



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

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

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

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: заліза карбоксимальтоза

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: 19.12.2023.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 19.12.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ФЕРИНЖЕКТ[®], розчин для ін'єкцій та інфузій, 50 мг/мл, по 2 мл або по 10 мл у флаконі; по 1 або 5 флаконів у картонній коробці;

РП UA/13356/01/01, термін дії з 24.01.2019 по 24.01.2024.

Виробник ІДТ Біологіка ГмбХ (виробництво нерозфасованої продукції, первинна та вторинна упаковка, випробування контролю якості (стерильність)), Німеччина;

¹<http://www.drhz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%E7%E0%EB%B3%E7%E0%20%EA%E0%F0%E1%EE%EA%F1%E8%E0%EB%FC%F2%EE%E7%E8>

Віфор (Інтернешнл) Інк. (вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії, випробування контролю якості (за винятком стерильності)), Швейцарія;

ВАЛІДА (вторинна упаковка), Швейцарія.

Заявник Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія

2) торговельна назва лікарського засобу:

ФЕРИНЖЕКТ®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ferric carboxymaltose

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

діюча речовина: залізо у вигляді заліза карбоксимальтози; 1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза;

допоміжні речовини: натрію гідроксид та кислота хлористоводнева (для коригування рН), вода для ін'єкцій;

5) форма випуску:

розчин для ін'єкцій та інфузій, 50 мг/мл, по 2 мл або по 10 мл у флаконі; по 1 або 5 флаконів у картонній коробці.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Під час і після кожного введення лікарського засобу Феринжект® слід спостерігати за пацієнтами щодо виникнення ознак та симптомів реакцій гіперчутливості.

Феринжект® можна вводити лише за умови, що медичний персонал, який має досвід оцінювання та лікування анафілактичних реакцій, готовий до негайних дій, і за наявності приміщення, належним чином обладнаного засобами для проведення реанімаційних заходів. Пацієнта слід спостерігати на предмет проявів побічних ефектів щонайменше протягом 30 хвилин після кожного введення лікарського засобу Феринжект®.

Дозування

Дозування лікарського засобу Феринжект® проводиться у декілька етапів:

1. Визначення індивідуальної потреби у залізі.
2. Розрахунок і введення доз заліза.
3. Перевірка запасів заліза після поповнення.

Крок 1. Розрахунок необхідної кількості заліза

Індивідуальну кількість заліза, необхідну для поповнення запасів заліза із застосуванням лікарського засобу Феринжект®, можна визначити на основі маси тіла пацієнта та рівня гемоглобіну (Hb). Потребу в залізі слід визначати за формулою Ганзоні або за спрощеною схемою дозування.

Використання формули Ганзоні рекомендується для пацієнтів, яким потрібна доза, адаптована до їхніх індивідуальних потреб, наприклад пацієнтам із нервовою анорексією, кахексією, ожирінням або вагітним жінкам. Дефіцит заліза повинен бути підтверджений лабораторними дослідженнями згідно з показаннями.

Крок 2. Розрахунок і введення доз заліза

Феринжект® слід вводити у відповідних дозах залежно від визначеної необхідної кількості заліза.

Одноразова доза лікарського засобу Феринжект® не повинна перевищувати такі величини:

- 15 мг заліза/кг маси тіла (при введенні шляхом внутрішньовенної ін'єкції) або
- 20 мг заліза/кг маси тіла (при введенні шляхом внутрішньовенної інфузії);
- 1000 мг заліза (20 мл лікарського засобу Феринжект®).

Максимальна рекомендована кумулятивна доза лікарського засобу Феринжект® становить 1000 мг заліза (20 мл Феринжект®) на тиждень. Якщо кумулятивна доза заліза перевищує 20 мг заліза/кг маси тіла або 1000 мг заліза у лікарському засобі Феринжект®, дозу слід розділити на два введення з інтервалом щонайменше 1 тиждень.

Крок 3. Перевірка запасів заліза після поповнення

Залежно від стану конкретного пацієнта, лікарю слід проводити повторні обстеження (включаючи аналізи крові). Рівень гемоглобіну слід повторно визначати не раніше ніж через 4 тижні після останнього введення лікарського засобу Феринжект®, щоб було достатньо часу для еритропоезу та утилізації заліза. Якщо пацієнт потребує подальшого поповнення запасів заліза, потребу в залізі слід перерахувати за формулою Ганзоні чи за спрощеною схемою дозування.

Спосіб введення

Феринжект® вводять виключно внутрішньовенно: шляхом ін'єкції, шляхом інфузії або у нерозведеному вигляді шляхом ін'єкції безпосередньо у венозну частину діалізатора під час процедури гемодіалізу. Феринжект® не можна вводити внутрішньом'язово або підшкірно.

Діти

Ефективність та безпека застосування препарату Феринжект® дітям та підліткам не досліджувалися, тому не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам цієї вікової категорії.

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

ФЕРИНЖЕКТ®, розчин для ін'єкцій та інфузій, 50 мг/мл, по 2 мл або по 10 мл у флаконі; по 1 або 5 флаконів у картонній коробці;

РП UA/13356/01/01, термін дії з 24.01.2019 по 24.01.2024.

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

Механізм дії

Після внутрішньовенного введення карбоксимальтозний комплекс заліза переважно засвоюється ретикулоендотеліальною системою печінки, кістковим мозком та селезінкою. Залізо використовується головним чином для синтезу гемоглобіну, а також міоглобіну та залізовмісних ферментів, а також залізо зберігається у печінці як депоноване.

Фармакодинаміка

Розчин препарату Феринжект® містить залізо у стабільному стані – комплексі заліза (III), що складається з полінуклеарного ядра гідроксиду заліза (III) з вуглеводним полімером, що постачає залізо, є придатне до використання та транспортування заліза в організмі, та білки, що депонують залізо (трансферин та феритин). У дослідженні із ⁵⁹Fe- та ⁵²Fe-міченим препаратом Феринжект® за участю 6 пацієнтів із залізодефіцитною анемією або нирковою анемією було виявлено засвоєння 61% – 99% заліза еритроцитами через 24 дні після введення препарату. У пацієнтів із залізодефіцитною анемією використання складало 91% - 99%, а у пацієнтів з нирковою анемією 61% – 84%.

Фармакокінетика

Розподіл. Після введення разової дози препарату Феринжект®, яка містить від 100 до 1000 мг заліза, пацієнтам з залізодефіцитною анемією, пікові рівні загального заліза в сироватці крові від 37 до 333 мкг/мл досягалися протягом 15 хвилин та 1,21 години відповідно. Об'єм розподілу центрального компартмента відповідав об'єму плазми (приблизно 3 л).

Позитронемісійна томографія показала, що залізо радіоміченого препарату Феринжект® виводиться з крові, потрапляє до кісткового мозку та ретикулоендотеліальної системи печінки та селезінки.

Метаболізм. Карбоксимальтозне залізо головним чином поглинається ретикулоендотеліальною системою печінки, кісткового мозку та незначною мірою селезінкою, і розпадається на гідроксид заліза та вуглеводи, причому залізо зв'язується, формуючи феритин. Залізо стає доступним для еритропоезу через трансферин, якщо це є необхідним. Вуглеводні продукти розпаду являють собою мальтотетраозу, мальтотриозу, мальтозу та глюкозу.

Елімінація. Плазматичний кліренс введеного заліза швидкий, з кінцевим періодом напіввиведення від 7 до 12 годин та середнім часом утримання препарату від 11 до 18 годин.

Кінетика у особливих груп пацієнтів. Дослідження за участю дітей не проводилися. Дослідження за участю пацієнтів із печінковою недостатністю не проводилися.

Фармакотерапевтична група: Антианемічні засоби. Препарати заліза. Препарати заліза для парентерального введення. Код АТХ В03А С.

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

Застосування заліза карбоксимальтози показане для амбулаторних пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза.

Дефіцит заліза є поширеним станом у пацієнтів із серцевою недостатністю, який може впливати на зниження фізичної активності, повторні госпіталізації через серцеву недостатність та смертність від усіх причин. У пацієнтів із серцевою недостатністю дефіцит заліза визначається як концентрація феритину в сироватці крові <100 нг/мл або 100–299 нг/мл із насиченням трансферину <20%. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2021 р.) внутрішньовенне застосування заліза

карбоксимальтози покращує симптоми, фізичну активність та якість життя пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (<45%). Застосування заліза карбоксимальтози зменшує кількість повторних госпіталізацій через серцеву недостатність у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (<50%), нещодавно госпіталізованих із приводу загострення серцевої недостатності. Пероральне застосування препаратів заліза не рекомендується для лікування дефіциту заліза, оскільки не впливає на рівень заліза та не покращує фізичну активність у пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза².

Тому показанням для медичного застосування, за яким подається заява та досьє, є застосування заліза карбоксимальтози у пацієнтів із дефіцитом заліза із хронічною серцевою недостатністю, 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:

Застосування препарату показане пацієнтам у разі недостатньої ефективності, неефективності або неможливості перорального прийому залізовмісних препаратів, наприклад, у зв'язку з непереносимістю пероральних препаратів заліза або за наявності захворювань шлунково-кишкового тракту (таких як виразковий коліт), коли пероральні препарати заліза можуть спровокувати загострення хвороби, або за умови резистентного до терапії залізодефіцитного стану, коли є підозра, що препарати заліза не застосовуються належним чином.

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

У досьє зазначено, що відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки», серцево-судинні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки.

Заявником надається інформація, що дефіцит заліза визнано важливим супутнім захворюванням і незалежним предиктором наслідків у пацієнтів з гострою та хронічною серцевою недостатністю. Це одне з найпоширеніших (приблизно 50%) супутніх розладів, наявних у пацієнтів з СН, і пов'язане з поганим прогнозом, погіршенням фізичного самопочуття, непереносимістю фізичних навантажень, повторними госпіталізаціями та подальшим збільшенням смертності, незалежно від наявності анемії. Застосування препаратів заліза може потенційно покращити життя та забезпечити більші переваги у виживанні хворих на хронічну серцеву недостатність із дефіцитом заліза. У той час як пероральний прийом заліза протипоказаний головним чином через несприятливі

² <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false>

шлунково-кишкові побічні ефекти, внутрішньовенне застосування препаратів заліза у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю може сприяти покращенню показників частоти госпіталізацій та смертності. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності дефіцит заліза може бути незалежно від анемії і присутній у 55% пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та у 80% пацієнтів із гострою серцевою недостатністю³.

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 (СН) – синдром, який призводить до зниження насосної функції серця, гіперактивації нейрогормональних систем та високої смертності. Поширеність хронічної СН (ХСН) у загальній популяції становить 1,5–2%, серед осіб старше 65 років вона сягає 6–10%^{4,5}. За даними обсерваційних досліджень смертність від СН сягає 30-60% впродовж 3-5 років від появи даного ускладнення⁶. СН продовжує залишатись потенційно кінцевою стадією кардіоваскулярної патології.

Дефіцит заліза (ДЗ) – дуже поширене супутнє захворювання при ХСН незалежно від статі, раси, наявності анемії та фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ)^{7,8,9}. За різними даними від 50% до 60% хворих з ХСН з або без анемії мають знижені показники обміну заліза^{10,11}. Залізодефіцит у хворих на ХСН визначається на рівні сироваткового феритину 100 мг/мл або в межах 100-299 мг/мл на тлі показника насиченості залізом трансферину 20%¹². Ці критерії відрізняються від критеріїв ДЗ у загальної популяції¹³. Існуючі дані вказують на більший ризик виникнення ДЗ при ХСН у жінок, осіб похилого віку, з анемією та більш виражену СН. Функціональний клас за Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією (NYHA) постійно проявляє зворотній зв'язок зі станом обміну заліза і є потужним предиктором розвитку анемії. ДЗ є поширеним станом у пацієнтів

³ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false>

⁴ Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure / V.L. Roger // Circ. Res. – 2013. – Vol. 113 (6). – P. 646–659

⁵ Zannad F. Heart failure burden and therapy / F. Zannad, N. Agrinier, F. Alla // EP Europace. – 2009. – Vol. 11 (Suppl. 5). – P. V1–V9).

