. Очікувана кількість випадків смерті від серцево-судинних причин становила 1229. За розрахунками, виникнення первинної кінцевої точки у 2410 пацієнтів мало забезпечити статистичну потужність 97% для підтвердження 15% зниження ризику.

За результатами дослідження PARADIGM-HF, при медіані спостереження 27 місяців застосування валсартану і сакубітрілу асоціювалось зі статистично значущим зниженням ризику досягнення композитної кінцевої точки, тобто смерті від серцево-судинних причин або першої госпіталізації, пов'язаної з СН, порівняно з еналаприлом на 20% ($p < 0,001$). Крім того, було продемонстровано статистично значуще зниження ризику смерті від серцево-судинних причин на 20% та першої госпіталізації, пов'язаної з СН, на 21% порівняно з еналаприлом ($p < 0,001$). Застосування валсартану і сакубітрілу супроводжувалось

²⁹ Воронков Л. Г., Ляшенко А. В., Ткач Н. А. Результати прогнозування ризику летального наслідку впродовж 3 років у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка // Український кардіологічний журнал. 2023. Т. 30, № 5–6. С. 58–68. DOI: 10.31928/2664-4479-2023.5-6.5868; <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/342/340>

³⁰ Лашкул Д. А. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та прогнозування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з дисфункцією нирок : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 «Кардіологія». Запоріжжя, 2017; <https://uacademic.info/ua/document/0517U000542#>

зниженням ризику смерті від будь-яких причин на 16% ($p < 0,001$), а також статистично значущим покращенням стану пацієнтів за шкалою Канзаського опитувальника для хворих на кардіоміопатію порівняно з групою еналаприлу ($p = 0,001$). За результатами додаткового аналізу (Desai et al., 2016) було встановлено статистично значуще зниження частоти виникнення повторних госпіталізацій у групі валсартану і сакубітрілу порівняно з групою еналаприлу ($p = 0,031$).

Водночас за оцінкою виявлення фібриляції передсердь та погіршення функції нирок між групами порівняння не було встановлено статистично значущої різниці в результатах.

Варто зазначити, що дослідження було достроково припинено у зв'язку з досягненням заздалегідь визначеного критерію переваги валсартану і сакубітрілу порівняно з еналаприлом щодо комpositної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин або перша госпіталізація, пов'язана з СН) та смерті від серцево-судинних причин.

Підгруповий аналіз не виявив статистично значущих відмінностей ефекту валсартану і сакубітрілу порівняно з еналаприлом у більшості підгруп пацієнтів за оцінкою комpositної кінцевої точки. Хоча за функціональними класами СН була виявлена номінально статистично значуща взаємодія (англ. *nominally significant interaction*) щодо оцінки смерті від серцево-судинних причин або першої госпіталізація, пов'язаної з СН ($p = 0,03$), проте оскільки корекція на множинні порівняння не проводилась, даний результат не є достатньо переконливим для підтвердження наявності різниці в ефекті лікування в залежності від функціонального класу СН. Крім того, така взаємодія не була виявлена щодо смерті від серцево-судинних причин ($p = 0,76$), що не підтверджує суттєвих відмінностей ефективності залежно від функціонального класу.

Аналіз профілю безпеки застосування валсартану і сакубітрілу наведено відповідно до даних публікації McMurray et al., 2014 (дослідження PARADIGM-HF). За результатами дослідження встановлено, що при застосуванні валсартану і сакубітрілу частіше спостерігалась артеріальна гіпотензія, тоді як кашель, гіперкаліємія та порушення функції нирок частіше виникали у групі еналаприлу. Також повідомлялось про випадки ангіоневротичного набряку. Загалом менша кількість пацієнтів групи валсартану і сакубітрілу порівняно з групою еналаприлу припинила участь в дослідженні через побічні явища (10,7% проти 12,3%) або порушення функції нирок (0,7% проти 1,4%). Водночас під час вступного періоду через побічні явища лікування припинили 5,6% пацієнтів на етапі прийому еналаприлу та 5,8% - на етапі прийому валсартану і сакубітрілу. Тому в реальній клінічній практиці припинення лікування через побічні явища може виникати також на ранніх етапах лікування. Загалом відповідно до даних PSUR профіль безпеки валсартану і сакубітрілу оцінюється як прийнятний, а співвідношення користь/ризик – сприятливе.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості дослідження PARADIGM-HF за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій та встановлено високу

методологічну якість, оскільки дослідження вивчало чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізований, пацієнти та дослідники були засліплені, дозування та спосіб застосування інтервенції та технології порівняння були детально визначені. Базові характеристики загалом були збалансовані між групами з незначними відмінностями щодо отримання глікозидів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Розраховувались статистична потужність та розмір вибірки, результати клінічної ефективності представлені за всіма визначеними кінцевими точками.