⁶ Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2013 May;34(19):1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337. Epub 2012 Oct 24

⁷ Іванов В.П., Колесник М.О., Колесник О.М., Іванова Є.І. Проблема лікування анемії у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Медичні перспективи. 2018/ Том XXIII/1 ч. 2, [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part2\).126939](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part2).126939)

⁸ Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. Eur J Heart Fail. 2014;16:1125-32. doi: 10.1002/ejhf.161

⁹ Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. Eur J Heart Fail. 2011;13:61-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfq167

¹⁰ Klip I, Comin-Colet J, Voors A, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am. Heart J. 2013;165:575-82. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017

¹¹ Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. Eur J Heart Fail. 2011;13:61-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfq167

¹² Ponikowski P, Voors A, Anker S., Bueno H, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Europ Heart J. 2016;37(27):2129 – 2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

¹³ Goddard A, James M, McIntyre A, Scott B on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011;60:1309-16. doi:10.1136/gut.2010.228874

із СН, пов'язаний зі зниженою функціональною здатністю та підвищеним ризиком госпіталізацій і смертності^{14,15,16}.

Для розрахунку попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі у досє було використано показник поширеності СН серед загальної популяції за даними вітчизняних та іноземних літературних джерел, який становить 1-2% для визначення потенційно найменшої та найбільшої цільових когорт пацієнтів. Для розрахунку кількості пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ на наступному етапі було застосовано метод регресійного аналізу, який базувався на оцінці тенденції щодо зміни чисельності постійного населення в Україні відповідно до даних Державної служби статистики України за 2014-2021 роки, оскільки офіційна медична статистика в Україні про кількість пацієнтів з ХСН відсутня¹⁷. Показник захворюваності пацієнтів з СН, який становить 0,37%, було розраховано на основі даних публікацій *Ziaeiian et al., 2017* та *Gerber et al., 2015*. Розрахунок мінімального та максимального числа випадків СН за період 2014–2021 рр. було проведено за допомогою застосування експоненціальної регресійної моделі. При проведенні регресійного аналізу для прогнозування числа випадків СН було визначено, що кількість хворих на СН у 2022 р. може коливатись від 337 228 (1% поширеності, 95% СІ: 336 858–337 598) до 674 457 осіб (2% поширеності, 95% СІ: 673 716–675 198).

Для визначення потенційної кількості амбулаторних пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ та супутнім ДЗ, враховуючи розрахований прогноз кількості дорослих пацієнтів із СН, а також хронічний статус СН і знижену ФВЛШ у складі критеріїв аналізу та оцінки цільової когорти пацієнтів на 2022–2027 рр. було використано наступні дані:

- частка амбулаторних пацієнтів з ХСН, яка становить 59,5% за даними публікації *Crespo-Leiro et al., 2016*¹⁸;
- частка пацієнтів із ФВЛШ $\leq 40\%$, яка становить 50% за даними публікації *Sameer et al., 2012*¹⁹;
- частка пацієнтів із ХСН, ФВЛШ $\leq 40\%$ і ДЗ, яка становить 46,3% (середньозважене значення за даними публікацій *Jankowska et al., 2011*²⁰; *Enjuanes et al., 2014*²¹; *Klip et al., 2013*²² та *Tkaczyszyn et al., 2018*²³).

¹⁴ Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcao LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:782–793. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.027

¹⁵ Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, Valero E, García-Blas S, Cardells I, Bodí V, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure *Eur J Heart Fail.* 2016;18:798–802. doi: 10.1002/ejhf.513

¹⁶ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975. doi: 10.1002/ejhf.592

¹⁷ <https://www.ukrstat.gov.ua/>

¹⁸ Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. On behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. 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; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ejhf.566>

¹⁹ Sameer A., Wenyaw C., Blykem B. Et al. Impact of Non-Cardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved versus Reduced Ejection Fraction, *J Am Coll Cardiol.* 2012 March 13; 59 (11): 998–1005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687406/>

²⁰ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1071916411010505>

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768464/>

²² <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870313000744>

²³ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.820>

Проведений аналіз щорічної кількості хворих на ХСН зі зниженою ФВЛШ дає підстави вважати, що впродовж 2023–2027 рр. кількість пацієнтів, яким може бути показано застосування заліза карбоксимальтози, буде зменшуватись від 46 125 до 44 823 осіб при 1% поширеності СН в загальній чисельності населення та від 92 250 до 89 647 осіб при 2% поширеності СН в загальній чисельності населення України (таблиця 1). Кількість нових пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, яким може бути застосовано заліза карбоксимальтоза при 1% поширеності СН в загальній чисельності населення або від 169 до 328 осіб при 2% поширеності СН в загальній чисельності населення України.

Таблиця 1. Прогнозована кількість амбулаторних пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, яким може бути застосовано заліза карбоксимальтоза при діапазоні показника поширеності СН від 1% до 2%

Рік	2023	2024	2025	2026	2027
Орієнтовна кількість пацієнтів	46 125	46 800	45 474	45 149	44 823
	–	–	–	–	–
	92 250	91 600	90 949	90 298	89 647

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі.

Цільовою популяцією є амбулаторні пацієнти з ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ. У досьє при розрахунках потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі враховані показники поширеності СН відповідно до даних Державної служби статистики на основі загальної чисельності населення України, частка амбулаторних пацієнтів з ХСН, частка пацієнтів із ФВЛШ $\leq 40\%$, частка пацієнтів із ХСН, ФВЛШ $\leq 40\%$ і ДЗ, показник захворюваності.

В досьє було враховано відсоток амбулаторних пацієнтів з ХСН відповідно до даних публікації Crespo-Leiro et al., 2016, який становить 59,5%, що є прийнятним відповідно до визначеної цільової популяції, проте не охоплює потенційну кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування досліджуваного лікарського засобу, оскільки відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності внутрішньовенне застосування заліза карбоксимальтози показано для усіх пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

Врахування показника захворюваності при розрахунку потреби в досьє було недоцільним, оскільки кількість пацієнтів була спрогнозована на основі показників поширеності СН методом регресійного аналізу за даними Державної служби статистики, який базувався на оцінці тенденції щодо зміни чисельності постійного населення в Україні. Враховуючи велику кількість пацієнтів, які потребують застосування заліза карбоксимальтози, використання показника захворюваності в розрахунку потреби охорони здоров'я суттєво не впливає на остаточний результат.

На невизначеність щодо розрахунку попередньої оцінки потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі впливає відсутність офіційних статистичних даних щодо досліджуваної нозології.

З метою аналізу ситуації щодо потенційної кількості пацієнтів та проведення діагностики дефіциту заліза у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. За інформацією, наданою спеціалістами Національного наукового центру "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України" було зазначено, що на поточний момент діагностика дефіциту заліза за кошти державного бюджету не проводиться. Враховуючи, що 60% пацієнтів з СН мають дефіцит заліза незалежно від наявності анемії, корекції даного стану орієнтовно може потребувати 250-300 тисяч осіб. За повідомленням Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру регулярний скринінг ДЗ у пацієнтів з СН не проводиться.

Отже, враховуючи вищезазначене, розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є прийнятним відповідно до визначеної цільової популяції, проте не охоплює всіх пацієнтів, які потенційно можуть потребувати застосування досліджуваного лікарського засобу, має ступінь невизначеності через відсутність офіційних статистичних даних та відсутність проведення рутинної діагностики на виявлення дефіциту заліза у пацієнтів з досліджуваною нозологією.

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 обох статей із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

У відповідь на звернення уповноваженого органу щодо уточнення інформації стосовно визначення цільової популяції, заявником було зазначено, що цільовою популяцією для проведення державної оцінки медичних технологій (ОМТ) є амбулаторні дорослі пацієнти обох статей із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

Втручання (I, intervention) – заліза карбоксимальтоза, розчин для ін'єкцій та інфузій (Феринжект®), 1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза. Вводиться виключно внутрішньовенно. Разова доза препарату не повинна перевищувати 1000 мг заліза (20 мл) на добу або 20 мг заліза (0,4 мл) на кг. Загальну кумулятивну дозу препарату (в мг заліза) слід розраховувати для кожного пацієнта індивідуально та не перевищувати її згідно інструкції для медичного застосування.

Компаратор (C, comparator) – плацебо (спостереження).

Кінцеві точки (O, outcomes) – смертність, госпіталізація, 6-хвилинний тест ходьби, профіль безпеки, якість життя.

Тип дослідження (S, study type) - прямі порівняльні клінічні дослідження III-IV фази, систематичні огляди та метааналізи.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора плацебо (спостереження) у досьє були враховані наступні критерії:

- відсутність в Національному переліку основних лікарських засобів відповідних лікарських засобів у формі розчину для ін'єкцій та інфузій та з показаннями щодо застосування у пацієнтів у разі недостатньої ефективності, неефективності або неможливості перорального прийому залізовмісних препаратів;

- відсутність централізованих медичних закупівель лікарських засобів у формі розчину для ін'єкцій/інфузій та за відповідним показанням щодо застосування у пацієнтів у разі недостатньої ефективності, неефективності або неможливості перорального прийому залізовмісних препаратів за державний кошт;

- необхідність парентерального введення заліза при його дефіциті, відсутність ефективності пероральних форм заліза у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та наявність рекомендацій призначення заліза карбоксимальтози у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, оскільки ефективність була доведена декількома рандомізованими клінічними дослідженнями^{24,25,26,27};

- відсутність специфічного медикаментозного лікування ДЗ у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ, що є найдешевшою практикою в системі охорони здоров'я.

За результатами верифікації вибору компаратора уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова), вибір компаратора є коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

Для виконання порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень застосування заліза карбоксимальтози було знайдено 20 публікацій в базі даних PubMed і 64 публікації в базі даних Cochrane Library. Після виключення повторів та публікацій, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO, для подальшого аналізу були відібрані 4 публікації:

²⁴ Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін., Серцева недостатність та коморбідні стани. Спеціальний випуск. Додаток №1 до журналу «Серцева недостатність та коморбідні стани» №1. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017)

²⁵ 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021)00, 1-128
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

²⁶ Society Guidelines. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. Justin A. Ezekowitz, Eileen O'Meara, Michael A. McDonald, Howard Abrams, et al. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022> 0828-282X/. 2017 Canadian Cardiovascular Society.

²⁷ Paul A. Heidenreich, Biykem Bozkurt, David Aguilar 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, 79 (17) e263–e42

- *Anker et al., 2009*²⁸ (описує дослідження FAIR-HF);
- *Ponikowski et al., 2014*²⁹ (описує дослідження CONFIRM-HF);
- *Ponikowski et al., 2020*³⁰ (описує дослідження AFFIRM-AHF);
- *EUCTR2008-001503-26-DE, 2008*³¹ (описує дослідження EFFICACY-HF).

За даними досьє до аналізу клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози та плацебо для терапії пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ були включені дослідження FAIR-HF (*Anker et al., 2009*), CONFIRM-HF (*Ponikowski et al., 2014*) та AFFIRM-AHF (*Ponikowski et al., 2020*). Дослідження EFFICACY-HF було виключено з подальшого аналізу через невеликий набір учасників. Публікацію *Jankowska et al, 2021*³², присвячену якості життя пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ при застосуванні заліза карбоксимальтози та плацебо, було включено у додатковий клінічний аналіз.

Як зазначено в досьє, в публікації *Anker et al., 2009*, яка описує рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження **FAIR-HF**, представлені показники ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо у амбулаторних пацієнтів старше 18 років з ХСН II або III класу NYHA, ФВЛШ $\leq 40\%$ (для пацієнтів з II класом NYHA) або $\leq 45\%$ (для III класу NYHA), ДЗ (феритин сироватки < 100 нг/мл або між 100 і 299 нг/мл із насиченням трансферину $< 20\%$, рівень гемоглобіну від 95 до 135 г/л). В дослідженні приймали участь 459 пацієнтів з 25 червня 2007 року по 31 грудня 2008 року. Серед пацієнтів, які отримували заліза карбоксимальтозу, 50% повідомили про значне або помірне покращення стану порівняно з 28% пацієнтів, які отримували плацебо, згідно із загальною оцінкою пацієнтів (OR 2,51; 95% CI 1,75-3,61). Серед пацієнтів, які отримували заліза карбоксимальтозу, 47% мали I або II функціональний клас за NYHA на 24-му тижні порівняно з 30% пацієнтів, які отримували плацебо (OR на покращення на один клас 2,40; 95% CI 1,55-3,71). В дослідженні FAIR-HF спостерігалась статистично значуща різниця за результатом 6-хвилинного тесту ходьби впродовж 24 тижнів (середнє значення ефекту лікування від 21 ± 6 до 35 ± 8 м, $p < 0,001$) на користь застосування заліза карбоксимальтози, враховуючи порівнювані базові значення (274 ± 105 м в групі заліза карбоксимальтози проти 269 ± 109 м в групі плацебо). Результати були подібними у пацієнтів з анемією та без анемії. За допомогою застосування заліза карбоксимальтози спостерігалось значне збільшення відстані під час тесту 6-хвилинної ходьби та оцінки якості життя. Показники клінічної ефективності щодо смертності, побічні реакції і серйозні побічні реакції були подібними в двох групах дослідження.

За даними досьє в публікації *Ponikowski et al., 2014*, яка описує рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження **CONFIRM-HF**, представлені показники ефективності

²⁸ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0908355>

²⁹ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/11/657/491882>

³⁰ https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/174536620/1_s2.0_S0140673620323394_main.pdf

³¹ EUCTR2008-001503-26-DE, Effect of Ferric Carboxymaltose on exercise Capacity and Cardiac function in patients with iron deficiency and chronic Heart Failure (EFFICACY-HF) - EFFICACY-HF, <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001503-26-DE, 2008>

³² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34080008/>

застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо у амбулаторних пацієнтів старше 18 років з ХСН II або III класу NYHA, ФВЛШ $\leq 45\%$, ДЗ (феритин сироватки < 100 нг/мл або між 100 і 300 нг/мл із насиченням трансферину $< 20\%$, рівень гемоглобіну < 150 г/л). В 52 тижневому дослідженні приймали участь 304 пацієнти з вересня 2011 року по лютий 2013 року. Протягом усього дослідження було виявлено покращення класу NYHA, загальна оцінка пацієнта (PGA), якості життя та показника втоми у пацієнтів, які отримували заліза карбоксимальтозу, з наявною статистичною значущою різницею в результаті, що спостерігалася з 24-го тижня. При застосуванні заліза карбоксимальтози значно знижувався ризик госпіталізації через загострення СН (HR 0,39; 95% CI (0,19–0,82), $p = 0,009$). Базові значення відстані за 6-хвилинним тестом ходьби були подібними у групі лікування (заліза карбоксимальтоза) 288 ± 98 м проти 302 ± 97 м в групі плацебо в дослідженні CONFIRM-HF. На 24-му тижні в групі заліза карбоксимальтози було виявлено збільшення відстані при 6-хвилинному тесті ходьби на 18 ± 8 м, тоді як у групі плацебо спостерігалася зменшення відстані при 6 хвилинному тесті на 16 ± 8 м. Це призвело до значної різниці в зміні відстані за 6-хвилинним тестом ходьби на 33 ± 11 м на 24-му тижні порівняно з плацебо ($p = 0,002$). Лікувальний ефект застосування заліза карбоксимальтози зберігався до 52-го тижня (різниця заліза карбоксимальтози проти плацебо: 36 ± 11 м, $p < 0,001$). Кількість смертей і частота побічних ефектів були порівняними в обох групах.

В досьє зазначається, що в публікації *Ponikowski et al., 2020*, яка описує 52 тижневе рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження **AFFIRM-AHF**, представлені показники ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо у пацієнтів старше 18 років, госпіталізованих через загострення СН, які отримали 40 мг внутрішньовенно фуросемід (або еквівалент) і мали ФВЛШ $\leq 50\%$. Крім того, відповідні пацієнти мали ДЗ, що визначався як сироватковий феритин менше 100 нг/мл або 100–299 нг/мл із насиченням трансферину менше 20%. В дослідженні приймали участь 1132 пацієнти з 21 березня 2017 року до 30 липня 2019, яких було рандомізовано 1:1 до обох груп. Характеристики пацієнтів були збалансовані між групами лікування.

Відповідно до результатів публікації *Ponikowski et al., 2020* 293 первинні події (комбінована кінцева точка, яка включала кількість загальних випадків госпіталізацій через СН та смерть через серцево-судинні події) (57,2 на 100 пацієнто-років) виникли в групі заліза карбоксимальтози проти 372 первинних подій (72,5 на 100 пацієнто-років), які виникли в групі плацебо (RR 0,79; 95% CI 0,62–1,01, $p = 0,059$). 370 загальних випадків госпіталізацій через серцево-судинні події та смерть через серцево-судинні події (комбінована кінцева точка) відбулися в групі заліза карбоксимальтози та 451 у групі плацебо (RR 0,80; 95% CI 0,64–1,00, $p = 0,050$). Не було досягнуто статистично значущої різниці в кількості смертей через серцево-судинні події між двома групами (77 [14%] з 558 у групі заліза карбоксимальтози проти 78 [14%] з 550 у групі плацебо; HR 0,96; 95% CI 0,70–1,32, $p = 0,81$). 217 загальних випадків госпіталізацій через СН

відбулися в групі заліза карбоксимальтози та 294 – у групі плацебо (RR 0,74; 95% CI 0,58–0,94, $p = 0,013$). Перша госпіталізація через СН або смерть через серцево-судинні події (комбінована кінцева точка) виникли у 181 (32%) пацієнта в групі карбоксимальтози заліза та 209 (38%) у групі плацебо (HR 0,80; 95% CI 0,66–0,98, $p = 0,030$). Тривалість госпіталізації через СН і смертність через серцево-судинні події для пацієнтів, які отримували заліза карбоксимальтозу була меншою порівняно з плацебо (369 днів на 100 пацієнто-років проти 548 днів на 100 пацієнто-років; RR 0,67; 95% CI 0,47–0,97, $p = 0,035$). Загалом було 295 госпіталізацій через серцево-судинні події в групі заліза карбоксимальтози та 374 у групі плацебо (RR 0,77; 0,62–0,95, $p = 0,015$). Серйозні побічні реакції виникли у 250 (45%) із 559 пацієнтів у групі заліза карбоксимальтози та у 282 (51%) із 551 пацієнта в групі плацебо. Отже, у пацієнтів із ДЗ, ФВЛШ менше 50% і стан яких стабілізувався після епізоду ГСН, лікування заліза карбоксимальтозою було безпечним і знижувало ризик госпіталізації через СН без видимого впливу на ризик виникнення серцево-судинної смертності.

В додатковий клінічний аналіз відповідно до даних досьє були включені результати дослідження AFFIRM-АНФ, які представлені в публікації *Jankowska et al., 2021*³³, що присвячене дослідженню якості життя пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ при застосуванні заліза карбоксимальтози та плацебо.

Базовий 12-пунктовий Канзаський опитувальник для хворих на кардіоміопатію (KCCQ-12), який було заповнено для 1058 (535 і 523) пацієнтів у групах заліза карбоксимальтози і плацебо, відповідно, проводили до рандомізації та на 2, 4, 6, 12, 24, 36 і 52 тижнях. Базове середнє значення загальної сумарної оцінки (OSS) KCCQ-12 \pm стандартна помилка становила $38,7 \pm 0,9$ (група заліза карбоксимальтози) і $37,1 \pm 0,8$ (група плацебо); відповідні значення загальної клінічної оцінки (CSS) становили $40,9 \pm 0,9$ і $40,1 \pm 0,9$. На 2-му тижні зміни OSS і CSS були подібними для заліза карбоксимальтози і плацебо. З 4 по 24 тижень пацієнти, яким було призначено заліза карбоксимальтозу, мали значно більше покращень у показниках OSS та CSS порівняно з плацебо (скоригована середня різниця (95% CI) на 4 тижень: $2,9 (0,5–5,3, p = 0,018)$ для OSS і $2,8 (0,3–5,3, p = 0,029)$ для CSS; скоригована середня різниця (95% CI) на 24-му тижні: $3,0 (0,3–5,6, p = 0,028)$ для OSS та $2,9 (0,2–5,6, p = 0,035)$ для CSS). На 52-му тижні ефект лікування послабився, але залишився на користь заліза карбоксимальтози.

У групах заліза карбоксимальтози і плацебо середній показник OSS KCCQ-12 покращився через 2 тижні після виписки (на $+18,5 \pm 1,2$ пункти та $+17,2 \pm 1,2$ пункти в групах заліза карбоксимальтози і плацебо відповідно). Різниця в зміні показника OSS між заліза карбоксимальтозою і плацебо не була статистично значущою ($p = 0,277$). Від 4 тижня до 24 тижня (тобто до кінця періоду лікування) різниця в показниках OSS була статистично значущою на користь заліза карбоксимальтози із середньою зміною $+2,9 (95\% \text{ CI } 0,5–5,3, p = 0,018)$ і $+3,0 (95\% \text{ CI } 0,3–5,6, p = 0,028)$ на 4 і 24 тижнях відповідно. Ці результати також були узгодженими в усіх CSS KCCQ-12. На 2-му тижні після виписки зміни CSS були подібними між заліза карбоксимальтозою і плацебо ($+20,94 \pm 1,18$ і $+20,10 \pm 1,21$

³³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8370759/>

відповідно). Середня зміна CSS на користь заліза карбоксимальтози на 4-му та 24-му тижнях становила +2,8 (95% CI 0,3–5,3, $p = 0,029$) та +2,9 (95% CI 0,2–5,6, $p = 0,035$), відповідно. На 52-му тижні ефект лікування все ще був присутній (відмінності скоригованих середніх змін для OSS і CSS на 52-му тижні становили +1,44 (95% CI – 1,45 до +4,33) і +0,63 (95% CI від –2,21 до +3,47) відповідно). За даними досьє у висновках дослідження автори публікації *Jankowska et al., 2021* зазначають, що у пацієнтів із ДЗ та СН зі зниженою ФВЛШ <50%, які стабілізувалися після епізоду загострення СН, лікування заліза карбоксимальтозою порівняно з плацебо призводить до клінічно значущого сприятливого впливу на якість життя вже через 4 тижні після початку лікування, яке триває до 24 тижня.

В досьє була проведена методологічна оцінка зазначених клінічних досліджень за 5-бальною шкалою Джадад та встановлено високу методологічну якість досліджень (5 балів з 5) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок в результатах дослідження.

При проведенні аналізу вторинних джерел в базах даних PubMed і Cochrane Library заявником було знайдено 6 та 14 систематичних оглядів/метааналізів відповідно.

За даними досьє до подальшого клінічного аналізу в рамках заявленої схеми PICO заявником було включено метааналіз на основі індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017*³⁴, систематичний огляд з метааналізом *Khan et al., 2020*³⁵ та метааналіз *Dalal et al., 2017*³⁶.

Метою метааналізу на основі індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017* було дослідження впливу застосування заліза карбоксимальтози порівняно з плацебо на повторні госпіталізації та смертність амбулаторних пацієнтів із СН та ДЗ.

Індивідуальні дані пацієнтів були отримані з досліджень FER-CARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF і CONFIRM-HF, у яких порівнювали заліза карбоксимальтозу з плацебо у пацієнтів із систолічною СН та ДЗ.

В досьє зазначається, що основним попередньо визначеним результатом метааналізу *Anker et al., 2017* була комбінована кінцева точка, яка включала повторні госпіталізації через серцево-судинні події та смертність через серцево-судинні події. Іншими комбінованими кінцевими точками були госпіталізації через СН і смертність через серцево-судинні події, госпіталізації через серцево-судинні події і смертність від усіх причин, а також госпіталізації через СН та смертність від усіх причин. Усі результати були оцінені в аналізі повторюваних подій і підтверджені аналізом часу до першої події.

Загалом було включено 839 пацієнтів, з яких 504 були рандомізовані для отримання заліза карбоксимальтози. Порівняно з тими, хто приймав плацебо, пацієнти, що отримували заліза карбоксимальтозу, мали нижчі показники частоти повторних госпіталізацій через серцево-судинні події і смертності через серцево-судинні події (RR 0,59; 95% CI 0,40–0,88; $p=0,009$). Терапія заліза

³⁴ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.823>

³⁵ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.13146>

³⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717300/>

карбоксимальтозою також призводила до зменшення частоти повторних госпіталізацій через СН і смертність через серцево-судинні події (RR 0,53; 95% CI 0,33–0,86; $p=0,011$), а також частоти повторних госпіталізацій через серцево-судинні події і смертність від усіх причин (RR 0,60; 95% CI 0,41–0,88; $p=0,009$). Аналіз часу до першої події показав подібні результати з дещо послабленими ефектами лікування. Введення заліза карбоксимальтози не було пов'язано з підвищеним ризиком побічних реакцій.