Отже, за результатами проведеного аналізу клінічної ефективності та безпеки валсартану і сакубітрилу порівняно з еналаприлом на основі рандомізованого подвійного сліпого дослідження PARADIGM-HF фази III високої методологічної якості було встановлено наявність статистично та клінічно значущої переваги за оцінкою композитної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин та госпіталізація, пов'язана з СН), а також щодо смерті від будь-якої причини, якості життя та повторних госпіталізацій з приводу загострення СН. Для пацієнтів із IV функціональним класом за NYHA екстраполяція результатів є обмеженою через невелику кількість таких пацієнтів в дослідженні.

Валсартан і сакубітрил не включений до **24-го Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**³¹.

Досліджуваний лікарський засіб не включений до чинного **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2025 №971)³².

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

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

1. Експертний консенсусний алгоритм АСС 2024 року щодо лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: звіт Наглядового комітету з наборів рішень Американського коледжу кардіології (2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee)³³

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

- інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину (сакубітрил/валсартан);
- бета-блокатор (бісопролол, карведилол, метопрололу сукцинат);
- антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон, спіронолактон);

³¹ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/382243/B09474-eng.pdf?sequence=1>

³² <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

³³ <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.12.024>

- інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (дапагліфлозин, емпагліфлозин, сотагліфлозин).

2. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності, 2024³⁴

Комбінація інгібітору АПФ або інгібітору рецепторів ангіотензину-неприлізину (сакубітрил/валсартан), бета-блокатору, антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу рекомендована як основна (4-компонентна) схема лікування пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ.

Пацієнтам з симптоматичною СН (стадія С) зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$) та II–III функціональним класом за класифікацією NYHA рекомендовано застосовувати сакубітрил/валсартан в якості терапії першої лінії по відношенню до інгібіторів АПФ (або БРА).

У пацієнтів, які мають або мали симптоми хронічної СН зі зниженою ФВЛШ, використання інгібітору АПФ рекомендоване для зниження ризику госпіталізації і смертності, у випадках, коли прийом інгібітору рецепторів ангіотензину та неприлізину не є доступним.

Пацієнтам, які мають або мали симптоми хронічної СН зі зниженою ФВЛШ, погано переносять інгібітори АПФ через виникнення кашлю або ангіоневротичного набряку та для яких прийом інгібітору рецепторів ангіотензину та неприлізину не є доступним, рекомендоване застосування БРА з метою зниження ризику госпіталізації і смертності.

Пацієнтам із хронічною симптомною СН зі зниженою ФВЛШ та II–III функціональним класом за класифікацією NYHA, які добре переносять інгібітори АПФ (або БРА), рекомендована їх заміна на інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину з метою подальшого зниження ризику госпіталізації і смертності.

Інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину не слід застосовувати одночасно з інгібітором АПФ або впродовж 36 годин після прийому останньої дози інгібітору АПФ.

Інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину не слід застосовувати пацієнтам з ангіоневротичним набряком в анамнезі.

3. Оновлення рекомендацій ESC 2021 року щодо діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності за 2023 рік (2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)³⁵

Для лікування пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$) рекомендовано застосовувати:

- діуретики (при затримці рідини);
- дапагліфлозин/емпагліфлозин;

³⁴<https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%97-%D0%A5%D0%A1%D0%9D-%D0%906-1.pdf>

³⁵ <https://advancesinheartfailure.pt/wp-content/uploads/2023/10/2-2023-Heart-Failure-ESC-Guidelines-update.pdf>

- інгібітор АПФ/інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину/БРА;
- антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів;
- бета-блокатор.

4. Клінічні рекомендації АНА/ACC/HFSA 2022 року щодо ведення пацієнтів із серцевою недостатністю: Звіт Об'єднаного комітету з клінічних практичних настанов Американського коледжу кардіології/Американської кардіологічної асоціації (2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines)³⁶

Для зниження захворюваності і смертності у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$) та II-III функціональним класом за класифікацією NYHA в якості терапії першої лінії з метою пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи рекомендовано призначати інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину (сакубітрил/валсартан).

У пацієнтів із симптоматичною СН зі зниженою ФВЛШ класу II–III за класифікацією NYHA, які переносять інгібітор АПФ чи БРА, рекомендується заміна лікарського засобу на інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину для подальшого зниження захворюваності та смертності.

5. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure), 2021³⁷

Інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину (сакубітрил/валсартан) рекомендований у якості заміни інгібітора АПФ у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ (клас II–IV за класифікацією NYHA; ФВЛШ $< 40\%$) для зниження ризику госпіталізації та смерті з приводу СН.

6. Оновлення 2021 року до Експертного консенсусного рішення ACC 2017 року щодо алгоритму оптимізації лікування серцевої недостатності: відповіді на 10 ключових питань щодо серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: звіт Комітету з нагляду за набором клінічних рішень Американського коледжу кардіології (2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee)³⁸

Інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину рекомендовано застосовувати у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ ($< 40\%$) та II-IV функціональним класом за класифікацією NYHA у якості заміни інгібітора АПФ або БРА.