У висновках метааналізу на основі індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017* зазначено, що терапія заліза карбоксимальтозою була пов'язана зі зменшенням частоти повторних госпіталізацій через серцево-судинні події у пацієнтів із систолічною СН та ДЗ.

За даними досє метою систематичного огляду з метааналізом *Khan et al., 2020* було оцінити вплив лікування на смертність і госпіталізацію при застосуванні заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо у амбулаторних пацієнтів з СН та пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН. Всі пацієнти мали знижену ФВЛШ та ДЗ.

До систематичного огляду з метааналізом було включено 5 досліджень FER-CARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF, CONFIRM-HF та AFFIRM-AHF.

FER-CARS-01 та EFFICACY-HF є рандомізованими клінічними дослідженнями, що оцінювали вплив заліза карбоксимальтози у пацієнтів із СН, однак їх результати не були опубліковані окремо. Дослідження FER-CARS-01 та EFFICACY-HF включали загалом 50 пацієнтів, які отримували заліза карбоксимальтозу, і 29 пацієнтів, які отримували плацебо, з невеликою кількістю випадків (3 смерті через серцево-судинні події, 9 смертей від усіх причин і 7 випадків госпіталізації через СН). Результати досліджень були включені в метааналіз з використанням індивідуальних даних пацієнтів, які було опубліковано в метааналізі на основі індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017*, для комбінованої кінцевої точки, яка включала смертність через серцево-судинні події і повторні госпіталізації через СН, та повторних госпіталізацій через СН.

В усіх дослідженнях брали участь пацієнти з симптоматичною СН зі зниженою ФВЛШ (ФВЛШ від $\leq 35\%$ до $\leq 50\%$). Час спостереження становив 24 тижні в дослідженні FAIR-HF і 52 тижні в дослідженнях CONFIRM-HF і AFFIRM-AHF. Ризик похибок у FAIR-HF, CONFIRM-HF і AFFIRM-AHF був низьким, що було визначено інструментом Cochrane Risk of Bias³⁷. Ризик похибок у FER-CARS-01 та EFFICACY-HF визначити не вдалося.

У дослідження AFFIRM-AHF, FAIR-HF і CONFIRM-HF загалом було залучено 1868 пацієнтів. Кількість пацієнтів, які досягли комбінованої кінцевої точки – смертність від серцево-судинних подій або госпіталізація через СН, була значно нижчою у пацієнтів, які отримували терапію заліза карбоксимальтозою (OR 0,68; 95% CI 0,54–0,84; $I^2 = 69\%$). Подібним чином кількість пацієнтів із СН, госпіталізованих під час подальшого спостереження, була значно нижчою в

³⁷<https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials#:~:text=Version%20of%20the%20Cochrane,design%2C%20conduct%2C%20and%20reporting.>

групах заліза карбоксимальтози (OR 0,61; 95% CI 0,47–0,79; $I^2 = 72\%$). Застосування заліза карбоксимальтози суттєво не зменшує ризик смертності від усіх причин (OR 0,97; 95% CI 0,73–1,28; $I^2 = 0\%$) або смертності від серцево-судинних подій (OR 0,93; 95% CI 0,69–1,27; $I^2 = 0\%$) у пацієнтів із СН з ДЗ.

Для аналізу результатів дослідження AFFIRM-AHF та попередньо проведеного метааналізу індивідуальних даних пацієнтів було включено 1947 пацієнтів. Застосування заліза карбоксимальтози порівняно з плацебо значно знижувало показник комбінованої кінцевої точки, а саме частоту повторної госпіталізації через СН та смертність від серцево-судинних подій (RR 0,73; 95% CI 0,59–0,90; $I^2 = 54\%$). Застосування заліза карбоксимальтози порівняно з плацебо також суттєво знижувало ризик повторних госпіталізацій через СН (RR 0,68; 95% CI 0,54–0,85; $I^2 = 71\%$) і повторних госпіталізацій через серцево-судинні події (RR 0,71; 95% CI 0,59–0,86; $I^2 = 56\%$). Також було показано, що застосування заліза карбоксимальтози знижує показник комбінованої кінцевої точки, а саме частоту повторних госпіталізацій через серцево-судинні події та смертність від серцево-судинних подій (RR 0,74; 95% CI 0,61–0,90; $I^2 = 44\%$).

Отже, відповідно до даних досьє заліза карбоксимальтоза порівняно з плацебо значно знижує показник комбінованої кінцевої точки, а саме частоту повторної госпіталізації через СН та смертність від серцево-судинних подій у пацієнтів із СН з ДЗ. Ці результати в основному були зумовлені зменшенням частоти повторних госпіталізацій через СН. Проте, у той час як заліза карбоксимальтози значно знижує ризик повторних госпіталізацій через СН, не спостерігалось позитивного впливу на смертність від усіх причин або смертність від серцево-судинних подій у пацієнтів із СН з ДЗ.

В досьє зазначено, що метою метааналізу *Dalal et al., 2017* було оцінити вплив заліза карбоксимальтози на частоту госпіталізацій та смертність при ХСН (амбулаторні пацієнти з СН). Первинною кінцевою точкою була частота госпіталізацій через загострення СН. Вторинними кінцевими точками були госпіталізація через будь-які серцево-судинні події, смерть внаслідок погіршення СН та смерть з будь-яких серцево-судинних подій. Із 17 відібраних досліджень 2 дослідження (FAIR-HF та CONFIRM-HF) були включені в остаточний аналіз ($n = 760$; 455 у групі заліза карбоксимальтози і 305 у групі плацебо). В групі заліза карбоксимальтози наявна нижча частота госпіталізацій через загострення СН (RR 0,34; 95% CI 0,19–0,59, $p=0,0001$; $I^2 = 0\%$, $p = 0,71$), а також нижча частота госпіталізацій через будь-які серцево-судинні події (RR 0,49; 95% CI 0,35–0,70; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$, $p = 0,73$) в порівнянні з групою плацебо, гетерогенність в дослідженнях відсутня. Лікування заліза карбоксимальтозою суттєво не впливає на смертність через загострення СН (RR 0,49; 95% CI 0,02, 7,36; $p = 0,55$; гетерогенність $I^2 = 68\%$, $p = 0,08$). Перевага від застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо зберігається на користь досліджуваного лікарського засобу. Застосування заліза карбоксимальтози не призводило до суттєвого зниження смертності від серцево-судинних подій в порівнянні з плацебо (RR 0,80; 95% CI 0,40, 1,57; $p = 0,51$), проте ефективність

застосування заліза карбоксимальтози зберігається в порівнянні з плацебо. Гетерогенності в дослідженнях виявлено не було ($I^2 = 0\%$, $p = 0,45$).

За даними досьє у висновках метааналізу *Dalal et al., 2017* зазначено, що заліза карбоксимальтоза знижує частоту госпіталізації при ХСН, але може не впливати на зменшення смертності. Цей висновок потребує подальшої оцінки у великому, проспективному, рандомізованому контрольованому дослідженні.

В досьє зазначено, що за результатами проведеної пошукової стратегії первинних та вторинних джерел клінічних даних щодо застосування заліза карбоксимальтози у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ порівняно із плацебо систематичний огляд з метааналізом *Khan et al., 2020* було обране як основне джерело порівняльної клінічної ефективності медичних технологій, що оцінюються. Систематичний огляд *Khan et al., 2020* був визначений оновленим, актуальним, систематичним та таким, що відповідає визначеній схемі РІСО. Також в досьє повідомляється, що проведена пошукова стратегія доказових даних не виявила клінічних досліджень або інших доказів після дати публікації систематичного огляду *Khan et al., 2020*, присвячених застосуванню заліза карбоксимальтози у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ порівняно із плацебо.

До фармакоеконічного аналізу було включено результати клінічної ефективності за кінцевими точками застосування заліза карбоксимальтоза проти плацебо з систематичного огляду з метааналізом *Khan et al., 2020*:

- смерть з усіх причин (OR 0,97; 95% CI 0,73-1,28);
- смертність від серцево – судинних подій (OR 0,93; 95% CI 0,69-1,27);
- госпіталізація з приводу СН (RR 0,68; 95% CI 0,54-0,85).

Також в досьє повідомляється, що з метааналізу на основі індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017* до фармакоеконічного аналізу застосування заліза карбоксимальтоза проти плацебо було включено кінцеву точку:

- госпіталізація з усіх причин (RR 0,71; 95% CI 0,50-1,01).

В досьє представлено дані щодо порівняльної безпеки заявленого ЛЗ та медичної технології порівняння за заявленим у заяві показанням. Пошукова стратегія клінічних досліджень для аналізу безпеки є послідовною з клінічним розділом. Побічні реакції (ПР) застосування ЛЗ заліза карбоксимальтози у пацієнтів з СН були проаналізовані у відібраних клінічних дослідженнях FAIR-HF, CONFIRM-HF та AFFIRM-AHF.

В досьє представлені серйозні ПР у дослідженні AFFIRM-AHF (*Ponikowski et.al., 2020*) за участю пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, яких було госпіталізовано через загострення СН, з частотою $>1\%$ наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Серйозні ПР у дослідженні AFFIRM-AHF (*Ponikowski et.al., 2020*) з частотою $>1\%$

№	ПР	Заліза карбоксимальтоза (n = 559) (%)	Плацебо (n = 551) (%)
1.	Загальна кількість ПР	250 (44,72)	282 (51,18)

2.	Серцева недостатність	116 (20,75)	127 (23,05)
3.	Гостра СН (ГСН)	21 (3,76)	17 (3,09)
4.	Застійна серцева недостатність	20 (3,58)	23 (4,17)
5.	Фібриляція передсердь	10 (1,79)	4 (0,73)
6.	Зупинка серця	8 (1,43)	11 (2,00)
7.	Хронічна СН	4 (0,72)	7 (1,27)
8.	Гострий інфаркт міокарда	2 (0,36)	8 (1,45)
9.	Смерть	8 (1,43)	13 (2,36)
10.	Пневмонія	11 (1,97)	15 (2,72)
11.	Сепсис	7 (1,25)	9 (1,63)
12.	Гостре порушення мозкового кровообігу	7 (1,25)	3 (0,5)
13.	Гостра ниркова недостатність	8 (1,43)	6 (1,09)
14.	Диспное	4 (0,72)	6 (1,09)
15.	Застійні явища у легенях	1 (0,18)	8 (1,45)

За даними досьє у дослідженні CONFIRM-HF (*Ponikowski et.al., 2014*), яке присвячене застосуванню заліза карбоксимальтози та плацебо у амбулаторних пацієнтів з СН, дослідники зробили висновок, що загальна частота небажаних подій, серйозних ПР і ПР, що призвели до припинення участі в дослідженні, була подібною в обох групах. Випадки смерті виникли у 12 з 159 пацієнтів в групі заліза карбоксимальтози та у 14 з 151 пацієнта в групі плацебо. Жодних серйозних алергічних реакцій, пов'язаних із досліджуванним лікуванням, не повідомлялося.

В досьє зазначено, що у дослідженні FAIR-HF (*Anker et.al., 2009*), яке присвячене застосуванню заліза карбоксимальтози та плацебо у амбулаторних пацієнтів з СН повідомляється, що в групі заліза карбоксимальтози 16 з 304 пацієнтів припинили лікування, а в групі плацебо 14 з 154. За даними досьє для аналізу були відібрані ПР, частота яких була більше 1% (таблиця 3).

Таблиця 3. Серйозні ПР в дослідженні FAIR-HF (*Anker et.al., 2009*)

№	ПР	Заліза карбоксимальтоза n (%)	Плацебо (%)
1.	Загальна кількість пацієнтів	305	154
2.	Анемія	0	1 (1,4)
3.	Гострий інфаркт міокарда	1 (0,7)	2 (2,8)
4.	Гостра стенокардія	2 (1,4)	1 (1,4)
5.	Нестабільна стенокардія	1 (0,7)	4 (5,5)
6.	Суправентрикулярна аритмія	0	1 (1,4)
7.	Фібриляція передсердь	0	1 (1,4)
8.	Артеріальний тромбоз	0	1 (1,4)

9.	Хронічна СН	6 (4,1)	7 (9,8)
10.	Ішемічна хвороба серця (ІХС)	0	2 (2,7)
11.	Інфаркт міокарда	1 (0,7)	1 (1,4)
12.	Виразка 12-палої кишки	0	1 (1,4)
13.	ШКТ кровотеча	1 (0,7)	1 (1,4)
14.	Смерть	4 (2,7)	1 (1,4)
15.	Перелом плечової кістки	0	1 (1,4)
16.	Перелом ребра	0	1 (1,4)
17.	Базальноклітинна карцинома	0	1 (1,4)
18.	Поверхнева злоякісна меланома	0	1 (1,4)
19.	Гостре порушення мозкового кровообігу	0	2 (2,8)
20.	Енцефалопатія	0	1 (1,4)
21.	Ішемічний інсульт	2 (1,4)	0
22.	Ниркова недостатність	0	1 (1,4)
23.	Гострий набряк легень	0	1 (1,4)
24.	Набряк легень	0	2 (2,7)
25.	Порушення кровообігу периферичних судин	0	1 (1,4)
26.	Припинення лікування	16 (5,3)	14 (9,0)

Узагальнені дані ПР в дослідженнях AFFIRM-AHF, FAIR-HF та середньозважені показники наведені в таблиці 4. До розрахунків були взяті ПР, які зустрічались з частотою >1%.

Таблиця 4. Зведені дані серйозних ПР у дослідженні AFFIRM-AHF та FAIR-HF

№	ПР	AFFIRM-AHF		FAIR-HF		Середньозважений показник для 2-х досліджень	
		Заліза карбоксимальтоза, n (%)	Плацебо, n (%)	Заліза карбоксимальтоза, n (%)	Плацебо, n (%)	Заліза карбоксимальтоза, n (%)	Плацебо, n (%)
1.	Загальна кількість пацієнтів	559	551	305	154	864	705
2.	Серцева недостатність	116 (20,75)	127 (23,05)			116 (13,4)*	127 (18,0)*
3.	ГСН	21 (3,76)	17 (3,09)			21 (2,4)*	17 (2,4)*
4.	Застійна серцева недостатність	20 (3,58)	23 (4,17)			20 (2,3)*	23 (3,3)*
5.	Фібриляція передсердь	10 (1,79)	4 (0,73)	0	1 (1,4)	10 (1,2)*	5 (0,7)*
6.	Зупинка серця	8 (1,43)	11 (2,00)			8 (0,9)*	11 (1,6)*
7.	Хронічна СН	4 (0,72)	7 (1,27)	6 (4,1)	7 (9,8)	10 (1,2)*	14 (2,0)*
8.	Гострий інфаркт міокарда	2 (0,72)	6 (1,09)	1 (0,7)	2 (2,8)	3 (0,3)*	8 (1,1)*
9.	Смерть	8 (1,43)	13 (2,36)	4 (2,7)	1 (1,4)	12 (1,4)*	14 (2,0)*
10.	Пневмонія	11 (1,97)	15 (2,72)			11 (1,3)*	15 (2,1)*
11.	Сепсис	7 (1,25)	9 (1,63)			7 (0,8)*	9 (1,3)*
12.	Гостре порушення мозкового кровообігу	7 (1,25)	3 (0,5)	0	2 (2,8)	7 (0,8)*	5 (0,7)*
13.	Гостра ниркова недостатність	8 (1,43)	6 (1,09)			8 (0,9)*	6 (0,9)*
14.	Диспное	4 (0,72)	6 (1,09)			4 (0,5)*	6 (0,9)*
15.	Застійні явища у легенях	1 (0,18)	8 (1,45)			1 (0,1)*	8 (1,1)*
16.	Анемія			0	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,1)
17.	Гостра стенокардія			2 (1,4)	1 (1,4)	2 (0,2)*	1 (0,1)*
18.	Нестабільна стенокардія			1 (0,7)	4 (5,5)	1 (0,1)*	4 (0,6)*
19.	Суправентрикулярна аритмія			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
20.	Артеріальний тромбоз			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
21.	ІХС			0	2 (2,7)	0 (0)*	2 (0,3)*
22.	Інфаркт міокарда			1 (0,7)	1 (1,4)	1 (0,1)*	1 (0,1)*

23.	Виразка 12-палої кишки			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
24.	ШКТ кровотеча			1 (0,7)	1 (1,4)	1 (0,1)*	1 (0,1)*
25.	Перелом плечової кістки			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
26.	Перелом ребра			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
27.	Базальноклітинна карцинома			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
28.	Поверхнева злоякісна меланома			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
29.	Енцефалопатія			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
30.	Ішемічний інсульт			2 (1,4)	0	2 (0,2)*	0 (0)*
31.	Ниркова недостатність			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
32.	Гострий набряк легень			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*
33.	Набряк легень			0	2 (2,7)	0 (0)*	2 (0,3)*
34.	Порушення кровообігу периферичних судин			0	1 (1,4)	0 (0)*	1 (0,1)*

*Середньозважені показники

За даними досьє в аналізі ефективності витрат була врахована вартість лікування серйозних ПР з урахуванням частоти їх виникнення на цикл для тих ПР, частота виникнення яких хоча б в одній групі лікування була $\geq 1\%$.

У таблиці 5 наведено результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування заліза карбоксимальтози і плацебо на основі клінічних досліджень AFFIRM-AHF, FAIR-HF та CONFIRM-HF. Необхідно відмітити, що кількість смертей розраховано з 3 досліджень. Кількість пацієнтів, які відмовились від лікування наведено з дослідження FAIR-HF, оскільки в інших дослідженнях ця інформація відсутня. Для розрахунку RR і відмінності ризиків були використані онлайн калькулятори³⁸.

Таблиця 5. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування заліза карбоксимальтози і плацебо на основі клінічних досліджень AFFIRM-AHF, FAIR-HF, CONFIRM-HF

Показник	Заліза карбоксимальтози, n (%) (n = 1 014)	Плацебо, n (%) (n = 856)	RR (95 % CI)	BP (95 % CI)
----------	---	-----------------------------	-----------------	-----------------

³⁸ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

Загальна кількість ПР	422 (59,5)* (з 709 пацієнтів)	442 (63,0)* (з 702 пацієнтів)	0,945 (від 0,87 до 1,027)	- 0,034 (від -0,085 до 0,016)
Загальна кількість серйозних ПР (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)	328 (32,3)	370 (42,5)	0,748 (від 0,665 до 0,842)	- 0,109 (від -0,153 до -0,065)
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР	24 (2,4)	28 (3,3)	0,724 (від 0,423 до 1,239)	-0,009 (від -0,024 до 0,006)
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	14 (2,0) (з 709 пацієнтів)	20 (2,8) (з 702 пацієнтів)	0,693 (від 0,353 до 1,361)	0,003 (від -0,011 до 0,017)
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР (не повідомляється)	16 (5,2) (з 305 пацієнтів)	14 (9,1) (з 154 пацієнтів)	0,577 (від 0,289 до 1,151)	-0,038 (від -0,090 до 0,013)

Для всебічного аналізу безпеки застосування заліза карбоксимальтози було проаналізовано періодично оновлюваний звіт безпеки (ПОЗБ), який проведено компанією з 02.01.20 та 01.01.21 р. У звіті вказується, що протягом звітного періоду ПОЗБ жодних заходів з безпеки, що пов'язані із застосуванням у клінічних дослідженнях, вжито не було.

За даними досьє оцінка методологічної якості метааналізу *Anker et al., 2017* була проведена за допомогою інструмента AMSTAR³⁹, яку використовують для незалежного оцінювання методологічної якості метааналізів та систематичних оглядів. В метааналіз *Anker et al., 2017* були включені лише рандомізовані, подвійно засліплені дослідження зі схожими популяціями і з однією інтервенцією, тому ризик упередженості був обмеженим. Гетерогенність була оцінена для кінцевого результату і була низькою. Обрані дослідження були описані в достатній мірі. Автори описали джерела фінансування метааналізу. Оскільки в метааналізі *Anker et al., 2017* відсутня пошукова стратегія, вичитка і відбір досліджень для включення, також було зазначено, що метааналіз був проведений з використанням індивідуальних даних пацієнтів на основі 4 заздалегідь відібраних досліджень, які мали ідентичні популяцію, інтервенцію, компаратор та кінцеві точки, та не передбачає за собою обов'язкове проведення пошукової стратегії, дані проведених досліджень отримані від дослідників. Встановлено оцінку метааналізу як критично низької якості. Незважаючи на отриманий результат, метааналіз *Anker et al., 2017* був відібраний для подальшого аналізу.

Відповідно до даних досьє оцінка методологічної якості систематичного огляду з метааналізом *Khan et al., 2020* проводилась заявником за допомогою інструмента AMSTAR. Систематичний огляд з метааналізом *Khan et al., 2020* був опублікований при використанні переважних елементів звітності для систематичних оглядів та метааналізів. Публікація має достатньо описані

³⁹ https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

пошукову стратегію та методи статистичного аналізу. Вичитка та відбір публікацій для включення у синтез проводився двома авторами незалежно один від одного, будь-які розбіжності вирішувалися консенсусом. У метааналіз були включені лише рандомізовані клінічні дослідження. Ризики упередженості та гетерогенність були проаналізовані для кожної публікації. Дослідження, для яких ризик упередженості встановити було неможливо, були відокремлені від основного синтезу та проаналізовані окремо. Систематичний огляд з метааналізом має три недоліка, через які, за критеріями AMSTAR, він був оцінений низько: відсутній список виключених досліджень, що пояснюється великою кількістю робіт, які були проаналізовані (5231); відсутність аналізу джерел фінансування досліджень, включених до метааналізу, але цей недолік нівелюються оціненим ризиком упередженості для кожної публікації. У той же час автори огляду проінформували про власні можливі конфлікти інтересів; критерії РІСО публікацій були описані не детально, але в рамках достатнього мінімуму.

Уповноваженим органом була проведена пошукова стратегія з метою виявлення та аналізу останніх доступних і релевантних даних клінічної ефективності та безпеки застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ. Пошукова стратегія заявника була відтворена відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку прямих порівняльних досліджень застосування заліза карбоксимальтози для лікування пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ порівняно з плацебо, у базах даних PubMed і Cochrane Library було знайдено 84 публікації клінічних досліджень, з них 20 публікацій у базі даних PubMed та у Cochrane Library 64 публікації. При застосуванні фільтрів Systematic Review та Meta-Analysis для пошуку вторинних джерел доказової інформації було знайдено 6 публікацій у базі даних PubMed та 14 публікацій у Cochrane Library. Станом на період проведення експертизи та підготовки висновку уповноваженим органом не було виявлено інших чи додаткових доказових даних щодо застосування заліза карбоксимальтози у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ в порівнянні з плацебо, що відповідають РІСО заявника.

До аналізу клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо заявником були включені рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі багаточентрові дослідження FAIR-HF (Anker et al., 2009) та CONFIRM-HF (Ponikowski et al., 2014) за участю амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, AFFIRM-AHF (Ponikowski et al., 2020) за участю госпіталізованих пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ з приводу загострення СН. Також в досьє представлені результати додаткового клінічного аналізу, що присвячене якості життя пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ при застосуванні заліза карбоксимальтози та плацебо, відповідно до даних дослідження AFFIRM-AHF (публікація Janikowska et al., 2021). В межах проведеної пошукової стратегії заявником були проаналізовані вторинні джерела наукової інформації, зокрема, систематичні огляди та метааналізи: метааналіз на основі індивідуальних даних пацієнтів Anker et al., 2017

(дослідження *FER-CARS-01*, *FAIR-HF*, *EFFICACY-HF* і *CONFIRM-HF*), систематичний огляд з метааналізом *Khan et al., 2020* (дослідження *FER-CARS-01*, *FAIR-HF*, *EFFICACY-HF*, *CONFIRM-HF* та *AFFIRM-AHF*) та метааналіз *Dalal et al., 2017* (дослідження *FAIR-HF* та *CONFIRM-HF*). В метааналізі на основі індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017* та метааналізі *Dalal et al., 2017* досліджувались амбулаторні пацієнти з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ. В систематичному огляді з метааналізом *Khan et al., 2020* розглядалися як пацієнти з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, які лікувались амбулаторно, так і госпіталізовані з приводу загострення СН. За даними досьє систематичний огляд з метааналізом *Khan et al., 2020* було обрано в якості основного дослідження. Додатково для аналізу ефективності витрат було використано кінцеву точку “госпіталізація з усіх причин” з метааналізу *Anker et al., 2017*.