7. Експертний консенсусний алгоритм прийняття рішень щодо оцінки ризику, ведення та клінічної траєкторії пацієнтів, госпіталізованих

³⁶ <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>

³⁷ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2333>

³⁸ <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.11.022>

із СН: звіт Наглядового комітету з набору рішень Американського коледжу кардіології (Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee), 2019³⁹

Застосування інгібітору рецепторів ангіотензину-неприлізину рекомендовано для лікування пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$).

8. Національний фонд серця Австралії та Кардіологічне товариство Австралії та Нової Зеландії: Настанови з профілактики, виявлення та лікування серцевої недостатності в Австралії (National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018)⁴⁰

Інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину рекомендований як заміна інгібітора АПФ або БРА у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$) незважаючи на застосування максимально переносимої або цільової дози інгібітора АПФ (або БРА) та бета-адреноблокатора (за відсутності протипоказань), з/без антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів з метою зниження смертності та частоти госпіталізацій.

Отже, відповідно до вищевказаних клінічних настанов застосування валсартану і сакубітрилу рекомендовано для лікування пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$).

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 валсартану і сакубітрилу порівняно з еналаприлом в досє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування валсартану і сакубітрилу. Вибір методу фармакоеконічного аналізу “витрати-ефективність” був зумовлений статистично значущою різницею в показниках госпіталізації внаслідок СН, смертності від серцево-судинних подій та смертності від усіх причин у дорослих пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ, яка досягається застосуванням валсартану і сакубітрилу порівняно із еналаприлом, визначеною на етапі клінічного аналізу. Метод фармакоеконічного аналізу “витрати-користь” як окремий вид аналізу “витрати-ефективність” був обґрунтований визначеними в літературі показниками корисності в станах здоров’я пацієнтів “Стабільна СН” та “Госпіталізація при СН”.

Фармакоеконічні розрахунки методом “витрати-ефективність” та “витрати-користь” базуються на моделі Маркова з циклами тривалістю 1 місяць

³⁹ <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2019.08.001>

⁴⁰ https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0033/961467/heart-failure-guidelines-2018.pdf

та часовим горизонтом тривалістю 35 років, що відповідає позиттивному горизонту, початковий середній вік пацієнта – 60 років.

Розроблена модель Маркова дозволяє прогнозувати розвиток хвороби у трьох взаємовиключних станах: “Стабільна СН”, “Госпіталізація при СН” і “Смерть”. Всі пацієнти в межах моделі починали рух зі стану “Стабільна СН”, який визначався як час від рандомізації до госпіталізації чи смерті. Стан “Госпіталізація при СН” був визначений як час перебування пацієнта у стаціонарі лікувального закладу до його виписки або до настання смерті. У кожному одномісячному циклі є ймовірність залишитись у стані “Стабільна СН”, перейти у стан “Госпіталізація при СН” або потрапити до стану “Смерть”. Після переходу в стан “Госпіталізація при СН”, що передбачає госпіталізацію пацієнта при загостренні ХСН і проведення необхідних медичних процедур або інших втручань, пацієнт може залишитись у тому ж стані здоров’я (що відповідає регоспіталізації при СН), повернутись до стану “Стабільна СН” або перейти до стану “Смерть”.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконічного аналізу валсартану і сакубітрилу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> валсартан і сакубітрил у комбінації зі стандартною терапією. <i>Компаратор:</i> еналаприл у комбінації зі стандартною терапією. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Дорослі пацієнти (віком від 18 років) із ХСН зі зниженою ФВЛШ. Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи державного платника у якості потенційного джерела фінансування технологій. Тривалість циклу моделювання становить 1 місяць, часовий горизонт – 35 років. Початковий середній вік пацієнтів в моделі був розрахований як середньозважене значення на основі даних з опублікованих джерел ^{41,42,43} та прийнятий за 60 років. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: дослідження PARADIGM-HF (публікації <i>McMurray et al., 2014</i> ⁴⁴ , <i>Desai et al., 2016</i> ⁴⁵). Дані щодо безпеки: PARADIGM-HF (публікація <i>McMurray et al., 2014</i>).

⁴¹ Войцеховська К.В. Втрата маси тіла при хронічній серцевій недостатності: механізми та клінічне значення. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, Національна академія медичних наук України, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені Академіка М.Д. Стражеска»; 14.01.11 – Кардіологія, Київ, 2020

⁴² Горбачова В.В. Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності, Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, Національна академія медичних наук України, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені Академіка М.Д. Стражеска»; 14.01.11 – Кардіологія, Київ, 2019.

⁴³ Лашкул Д.А., Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та прогнозування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з дисфункцією нирок, Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, МОЗ України, Запорізький державний медичний університет; 14.01.11 – Кардіологія, Запоріжжя, 2017.

⁴⁴ McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., Gong J. et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11; 371 (11): 993–1004.

⁴⁵ Desai A.S., Claggett B.L., Packer M. et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 68, Issue 3, 2016, Pages 241–248.

		<p>Дані щодо корисності: публікація <i>Simon et al, 2017</i>⁴⁶, звіт NICE TA388⁴⁷.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 35-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none">• 7,28 LYG та 5,24 QALY для валсартану і сакубітрилу;• 6,59 LYG та 4,74 QALY для еналаприлу. <p>Валсартан і сакубітрил забезпечують додаткові 0,69 LYG та 0,5 QALY для дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none">– витрати на курс терапії лікарськими засобами при застосуванні заявленої медичної технології та компаратора;– витрати на діагностичні процедури;– витрати на призначення і моніторинг терапії;– витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення;– витрати на госпіталізацію та лікування при загостренні ХСН (лише в межах змодельованого аналізу). <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить ██████ долар США за таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг, 100 мг, 200 мг № 28, що у гривневому еквіваленті по курсу НБУ станом на 04.10.2024 становить ██████ грн. Ціна на валсартан і сакубітрил з урахуванням постачальницько-збутової надбавки 8% та ПДВ 7% становить ██████ грн.</p> <p><i>Звертаємо увагу, що конфіденційна цінова пропозиція є на ██████ нижчою за задекларовану ціну в Національному каталозі цін, яка становить 1 162,28 грн за таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг, 100 мг, 200 мг № 28 (наказ МОЗ про декларування ціни на лікарський засіб від 03.10.2025 № 1515).</i></p> <p>Для розрахунку витрат на еналаприл заявником було обрано ТН ЕНАЛАПРИЛ-ЗДОРОВ'Я, оскільки саме за цією ТН було реалізовано найбільшу кількість добових доз відповідно до наявних даних програми «Доступні ліки» за 2025 рік станом на 29.12.2025. Ціна еналаприлу (розмір реімбурсації за споживчу упаковку) була отримана з Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 28.08.2025 (далі – Перелік) та становить 24,87 грн за таблетки, 20 мг, №20.</p> <p>Витрати на стандартну терапію при ХСН (карведилол, фуросемід, спіронолактон) були розраховані із застосуванням розміру реімбурсації за споживчу упаковку з Переліку та становлять 134,83 грн на цикл застосування.</p> <p>Витрати на цикл застосування еналаприлу становлять 37,85 грн, а на валсартан і сакубітрил – ██████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p>

⁴⁶ van der Pol, Simon et al. An Economic Evaluation of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure Patients in the Netherlands, Value in Health. Volume 20, Issue 3, 388–396

⁴⁷ National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction: Committee papers. (Technology appraisal guidance [TA388]). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/documents/committee-papers-2>

		Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат: ██████ грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG, • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 20%, зміною на +/- 5 років горизонту моделювання та зміною показників корисності в межах діапазону значень.</p> <p>За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі: ціна валсартану та сакубітрилу, показники корисності. При цьому ICER коливається у межах від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY.</p> <p>Проведений заявником аналіз чутливості виявив стійкість фармакоеконімічної моделі до зміни вхідних ключових параметрів. Технологія застосування валсартану і сакубітрилу в дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ залишається витратно-ефективною порівняно з еналаприлом у межах рекомендованих граничних значень ICER в Україні 3–5 × ВВП на душу населення.</p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення: <ol style="list-style-type: none"> 1. При розрахунку витрат на порушення мозкового кровообігу були враховані витрати на лікування ішемічного інсульту, оскільки ішемічні інсульти спричиняють близько 85% всіх випадків порушення мозкового кровообігу. 2. Впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта. 3. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги. 4. Ефективність лікування ХСН сакубітрилом і валсартаном та еналаприлом залишається незмінною в будь-який час. 5. Застосування сакубітрилу і валсартану та еналаприлу пацієнтом не припиняється при госпіталізації. <p><i>У реальній клінічній практиці терапія інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у госпіталізованих пацієнтів із декомпенсацією СН може тимчасово коригуватись або припинятись залежно від гемодинамічного стану, функції нирок та переносимості лікування (дослідження PIONEER-HF⁴⁸, TRANSITION⁴⁹).</i></p> <p>Обмеженням фармакоеконімічного дослідження була відсутність офіційних надійних даних щодо вікового розподілу хворих на СН в Україні.</p>

Отже, за розрахунками заявника застосування валсартану і сакубітрилу забезпечує додаткові 0,69 LYG та 0,5 QALY порівняно із застосуванням

⁴⁸ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812851>

⁴⁹ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1498>

еналаприлу. Сукупні витрати на застосування валсартану і сакубітрилу (████████ грн) є на ██████████ грн більшими порівняно із сукупними витратами на еналаприл (████████ грн).

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для валсартану і сакубітрилу для дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ порівняно із еналаприлом становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYG) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні застосування валсартану і сакубітрилу для лікування дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ є ефективними порівняно із застосуванням еналаприлу, оскільки показник ICER/QALY (████████ грн/QALY) знаходиться у межах 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00-395 832 грн).

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁵⁰.