До аналізу ефективності витрат заявником було включено дані клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози з метааналізу на основі індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017* та з систематичного огляду з метааналізом *Khan et al., 2020*.

Уповноваженим органом було проведено аналіз представлених даних щодо результатів клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо, які представлені в публікаціях *Anker et al., 2017*, *Khan et al., 2020* та *Dalal et al., 2017*. Популяція, яка досліджувалась в метааналізах *Anker et al., 2017* та *Dalal et al., 2017*, є послідовною з визначеною цільовою популяцією в досьє. Проте зауважуємо, що в систематичний огляд з метааналізом *Khan et al., 2020*, який було обрано в якості основного для проведення аналізу ефективності витрат за даними досьє, були включені як пацієнти з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, які лікувались амбулаторно, так і госпіталізовані з приводу загострення СН. В публікації *Khan et al., 2020* представлені результати клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо для всіх пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ (амбулаторні пацієнти та госпіталізовані з приводу загострення СН), в той час як досліджуваною цільовою популяцією заявником було зазначено саме амбулаторних пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію даних вторинних джерел доказової інформації, які було знайдено в результаті проведення пошукової стратегії, щодо порівняльної клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо для лікування пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

Метою метааналізу з використанням індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017* було дослідження впливу внутрішньовенного застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо на повторні госпіталізації та смертність, зосереджуючись на повторних госпіталізаціях через серцево-судинні події у амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ (функціональний клас II/III за NYHA). Чотири дослідження *FER-CARS-01*, *FAIR-HF* (NCT00520780), *EFFICACY-HF* (NCT00821717) і *CONFIRM-HF* (NCT01453608), які було включено до метааналізу, були завершені до 30 червня

2016 р. Тривалість досліджень коливалась від 12 (дослідження FER-CARS-01) до 52 тижнів (CONFIRM-HF). Загалом було включено 839 пацієнтів, з яких 504 були рандомізовані до групи заліза карбоксимальтози. Найбільша кількість пацієнтів приймала участь в дослідженнях FAIR-HF (459 пацієнтів, рандомізація 2:1) та CONFIRM-HF (304 пацієнта, рандомізація 1:1). Базові характеристики пацієнтів були добре збалансовані за розподілом лікування, за винятком класу NYHA, в якому більш висока частка пацієнтів, розподілених до групи заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо, відносилась до класу III за NYHA (70% і 61% відповідно), в той час як в групі плацебо було більше пацієнтів з функціональним класом NYHA II (38%) в порівнянні з групою заліза карбоксимальтози (29%).

Ризик похибки рандомізованих клінічних досліджень (РКД) був мінімальним, оскільки чотири дослідження були рандомізованими плацебо-контрольованими подвійними сліпими та досліджували подібні групи пацієнтів, які використовували заліза карбоксимальтозу.

Усі аналізи використовували індивідуальні дані пацієнтів і були повністю задокументовані у заздалегідь визначеному статистичному плані. Основний аналіз результатів проводився за допомогою повного набору аналізу. Частоту подій (включаючи повторні госпіталізації) аналізували за допомогою негативної біноміальної регресійної моделі. Модель включала фіксовані коваріати лікування, рівень гемоглобіну на початковому рівні, регіон і випадковий ефект для дослідження. Співвідношення частоти, пов'язані 95% довірчі інтервали (CI) і р-значення були отримані з моделі. Термін взаємодії між дослідженням і лікуванням був протестований на окремій моделі для подальшої оцінки ефекту лікування в різних дослідженнях. Статистичну неоднорідність у дослідженнях кількісно оцінювали за допомогою статистики I^2 .

Основними досліджуваними результатами клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози були повторні госпіталізації через серцево-судинні події та смертність від серцево-судинних подій. Додатково досліджувалась частота госпіталізації з певної причини та смерть. Усі результати були оцінені в аналізі періодичних подій і підтверджені аналізом часу до першої події. Основні аналізи повторюваних подій були підтверджені аналізом часу до першої події.

Застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо призводило до значного зниження частоти повторюваних подій:

- статистично та клінічно значущої різниці в результаті щодо комбінованої кінцевої точки, яка включає частоту повторних госпіталізацій через серцево-судинні події та смертність через серцево-судинні події (RR 0,59; 95% CI 0,40–0,88; $p = 0,009$); комбінованої кінцевої точки, яка включає повторні госпіталізації через СН та смертність через серцево-судинні події (RR 0,53; 95% CI 0,33–0,86; $p = 0,011$); комбінованої кінцевої точки, яка включає частоту повторних госпіталізацій через серцево-судинні події та смертність від усіх причин (RR 0,60; 95% CI 0,41–0,88; $p = 0,009$); комбінованої кінцевої точки, яка включає частоту повторних госпіталізацій через СН та смертність від усіх

причин (RR 0,54; 95% CI 0,34–0,87; $p = 0,011$); частоти госпіталізації через СН (RR 0,41; 95% CI 0,23–0,73; $p = 0,003$); частоти госпіталізації через серцево-судинні події (RR 0,54; 95% CI 0,36–0,83; $p = 0,004$);

- клінічно значущої різниці щодо результату комбінованої кінцевої точки, яка включає частоту госпіталізацій з усіх причин та смертність з усіх причин (RR 0,73; 95% CI 0,52–1,01; $p = 0,060$), статистична значущість відсутня;

- клінічно значущої різниці в результаті щодо госпіталізацій з усіх причин (RR 0,71; 95% CI 0,50–1,01; $p = 0,056$), статистична значущість відсутня. Представлений результат було включено до аналізу ефективності витрат.

При аналізі результатів щодо часу до першої події було виявлено клінічну та статистичну різницю для наступних кінцевих точок:

- комбінована кінцева точка, яка включає госпіталізацію через СН або смертність через серцево-судинні події (HR 0,55; 95% CI 0,35–0,88; $p = 0,012$);

- комбінована кінцева точка, яка включає госпіталізацію через СН або смертність з усіх причин (HR 0,56; 95% CI 0,36–0,88; $p = 0,013$);

- госпіталізація через СН (HR 0,42; 95% CI 0,24–0,74; $p = 0,003$);

- госпіталізація через серцево-судинні події (HR 0,61; 95% CI 0,40–0,91; $p = 0,017$).

При аналізі результатів щодо часу до першої події було виявлено клінічно значущу різницю для частоти госпіталізацій через серцево-судинні події або смертності через серцево-судинні події, частоти госпіталізацій через серцево-судинні події або смертності з усіх причин, частоти госпіталізацій з усіх причин або смертності з усіх причин, частоти госпіталізацій з усіх причин, смертності через серцево-судинні події, смертності з усіх причин. Статистична значущість для представлених результатів відсутня.

Середня тривалість госпіталізації з СН становила 10 днів (мінімум: 3 дні; максимум: 31 день) для пацієнтів в групі заліза карбоксимальтози, і 12 днів (мінімум: 1 день; максимум: 165 днів) для пацієнтів в групі плацебо. Побічні реакції та частота їх виникнення були однаковими в групі заліза карбоксимальтози та плацебо в 4 представлених РКД.

Отже, результати метааналізу на основі індивідуальних даних амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ Anker et al., 2017 є послідовними із заявленою популяцією в досьє та підтверджують, що застосування заліза карбоксимальтози у амбулаторних пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ зменшує кількість повторних госпіталізацій через СН, кількість повторних госпіталізацій через серцево-судинні події та кількість госпіталізацій з усіх причин. Також застосування досліджуваного ЛЗ не призводило до підвищення ризику виникнення ПР.

Оцінка методологічної якості публікації Anker et al., 2017 уповноваженим органом не проводилась, оскільки зазначена публікація не підлягає оцінці

відповідно до листа оцінки на етапі проведення фахової експертизи державної ОМТ відповідно до вимог Настанови.

Систематичний огляд з метааналізом **Khan et al., 2020** представлено відповідно до заяви “The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)”. Протокол цього дослідження надіслано для реєстрації до PROSPERO (ідентифікатор: 220248). Пошук у базах даних Medline, Scopus і CENTRAL здійснювався з моменту створення баз даних до листопада 2020 року. Для виявлення сірої літератури використовувалися онлайн-бібліотеки, а також проводився пошук рефератів і презентацій з основних серцево-судинних процедур. Обмежень щодо часу проведення пошуку та мови публікацій не було. Дублікати публікацій були видалені. Всі публікації були верифіковані двома незалежними дослідниками. Будь-які розбіжності щодо включення публікацій на основі заздалегідь визначених критеріїв вирішувалися консенсусом. До аналізу було включено РКД, що досліджують ефективність застосування заліза карбоксимальтози у пацієнтів із СН та ДЗ. Для зменшення ризику похибки дослідження з мінімальною когортою пацієнтів із 100 пацієнтів і мінімальним періодом спостереження 24 тижні були визначені проспективно відповідно до критеріїв включення на основі дискусії авторів і консенсусу. В результаті пошуку було виявлено 6883 дослідження. До систематичного огляду з метааналізом Khan et al., 2020 було включено 5 досліджень (FER-CARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF, CONFIRM-HF та AFFIRM-AHF).

Основними досліджуваними точками клінічної ефективності в систематичному огляді з метааналізом були час до першої госпіталізації з СН, повторні госпіталізації з СН, кількість пацієнтів, госпіталізованих з приводу СН, смертність від усіх причин, смертність від серцево-судинних подій і час до смерті від серцево-судинних подій. Основні результати в кожному з включених досліджень відрізнялись. В дослідженні AFFIRM-AHF досліджувалась комбінована первинна кінцева точка, яка складалась з частоти повторних госпіталізацій через СН та смертності від серцево-судинних подій. Первинні результати досліджень FER-CARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF, CONFIRM-HF базувалися на визначенні якості життя та функціональних можливостях. Методологічну якість РКД оцінювали за допомогою інструменту Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0).

Співвідношення шансів (OR) були розраховані для дихотомічних результатів. Коефіцієнти ризику (HR), отримані з пропорційних моделей ризику Кокса, використовувалися для визначення первинних подій, а коефіцієнти частоти (RR) використовувалися для повторних подій. Гетерогенність оцінювали за допомогою статистики Хіггінса I^2 . Враховуючи однорідні дизайни дослідження та популяції пацієнтів, було використано модель фіксованого ефекту для первинного аналізу. Однак, оскільки були певні відмінності в наборі пацієнтів, подальшому спостереженні та дозуванні, також було проведено аналіз чутливості за допомогою моделі випадкових ефектів. Для цього дослідження статистична значущість була встановлена на рівні 5%.

У всіх дослідженнях брали участь пацієнти з СН зі зниженою ФВЛШ (від $\leq 35\%$ до $\leq 50\%$). Час спостереження становив 24 тижні в дослідженні FAIR-HF і 52 тижні в дослідженнях CONFIRM-HF і AFFIRM-AHF. Ризик систематичної похибки у дослідженнях FAIR-HF, CONFIRM-HF і AFFIRM-AHF був низьким, як визначено за допомогою інструменту Cochrane Risk of Bias. Ризик похибки у дослідженнях FER-CARS-01 та EFFICACY-HF визначений не був.

До аналізу ефективності витрат було включено клінічно значущі результати за кінцевими точками з систематичного огляду з метааналізом Khan et al., 2020 за участю пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, які лікувались амбулаторно та пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН: смерть з усіх причин (OR 0,97; 95% CI 0,73-1,28) без наявної статистично значущої різниці в результаті відповідно до опублікованих даних досліджень AFFIRM-AHF, FAIR-HF та CONFIRM-HF; гетерогенність $I^2 = 0\%$; смертність від серцево – судинних подій (OR 0,93; 95% CI 0,69-1,27), відсутня статистично значуща різниця в результаті відповідно до опублікованих даних досліджень AFFIRM-AHF, FAIR-HF та CONFIRM-HF; гетерогенність $I^2 = 0\%$; загальна кількість госпіталізацій з приводу СН (RR 0,68; 95% CI 0,54-0,85) з наявною статистично значущою різниці в результаті відповідно до даних дослідження AFFIRM-HF та метааналізу на основі індивідуальних даних пацієнтів Anker et al., 2017; гетерогенність $I^2 = 71\%$.