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

1. *З огляду на наявність на ринку України генеричної конкуренції на лікарський засіб валсартан і сакубітрил, а також те, що заявлений лікарський засіб пропонується розглянути щодо включення, в тому числі, до Національного переліку основних лікарських засобів, до переліків закупівель лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм (тобто, в тому числі, за механізмами, які вимагають оприлюднення ціни закупівлі), уповноваженим органом було додатково розглянуто сценарій з використанням відкритої ціни на валсартан і сакубітрил з офіційно опублікованих даних.*

За умови використання задекларованої ціни на заявлений лікарський засіб з Національного каталогу цін (1162,28 грн за упаковку №28, тобто 1343,13 грн за упаковку №28 з урахуванням ПДВ та граничної постачальницько-збутової надбавки), значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для валсартану і сакубітрилу для дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ порівняно із еналаприлом становитиме ██████████ грн/QALY. Тоді як за умови використання ціни з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro ціна таблетки валсартану і сакубітрилу становила 47,03 грн (з ПДВ)⁵¹, тобто вартість упаковки №28 становила 1316,84 грн (з ПДВ), а ICER, у такому разі, становитиме ██████████ грн/QALY.

Таким чином, витрати на заявлений лікарський засіб за умови використання відкритої ціни на валсартан і сакубітрил з офіційно опублікованих даних стають малоефективними (у межах від 3 до 5 ВВП на душу населення).

⁵⁰ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

⁵¹ <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2026-03-19-002437-a>

2. Дані щодо зменшення корисності при виникненні серйозної побічної реакції, а саме артеріальної гіпотензії, були використані заявником з матеріалів комітету NICE⁵², присвячених оцінці медичної технології валсартану і сакубітрілу в лікуванні ХСН зі зниженою фракцією викиду. Варто зазначити, що у матеріалах комітету NICE окрім зниження корисності від побічних реакцій, використовувалось також зниження корисності з часом (-0,008 на рік), яке не було враховано заявником. Відповідно до даних звіту NICE темпи зниження не залежали від базових характеристик пацієнтів та враховувалось протягом усього часового горизонту⁵³. Таким чином, врахування зниження корисності з часом матиме вплив на значення ICER, проте, ймовірно, не вплине на ефективність витрат валсартану і сакубітрілу, оскільки зниження корисності з часом впливатиме як на групу заявленого лікарського засобу, так і на групу компаратора.

Отже, витрати на лікарський засіб валсартан і сакубітріл для лікування дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ є ефективними за умови використання конфіденційної заявленої цінової пропозиції заявника та малоефективними за умови використання відкритої ціни на заявлений лікарський засіб з офіційно опублікованих даних.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування валсартану і сакубітрілу порівняно із еналаприлом на підставі змодельованих недисконтованих витрат для лікування дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ.

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 коливатись у межах від 151 864 осіб у перший рік до 147 517 осіб у п'ятий рік прогнозування при поширеності СН, що становить 1%, та у межах від 303 729 осіб у перший рік до 295 035 осіб у п'ятий рік прогнозування при поширеності СН, що становить 2%.

Також заявник зазначає, що обмеженням аналізу впливу на показники бюджету була відсутність офіційних медико-статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на СН, в тому числі на ХСН, в Україні, тому оцінка потреби в лікарському засобі та розмір цільової когорти пацієнтів був розрахований на основі доступних опублікованих вітчизняних та іноземних даних про поширеність СН серед загальної популяції населення.

За даними електронної системи охорони здоров'я у період з 2021 по 2026 рік в Україні зареєстровано кумулятивно 134 172 дорослих пацієнти з ХСН, що є більш наближеним до розрахунків заявника за використання показника поширеності СН, що становить 1%. З огляду на вищезазначене, надалі аналіз

⁵² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/documents/committee-papers-2>

⁵³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/resources/sacubitril-valsartan-for-treating-symptomatic-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-pdf-82602856425157>

впливу на бюджет буде представлено лише за використання показника поширеності СН, що становить 1%.

Аналіз впливу на бюджет був проведений заявником з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу, який враховував когортне розподілення пацієнтів впродовж лікування валсартаном і сакубітрілом та еналаприлом. Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про кількість живих і померлих пацієнтів щороку, тому на етапі визначення розміру цільової популяції немає потреби виключати з розрахунку пацієнтів, які помирають щороку. Крім того, врахування результатів моделювання в аналізі впливу на бюджет дозволяє враховувати різну кількість пацієнтів для альтернативних медичних технологій, які мають різні показники виживаності за результатами клінічного аналізу.

Заявником було побудовано два сценарії розрахунку впливу на бюджет в Україні, а саме - вбудовано у фармакоекономічну модель опцію для вибору відкритої та закритої когорти.

З огляду на те, що на кожен рік прогнозування кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, була розрахована заявником на основі показників поширеності, при використанні підходу відкритої когорти неможливо визначити, які із пацієнтів є нововиявленими та лише починають лікування заявленим лікарським засобом у поточному році, а які продовжують лікування з попереднього року. Таким чином, використання підходу відкритої когорти призводить до більшого ступеня невизначеності результатів розрахунку у даному випадку. У зв'язку з цим, надалі представлятимуться результати розрахунків виключно для закритої когорти пацієнтів.