Також в систематичному огляді з метааналізом Khan et al., 2020 представлені результати зі статистично значущою різницею щодо часу до першої госпіталізації через СН або серцево-судинної смерті (HR = 0,76; 95% CI = 0,63–0,90; $I^2 = 55\%$). Щодо часу до смерті через серцево-судинні події не було виявлено статистично значущої різниці в результаті (HR = 0,94; 95% CI = 0,70–1,25; $I^2 = 0\%$).

Отже, уповноваженим органом встановлено, що результати систематичного огляду з метааналізом Khan et al., 2020 за участю амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ й пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН, які представлені в досьє, підтверджують, що застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо призводить до клінічно та статистично значущого результату щодо зниження ризику виникнення смерті через серцево-судинні події або госпіталізації через СН (комбінована кінцева точка) та зниження частоти виникнення госпіталізацій з приводу СН, проте не зменшує смертність через будь-які причини та смертність через серцево-судинні події у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ. Клінічно та статистично значущий результат щодо ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо наявний для всіх повторюваних подій (загальна кількість госпіталізацій через СН; загальна кількість госпіталізацій через серцево-судинні події; комбінована кінцева точка, яка включає повторні госпіталізації через СН та смерть через серцево-судинні події; комбінована кінцева точка, яка включає повторні госпіталізації через серцево-судинні події та смертність через серцево-судинні події).

Результати клінічної ефективності систематичного огляду з метааналізом Khan et al., 2020 представлені для всіх пацієнтів з СН (амбулаторні пацієнти з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ й пацієнти, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН), що не є послідовним з визначеною цільовою популяцією в досьє.

Оцінка методологічної якості публікації Khan et al., 2020 була проведена у відповідності до вимог Настанови та визначена заявником як низька. Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Khan et al., 2020 за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) не етапі фахової експертизи. Відповідно до даної публікації дослідницькі питання та критерії включення до систематичного огляду з метааналізом включали основні компоненти PICO. Протокол дослідження було розроблено та подано для реєстрації до PROSPERO. Пошук даних було проведено в декількох базах даних (Medline, Scopus та CENTRAL), також було проведено пошук сірої літератури в онлайн бібліотеках. Процес відбору публікацій для систематичного огляду з метааналізом було виконано двома незалежними експертами. Будь-які розбіжності вирішувались за допомогою консенсусу. Дублікати публікацій було видалено. Авторами не було представлено перелік публікацій, які було виключено, обґрунтування щодо виключення відсутнє. Авторами змістовно було представлено деталі включених досліджень з описом популяції, інтервенції, компаратора, клінічних точок та дизайну досліджень. Методологічну якість РКД оцінювали за допомогою інструменту Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0). Дані досліджень були визначені авторами як якісні та включені до метааналізу. Дизайн досліджень був схожим, але були деякі відмінності в наборі учасників, подальшому спостереженні та дозуванні. Гетерогенність результатів представлена. Упередженість публікації не оцінювалася. Автори зазначеної публікації не повідомляють про джерела фінансування досліджень, що включені в огляд. Джерела фінансування зазначеного систематичного огляду літератури з метааналізом в публікації не зазначені. Враховуючи вищезазначене, методологічна якість публікації Khan et al., 2020 була визначена як низька.

Уповноваженим органом додатково було проведено аналіз результатів клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо, які представлені в публікаціях Anker et al., 2017, Khan et al., 2020, Dalal et al., 2017 та дослідженні AFFIRM-AHF за спільними кінцевими точками:

- госпіталізація через СН;
- комбінована точка, яка включає госпіталізації через серцево-судинні події та смертність через серцево-судинні події;
- комбінована точка, яка включає госпіталізації через СН та смертність через серцево-судинні події;
- госпіталізація через серцево-судинні події.

Результати ефективності повторюваних подій при застосуванні заліза карбоксимальтози та плацебо за даними публікацій Anker et al., 2017, Khan et al., 2020, Dalal et al., 2017 та дослідженні AFFIRM-AHF представлені в таблиці 6.

Таблиця 6. Результати ефективності повторюваних подій при застосуванні заліза карбоксимальтози та плацебо за даними Anker et al., 2017, Khan et al., 2020, Dalal et al., 2017 та AFFIRM-AHF

Публікація/Кінцева точка	Anker et al., 2017 (амбулаторні пацієнти)	Khan et al., 2020 (амбулаторні пацієнти та пацієнти, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН)	Dalal et al., 2017 (амбулаторні пацієнти)	AFFIRM-AHF (пацієнти, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН)
Комбінована точка, яка включає госпіталізацій через серцево-судинні події та смертність через серцево-судинні події	RR 0,59 (95% CI 0,40-1,88)	RR 0,74 (95% CI 0,61-0,90)	-	RR 0,80 (95% CI 0,64-1,00) p=0,05
Комбінована точка, яка включає госпіталізацій через СН та смертність через серцево-судинні події	RR 0,53 (95% CI 0,33-0,86)	RR 0,73 (95% CI 0,59-0,98)	-	RR 0,79 (95% CI 0,62-1,01) p=0,059
Госпіталізація через СН	RR 0,41 (95% CI 0,23-0,73) (повторювані події)	RR 0,68 (95% CI 0,54-0,85) (повторювані події)	RR 0,34 (95% CI 0,19-0,59)	RR 0,74 (95% CI 0,58-0,94) p=0,013 (повторювані події)
Госпіталізація через серцево-судинні події	RR 0,54 (95% CI 0,36-0,83)	RR 0,71 (95% CI 0,59-0,86)	RR 0,49 (95% CI 0,35-0,70)	RR 0,77 (95% CI 0,62-0,95) p=0,015

За результатами проведеного аналізу уповноваженим органом було встановлено, що ефективність застосування досліджуваного лікарського засобу відповідно до даних публікацій Anker et al., 2017 та Dalal et al., 2017 за участю тільки амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, була вищою, ніж ефективність застосування заліза карбоксимальтози відповідно до даних публікацій Khan et al., 2020 (за участю амбулаторних пацієнтів та пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН) та AFFIRM-AHF (за участю пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН).

Уповноваженим органом було проведено аналіз представленого профілю безпеки лікарського засобу заліза карбоксимальтози й плацебо за визначеними показаннями та встановлено, що профіль безпеки у досьє охоплює всю популяцію з СН та представлено для амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ й пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН, що не є послідовним відповідно до визначеної популяції в досьє. Відповідно до результатів опису та узагальнення аналізу безпеки застосування заліза карбоксимальтози і плацебо на основі клінічних досліджень AFFIRM-AHF, FAIR-HF, CONFIRM-HF було встановлено, що ПР були співставними в обох досліджуваних групах. Застосування заліза карбоксимальтози має сприятливий

профіль безпеки, які підтверджуються результатами ПОЗБ за 02.01.20 та 01.01.21 р.

Отже, в досьє результати клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо представлені для лікування пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ за даними метааналізу на основі індивідуальних даних пацієнтів **Anker et al., 2017** за участю амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ та систематичного огляду з метааналізом **Khan et al., 2020** за участю амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ та пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН.

Відповідно до даних публікації **Khan et al., 2020** застосування заліза карбоксимальтози призводить до зменшення загальної кількості госпіталізацій через СН в порівнянні з плацебо (RR 0,68; 95% CI 0,54-0,85) з наявною клінічно та статистично значущою різницею в результаті. Відсутність статистично значущої різниці в результаті спостерігається для смерті з усіх причин (OR 0,97; 95% CI 0,73-1,28) та смерті через серцево-судинні події (OR 0,93; 95% CI 0,69-1,27), але клінічна ефективність зберігається на користь досліджуваного ЛЗ. Відповідно до даних публікації **Anker et al., 2017** застосування заліза карбоксимальтози призводить до зменшення частоти госпіталізацій з усіх причин в порівнянні з плацебо (RR 0,71 95% CI 0,50-1,01) без наявної статистично значущої різниці в результаті. Проте, варто зауважити, що результати клінічної ефективності за даними публікації **Khan et al., 2020**, яку було обрано в якості основного дослідження для проведення аналізу ефективності витрат, не є послідовними з визначеною цільовою популяцією в досьє, оскільки охоплюють всіх пацієнтів з СН (амбулаторних пацієнтів та пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН).

В результаті додатково проведеного аналізу результатів клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо уповноваженим органом було встановлено, що показники клінічної ефективності при застосуванні досліджуваного ЛЗ були вищими для амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ за даними публікації **Anker et al., 2017** та **Dalal et al., 2017** в порівнянні з даними публікації **Khan et al., 2020** (за участю амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ й пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН) та дослідження **AFFIRM-AHF** (за участю пацієнтів, госпіталізованих з приводу загострення СН).

Результати на користь застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо щодо 6-хвилинного тесту ходьби представлені коректно та є послідовними з зазначеною популяцією в досьє за даними досліджень **FAIR-HF** та **CONFIRM-HF** за участю амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

Результати щодо покращення показників якості життя при застосуванні заліза карбоксимальтози за даними публікації **Jankowska et al., 2021** (дослідження **AFFIRM-AHF**) представлені для пацієнтів з СН зі зниженою

ФВЛШ та ДЗ, госпіталізованих з приводу загострення СН, що не відповідає заявленій цільовій популяції в досьє.

За результатами аналізу безпеки публікацій *AFFIRM-AHF*, *FAIR-HF* та *CONFIRM-HF* було встановлено, що серйозні ПР частіше виникали в групі плацебо порівняно з групою заліза карбоксимальтози, проте ці результати представлені для амбулаторних пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ та пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення СН, в той час як цільовою популяцією було визначено саме амбулаторних пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

ЛЗ заліза карбоксимальтоза включений до чинного **15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)⁴⁰.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України 02.11.2015 № 709 заліза карбоксимальтози входить до необхідного матеріально-технічного забезпечення закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу⁴¹.

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо лікування пацієнтів з досліджуваною нозологією, що представлені у досьє:

1. Керівництво з лікування серцевої недостатності: звіт Американського коледжу кардіології/Спільного комітету Американської кардіологічної асоціації з рекомендацій щодо клінічної практики (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), 2022⁴²

У пацієнтів зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, з анемією або без рекомендовано розглянути внутрішньовенне введення заліза для покращення функціонального статусу та якості життя.

2. Рекомендації Європейського Товариства Кардіологів (ESC) з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2021 року (2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)⁴³

Рекомендації щодо лікування анемії та ДЗ у пацієнтів із СН:

- Усім пацієнтам з СН рекомендовано проходити періодичний скринінг на анемію та ДЗ з повним аналізом крові, концентрацією феритину в сироватці крові та насиченням трансферину (клас I, рівень C).

- Необхідно розглянути можливість внутрішньовенного введення карбоксимальтози трьохвалентного заліза пацієнтам з симптомами та ФВЛШ $\leq 45\%$ та ДЗ, визначеним як концентрація феритину у сироватці < 100 нг/мл та

⁴⁰<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062023--1102-pro-zatverdzhennja-p-e2%80%99jatanadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

⁴¹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁴² <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>

⁴³ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>

концентрація феритину в сироватці 100-299 нг/мл та насичення трансферину <20% для полегшення симптомів СН, покращення переносимості фізичних навантажень та якості життя (клас Іа, рівень А).

• Необхідно розглянути можливість внутрішньовенного введення карбоксимальтози трьохвалентного заліза пацієнтам з симптомами, які нещодавно госпіталізовані внаслідок СН та ФВЛШ <50%, ДЗ, визначене як концентрація феритину в сироватці <100 нг/мл або концентрація феритину в сироватці 100-299 нг/мл та насичення трансферину <20% для зниження ризику госпіталізації внаслідок СН (клас Іа, рівень В).

3. Оновлення 2021 року до Консенсусного шляху прийняття рішення експертів Американського коледжу кардіології (ACC) за 2017 рік для оптимізації лікування серцевої недостатності: відповіді на 10 основних питань щодо серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: звіт Комітету з нагляду за прийняттям 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)⁴⁴

Необхідно розглянути можливість внутрішньовенного введення заліза для полегшення симптомів у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ (асоціація з наслідками СН - сильна; докази клінічних випробувань для модуляції коморбідності - помірні).