Заявником було побудовано сценарії поступового та повного (у якості додаткового сценарію) переходу пацієнтів на застосування валсартану і сакубітрілу протягом п'яти років. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ за умови поступового переходу на заявлений лікарський засіб наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за умови поступового переходу за даними заявника

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	151 864	151 864	151 864	151 864	151 864
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують еналаприл	151 864	151 864	151 864	151 864	151 864

Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати валсартан і сакубітрил	0	0	0	0	0
Новий сценарій 1 - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують еналаприл	106 305	75 932	45 559	30 373	0
Новий сценарій 1 - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати валсартан і сакубітрил	45 559	75 932	106 305	121 491	151 864
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу	■	■	■	■	■
Новий сценарій 1 – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом (валсартан і сакубітрил)	■	■	■	■	■
з них – витрати на валсартан і сакубітрил	■	■	■	■	■
Додатковий вплив на бюджет валсартану і сакубітрилу, грн	■	■	■	■	■

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому переході нових пацієнтів на валсартан і сакубітрил, 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 на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, встановлено, що при поступовому переході на валсартан і сакубітрил вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг

фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED] разів, залежно від року прогнозування.

У додатковому сценарії аналізу впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують еналаприл, та “новий сценарій 2”, який передбачає, що всі пацієнти отримують валсартан і сакубітрил з першого року прогнозування (таблиця 6).

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за умови повного переходу за даними заявника

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	151 864	151 864	151 864	151 864	151 864
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують еналаприл	151 864	151 864	151 864	151 864	151 864
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати валсартан і сакубітрил	0	0	0	0	0
Новий сценарій 2 - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують еналаприл	0	0	0	0	0
Новий сценарій 2 - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати валсартан і сакубітрил	151 864	151 864	151 864	151 864	151 864
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Новий сценарій 2 – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом (валсартан і сакубітрил)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

з них – витрати на валсартан і сакубітрил	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет валсартану і сакубітрилу, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході нових пацієнтів на валсартан і сакубітрил, 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 на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при повному переході на валсартан і сакубітрил вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████████ разів, залежно від року прогнозування.

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

1. Як було зазначено у пункті 3.1 даного висновку наданий заявником розрахунок кількості пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ на основі показника поширеності СН має орієнтовний характер, тому кількість пацієнтів може відрізнитись від представленої заявником (зокрема з огляду на те, що за даними електронної системи охорони здоров'я у період з 2021 по 2026 рік в Україні зареєстровано меншу кількість пацієнтів, ніж розраховано заявником) і відповідно значення додаткових витрат теж буде відрізнитись від розрахованого заявником.

2. Розрахунок впливу на бюджет за підходом використання закритої когорти не враховує витрати на нововиявлених пацієнтів щороку і передбачає витрати виключно на пацієнтів, які розпочинають лікування у першому році прогнозування. У зв'язку із цим, значення додаткових витрат може відрізнитись від розрахованого заявником, проте на думку уповноваженого органу підхід із використанням закритої когорти є більш наближеним до реальних умов в Україні з огляду на невизначеність кількості пацієнтів, що потребуватимуть лікування валсартаном і сакубітрилом.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що лікарський засіб валсартан і сакубітрил є більш витратним ніж еналаприл, додаткові витрати на заявлений лікарський засіб становитимуть орієнтовно від ██████████ грн до ██████████ грн за умови поступового переходу пацієнтів на валсартан і сакубітрил, а вплив на бюджет заявленого лікарського засобу буде великим та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу

порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

Порівняльна клінічна ефективність, безпека та економічна доцільність валсартану і сакубітрілу в комбінації зі стандартною терапією в досьє представлена порівняно з еналаприлом в комбінації зі стандартною терапією. Вибір компаратора у досьє є обґрунтованим та коректним.

Результати щодо наявності клінічних переваг валсартану і сакубітрілу наведено в досьє за даними міжнародного багаточентрового, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження фази III PARADIGM-HF високої методологічної якості (McMurray et al., 2014), проведеного за участі пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ. За даними дослідження PARADIGM-HF підтверджено наявність клінічної переваги валсартану і сакубітрілу зі статистично значущою різницею порівняно з еналаприлом за оцінкою композитної кінцевої точки, що включала смерть від серцево-судинних причин або першу госпіталізацію, пов'язану з СН (HR 0,80; 95% CI 0,73–0,87; $p < 0,001$). Смерть від серцево-судинних причин була зафіксована у меншій частки пацієнтів (13,3%) у групі досліджуваного лікарського засобу порівняно з групою еналаприлу (16,5%) зі статистично значущою різницею (HR 0,80; 95% CI 0,71–0,89; $p < 0,001$). Перша госпіталізація, пов'язана з СН, відбулася у меншій частки пацієнтів (12,8%) у групі валсартану і сакубітрілу порівняно з групою еналаприлу (15,6%) зі статистично значущою різницею (HR 0,79; 95% CI 0,71–0,89; $p < 0,001$). Смерть від будь-якої причини виникала рідше у пацієнтів групи валсартану і сакубітрілу (17,0%) порівняно з групою еналаприлу (19,8%) зі статистично значущою різницею (HR 0,84; 95% CI 0,76–0,93; $p < 0,001$). За даними додаткового аналізу клінічної ефективності досліджуваного лікарського засобу (Desai et al., 2016) було встановлено, що повторні госпіталізації від будь-якої причини протягом 30 днів частіше виникали у групі еналаприлу (21,0%) порівняно з групою досліджуваного лікарського засобу (17,8%) зі статистично значущою різницею (OR 0,74; 95% CI 0,56–0,97; $p = 0,031$).

Також було встановлено перевагу валсартану і сакубітрілу порівняно з еналаприлом зі статистично значущою різницею в результаті щодо покращення стану пацієнтів за шкалою Канзаського опитувальника з кардіоміопатією ($p = 0,001$). Водночас за оцінкою фібриляції передсердь та погіршення функції нирок не було виявлено різниці між досліджуваними групами.

Аналіз профілю безпеки щодо застосування валсартану і сакубітрілу представлено заявником за даними публікації McMurray et al., 2014 (дослідження PARADIGM-HF). Було встановлено, що при застосуванні досліджуваного лікарського засобу найчастіше виникали артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і порушення функції нирок. Також у пацієнтів, які отримували валсартан і сакубітріл, виникав ангіоневротичний набряк. Профіль безпеки за даними PSUR сприятливий.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування лікарського засобу валсартан і сакубітріл має додану користь, проте є більш витратним порівняно із еналаприлом, що є коректним.

Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Витрати на валсартан і сакубітрил порівняно із застосуванням еналаприлу є ефективними (у межах 1-3 ВВП на душу населення) за умови використання заявленої конфіденційної ціни на заявлений лікарський засіб та малоефективними (у межах 3-5 ВВП на душу населення) за умови використання відкритої ціни на заявлений лікарський засіб з офіційних джерел.

Кількість пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ, що представлена в досьє на основі показника поширеності, є більшою ніж зареєстровано за даними електронної системи охорони здоров'я. На точність щодо розрахунку потреби системи охорони здоров'я в досліджуваному лікарському засобі також впливає варіабельність частки пацієнтів зі зниженою ФВЛШ.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що валсартан і сакубітрил є більш витратним порівняно із еналаприлом, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при поступовому переході пацієнтів на валсартан і сакубітрил може коливатися у межах від ██████ грн до ██████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні.

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, 2, 4 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу валсартан і сакубітрил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50, 100 та 200 мг, щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333, підрозділ 4. "Лікарські засоби, що застосовуються при серцевій недостатності" розділу XII "Лікарські засоби для лікування серцево-судинної системи", до переліків закупівель лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм; а також до Переліку лікарських засобів,

медичних виробів і допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за показанням для лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (далі - ФВЛШ).

За результатами міжнародного багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження фази III PARADIGM-HF (*McMurray et al., 2014*) встановлено, що застосування комбінації валсартану і сакубітрілу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ на фоні стандартної терапії асоціювалось зі статистично значущим зниженням ризику досягнення композитної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин або перша госпіталізація, пов'язана з серцевою недостатністю) на 20% порівняно з еналаприлом ($p < 0,001$). Також було встановлено статистично значуще зниження ризику смерті від серцево-судинних причин на 20%, першої госпіталізації, пов'язаної з серцевою недостатністю на 21%, та смерті від будь-якої причини на 16% у групі валсартану і сакубітрілу порівняно з еналаприлом ($p < 0,001$ для всіх результатів). Крім того, терапія валсартану і сакубітрілу супроводжувалась покращенням якості життя пацієнтів ($p = 0,001$). Водночас між групами не було виявлено статистично значущих відмінностей щодо частоти виникнення фібриляцій передсердь та погіршення функції нирок. За результатами додаткового аналізу клінічної ефективності досліджуваного лікарського засобу (*Desai et al., 2016*) було встановлено, що повторні госпіталізації від будь-яких причин протягом 30 днів після госпіталізації, пов'язаної з серцевою недостатністю, частіше виникали в групі еналаприлу (21%) порівняно з групою валсартану і сакубітрілу (17,8%) зі статистично значущою різницею ($p = 0,031$).

За результатами аналізу безпеки (*McMurray et al., 2014*) встановлено, що найчастіше у групі валсартану і сакубітрілу спостерігалась артеріальна гіпотензія, тоді як кашель, гіперкаліємія та порушення функції нирок частіше реєструвались у пацієнтів, які отримували еналаприл. Також повідомлялось про випадки ангіоневротичного набряку. Відповідно до даних PSUR, профіль безпеки валсартану і сакубітрілу оцінюється як прийнятний, а співвідношення користь/ризик – як сприятливе.

Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для валсартану і сакубітрілу для дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка порівняно із еналаприлом становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні застосування валсартану і сакубітрілу для лікування дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка є ефективними порівняно із застосуванням еналаприлу за умови використання заявленої конфіденційної цінової пропозиції, проте за умови використання відкритої ціни

на валсартан і сакубітріл з офіційних джерел - витрати на заявлений лікарський засіб стають малоефективними.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при поступовому переході пацієнтів на застосування валсартану і сакубітрілу додаткові витрати можуть коливатися орієнтовно від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні встановлено, що при переході на валсартан і сакубітріл вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні (176 млн грн).

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

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

За даними дослідження PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014) встановлено, що застосування валсартану і сакубітрілу протягом медіани спостереження 27 місяців знижує ризик смерті від серцево-судинних причин та першої госпіталізації, пов'язаної з серцевою недостатністю, як за оцінкою композитного результату, так і окремих його компонентів, знижує ризик смерті від будь-якої причини порівняно порівняно з еналаприлом ($p < 0,001$ для всіх результатів) та покращує стан пацієнтів за оцінкою симптомів та якості життя ($p = 0,001$); щодо частоти виникнення фібриляції передсердь та погіршення функції нирок відмінностей між групами не виявлено. Також було встановлено, що частота повторних госпіталізацій була меншою в групі валсартану і сакубітрілу порівняно з групою еналаприлу, $p = 0,031$ (Desai et al., 2016).

Безпека застосування лікарського засобу

За даними дослідження PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014) було встановлено, що артеріальна гіпотензія частіше виникала в групі валсартану і сакубітрілу, тоді як в групі порівняння частіше виникали кашель, гіперкаліємія та порушення функції нирок. Також були випадки ангіоневротичного набряку. Загалом профіль безпеки за даними аналізу періодичного звіту про безпеку з 01.08.2023 року до 31.07.2024 року валсартану і сакубітрілу оцінюється як прийнятний, а співвідношення користь/ризик - сприятливе.

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

Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат для валсартану і сакубітрілу для дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка порівняно із еналаприлом становить ██████████ грн/QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні застосування валсартану і сакубітрілу для лікування дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого

шлуночка порівняно із застосуванням еналаприлу є ефективними за умови використання заявленої конфіденційної ціни на заявлений лікарський засіб та малоефективними за умови використання відкритої ціни на заявлений лікарський засіб з офіційних джерел.

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

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при поступовому переході пацієнтів на валсартан і сакубітріл додатковий вплив на бюджет може орієнтовно коливатися у межах від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у всі роки буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) в Україні.

Якість доказових даних

Висока методологічна якість дослідження рандомізованого, подвійно сліпого дослідження фази III PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014).

Організаційні критерії

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

Застосування валсартану і сакубітрілу не потребує суттєвих організаційних змін у системі надання медичної допомоги. Лікування може бути інтегроване у чинну практику ведення пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Водночас терапія потребує регулярного моніторингу артеріального тиску, функції нирок та рівня калію. Очікуване зниження частоти госпіталізації може сприяти зменшенню навантаження на стаціонарну допомогу.

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

За розрахунками заявника кількість дорослих пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ на основі показника поширеності (1-2%) може варіювати в межах від 151 864 до 147 517 осіб або від 303 729 до 295 035 осіб на 2025-2029 роки. Водночас за даними електронної системи охорони здоров'я у період з 2021 по 2026 рік зареєстровано 134 172 дорослих пацієнти з хронічною серцевою недостатністю з урахуванням частки пацієнтів зі зниженою ФВЛШ 40-60% оцінка попередньої потреби охорони здоров'я може становити від 53 668 до 80 503 пацієнтів.

Отже, за результатами проведення державної ОМТ валсартану і сакубітрілу було встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах щодо оцінки композитної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин або перша госпіталізація, пов'язана з серцевою недостатністю), а також смерті від будь-якої причини та якості життя порівняно з еналаприлом, сприятливий профіль безпеки та високу якість доказових даних. Також валсартан і сакубітріл рекомендований Всеукраїнською асоціацією кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої

недостатності (2024) та міжнародними клінічними настановами для лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ. Було встановлено, що витрати на валсартан і сакубітрил є ефективними за умови використання заявленої цінової пропозиції та малоефективними за умови використання відкритої ціни на заявлений лікарський засіб, а вплив на бюджет є великим та таким, що перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні (при умові розрахунку потреби на основі показника поширеності 1% пацієнтів із серцевою недостатністю, що є більшим від даних електронної системи охорони здоров'я України). Зазначаємо, що відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів на ринку України наявні відповідні генеричні лікарські засоби.

Таким чином, враховуючи вищезазначене, рекомендовано включення лікарського засобу валсартан і сакубітрил (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50, 100 та 200 мг) до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. №333, з метою його застосування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ, за наявності відповідних бюджетних асигнувань.

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

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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