4. Національні рекомендації з охорони здоров'я "Хронічна серцева недостатність", 3-є видання, Німеччина, 2019 (оновлення 2021) (Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz Langfassung 3. Auflage, Version 3, 2019 (Aktualisierung des Amendments zu SGLT2-Inhibitoren, 2021)⁴⁵

Застосування внутрішньовенного заліза рекомендовано для пацієнтів зі зниженою ФВЛШ та ДЗ (феритин <100 мг/л або феритин 100-299 мг/л + насичення трансферину <20%)

5. Оновлення рекомендацій щодо серцевої недостатності, Бразилія (Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline), 2021⁴⁶

Рекомендовано застосування внутрішньовенного заліза карбоксимальтози у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ (феритин у сироватці крові нижче 100 нг/мл або між 100-299 нг/мл із насиченням трансферину нижче 20%), навіть за відсутності анемії, для підвищення працездатності при фізичних навантаженнях, покращення якості життя та зменшення кількості госпіталізацій (Іа, А).

Рекомендовано застосування внутрішньовенного заліза карбоксимальтози у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ, госпіталізованих з приводу декомпенсованої СН з ДЗ (сироватковий феритин нижче 100 нг/мл або між 100-299 нг/мл із насиченням трансферину нижче 20 відсотків) після клінічної стабілізації для зменшення частоти повторних госпіталізацій (Іа, В).

⁴⁴ https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.11.022?_ga=2.143272309.1705152794.1683118144-1268588970.1683118144

⁴⁵ <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-8#8.9-anaemie-und-eisenmangel>

⁴⁶ https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-06-1174/0066-782X-abc-116-06-1174-en.x27815.pdf

6. Серцева недостатність у Франції. Терапевтичне лікування хронічної серцевої недостатності та ризик серцевої декомпенсації в умовах реального життя (L'INSUFFISANCE CARDIAQUE EN FRANCE. Etude de la prise en charge thérapeutique et du risque de décompensation en vie réelle), 2019⁴⁷

Останніми рекомендаціями щодо СН (2016) рекомендовано проводити рутинну оцінку ДЗ у пацієнтів із СН та терапію залізом карбоксимальтозою.

7. Клінічне керівництво з хронічної серцевої недостатності для лікарів (ПМСД та стаціонар). Адаптоване клінічне керівництво (Клиническое руководство по хронической сердечной недостаточности для врачей (ПМСД и Стационар). Адаптированное клиническое руководство) Республіка Казахстан, 2019⁴⁸

Слід розглянути внутрішньовенне застосування карбоксимальтози заліза у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ (феритин сироватки менше 100 мкг/л, або феритин у діапазоні від 100 до 299 мкг/л та насичення трансферину менше 20%) для зменшення симптомів СН, підвищення толерантності до фізичних навантажень та покращення якості життя (Клас рекомендацій ІаА).

8. Національний кардіологічний фонд Австралії та Кардіологічне товариство Австралії та Нової Зеландії: Рекомендації щодо запобігання, 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), 2018⁴⁹

Слід розглянути можливість внутрішньовенного введення препаратів заліза пацієнтам із СН зі зниженою ФВЛШ, пов'язаною з ДЗ при наявності або відсутності анемії.

9. Комплексне оновлення рекомендацій Канадського товариства серцево-судинних захворювань щодо лікування серцевої недостатності (Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure), 2017⁵⁰

Рекомендовано внутрішньовенне введення заліза для лікування ДЗ у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ з огляду на покращення переносимості фізичних навантажень, якості життя та зменшення кількості госпіталізацій через СН (сильна рекомендація; докази середньої якості).

10. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, 2017⁵¹

Необхідно обговорити доцільність внутрішньовенного призначення заліза карбоксимальтози в пацієнтів із маніфестною СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ (сироватковий рівень феритину <100 мкг/л або в межах 100-299 мкг/л на тлі

⁴⁷ <https://www.theses.fr/2019BORD0348.pdf>

⁴⁸ <https://kazcts.kz/storage/app/media/Klinicheskie%20protokola/%20%D1%80%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%A5%D0%A1%D0%9D.pdf>

⁴⁹ [https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506\(18\)31777-3/fulltext](https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506(18)31777-3/fulltext)

⁵⁰ <https://cardiacsciencesmb.ca/wp-content/uploads/2021/03/PIIS0828282X1730973X.pdf>

⁵¹ Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін., Серцева недостатність та коморбідні стани. Спеціальний випуск. Додаток №1 до журналу «Серцева недостатність та коморбідні стани» №1. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017)

сатурації трансферином <20%). Мета – полегшення симптоматики СН, поліпшення якості життя і здатності виконувати фізичні навантаження (клас Па, рівень А).

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

Для оцінки ефективності витрат заліза карбоксимальтози заявником використано метод “витрати-ефективність”, в якому оцінювалися додані роки життя (LYS), та метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування заліза карбоксимальтози. Заявником обґрунтовано вибір методу фармакоеконічного аналізу “витрати – ефективність” різницею в кількості LYS у хворих на СН із ДЗ, яка досягається застосуванням заліза карбоксимальтози чи плацебо, визначеною на етапі клінічного аналізу та побудованої моделі Маркова. Метод фармакоеконічного аналізу “витрати – користь” як окремий вид аналізу “витрати – ефективність” обґрунтований визначеними показниками QALY за результатами змодельованого аналізу застосування заліза карбоксимальтози та плацебо у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

Звертаємо увагу, що показник доданих років життя, скоригованих на якість (QALY), є результатом фармакоеконічного аналізу, а вибір методу здійснюється відповідно до наявних доказових даних щодо показників клінічної ефективності та безпеки порівнюваних медичних технологій. Зауважуємо, що метод фармакоеконічного аналізу обирається до його проведення, а не на основі змодельованих результатів. Втім, обраний заявником метод фармакоеконічного аналізу є прийнятним з огляду на статистично значущу різницю, в таких показниках, що використані у фармакоеконічному аналізі, як госпіталізація з приводу серцевої недостатності, а також зміна значень KCCQ-CSS для заліза карбоксимальтози порівняно із плацебо.

Розроблена модель Маркова дозволяє прогнозувати розвиток хвороби у чотирьох основних взаємовиключних станах здоров'я, які відповідають квартилям KCCQ-CSS (від 1 до 4). Вузол прийняття рішень визначає застосування пацієнтами заліза карбоксимальтози або плацебо. Кожна група лікування складалася з когортної моделі Маркова з переходами між станами, яка відображає прогресування захворювання в межах квартилів KCCQ-CSS. Госпіталізація через СН та госпіталізація з причин, не пов'язаних із СН, були змодельовані як тимчасові події, що охоплюють витрати, пов'язані з подією, і зменшення користі для зазначених станів моделі. Смерть (смертність від усіх причин і серцево-судинна смертність) є абсорбуючим станом моделі, в який можна перейти з будь-якого іншого основного стану здоров'я.

Розрахунки базуються на марківських ланцюгах з 4-тижневими циклами, що відповідає частоті вимірювання KCCQ-CSS в дослідженні AFFIRM-AHF, та часовим горизонтом у 10 років. У фармакоеконічній моделі показники витрат

та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включені лише прямі медичні витрати.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Результати фармакоекономічного аналізу заліза карбоксимальтози із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> заліза карбоксимальтоза</p> <p><i>Компаратор:</i> плацебо (спостереження)</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 10 років. Початковий середній вік пацієнта становить 65 років, оскільки за даними проведеного заявником аналізу вікових характеристик хворих на СН в Україні середній вік таких пацієнтів становить 64,6 років.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: ймовірності переходів пацієнта із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ між станами Маркова були визначені на основі клінічних показників ефективності, визначених в знайдених за результатами пошукової стратегії метааналізах Khan, 2020⁵² та Anker, 2017⁵³, а між станами, що відображають квартилі KCCQ-CSS – на підставі даних дослідження AFFIRM-AHF⁵⁴, відображених в економічному дослідженні McEwan, 2021⁵⁵.</p> <p>Дані щодо безпеки: для проведення фармакоекономічного аналізу були враховані зведені дані серйозних ПР (середньозважені показники у дослідженні AFFIRM-AHF та FAIR-HF), для яких хоча б в одній групі часта виникнення була ≥ 1 %.</p> <p>Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я були перенесені з аналізу ефективності витрат застосування заліза карбоксимальтози при СН McEwan, 2021, проведеного на основі дослідження AFFIRM-AHF.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 10 річного горизонту моделювання було отримано наступні результати: 7,27 LYS для заліза карбоксимальтози та 7,23 LYS плацебо,</p>

⁵² Khan MS, Usman MS, von Haehling S, Doehner W, Stewart Coats AJ. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. 2020 Dec;7(6):3392-3400. doi: 10.1002/ehf2.13146

⁵³ Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Lüscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018 Jan;20(1):125-133. doi: 10.1002/ejhf.823. Epub 2017 Apr 24

⁵⁴ Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, Fabien V, Filippatos G, Göhring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pocock S, Jankowska EA, AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet (london, england), 2020, 396(10266), 1895-1904

⁵⁵ McEwan P., Ponikowski P., Davis J. et al. Ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilizing AFFIRM-AHF. European Journal of Heart Failure. 2021; 23: 1687–1697. doi:10.1002/ejhf.2270

		5,29 QALY для заліза карбоксимальтози та 5,13 QALY плацебо. Застосування заліза карбоксимальтози забезпечує додаткові 0,05 LYS та 0,16 QALY для дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на курс терапії при застосуванні заявленого лікарського засобу; • на медичні вироби і витратні матеріали; • на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; • на медичні послуги; • на лікування побічних реакцій (ПР) з урахуванням ймовірності їх виникнення; • на госпіталізацію пацієнта, пов'язану із погіршенням СН, та не пов'язану із СН (в межах змодельованого аналізу). <p>Ціна на заліза карбоксимальтозу представлена на основі заявленої цінової пропозиції (ОВЦ+10%), що становить 2975,27 грн за упаковку 50 мг/мл по 10 мл у флаконі № 1 та 814,22 грн за упаковку 50 мг/мл по 2 мл у флаконі № 1 відповідно до наказу МОЗ України від 13.04.2021 № 724.</p> <p>Була розрахована вартість застосування заліза карбоксимальтози та необхідного стерильного 0,9% розчину натрію хлориду на кожен цикл. Вибір торговельної назви натрію хлориду був обґрунтований найнижчою ціною в реєстрі оптово-відпускних цін в межах необхідного об'єму для застосування заліза карбоксимальтози.</p> <p>Вартість ЛЗ при застосуванні заліза карбоксимальтози на перший цикл складає 5965,83 грн, а на курс лікування (загалом 4 цикли) в середньому 9177,39 грн (з урахуванням ймовірності отримання кожної з чотирьох доз).</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 312 831,32 грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 10 років з дисконтуванням 3%: 311 659,99 грн. Різниця витрат: 1 171,33 грн.</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 972,60 грн ICER/LYS • 7 463,09 грн ICER/QALY <p>Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Однофакторний аналіз здійснено зі зміною вхідних параметрів +/-20%, показники клінічної ефективності змінюються у межах довірчих інтервалів та оцінено зменшення часового горизонту моделювання до 1 року. Параметрами, що найбільше впливають на інкрементальний показник ефективності витрат ICER/QALY, є горизонт аналізу, смерть з усіх причина та госпіталізація не пов'язана із СН. За висновком заявника, проведений аналіз чутливості виявив стійкість результатів економічного дослідження при зміні більшості ключових параметрів та домінуючий або витратно-ефективний</p>

		статус в межах ймовірного порогу платоспроможності в Україні технології застосування заліза карбоксимальтоза порівняно з плацебо при лікуванні СН зі зниженою ФВЛШ із ДЗ.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>1. При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - показник смертності від усіх причин включає серцево-судинну смертність; - оскільки локальних українських даних щодо серцево-судинної смертності з віковим розподілом знайдено не було, для розрахунку ймовірностей переходу в стан «смерть» через серцево-судинні причини були застосовані вікові коефіцієнти смертності для України, з урахуванням базового коефіцієнту серцево-судинної смертності; - відносний показник частоти госпіталізацій, не пов'язаних із СН був прийнятий рівним відносному показнику частоти госпіталізацій з усіх причин для заліза карбоксимальтози порівняно з плацебо, оскільки у метааналізах, що об'єднували доказові дані, відносний показник госпіталізацій, не пов'язаних із СН, виокремлений не був; - ймовірність переходів між квантилями KCCQ-CSS та вільні коефіцієнти (intercept) для визначених клінічних показників були визначені на основі економічного дослідження McEwan 2021, яке відображало базові характеристики пацієнтів з дослідження AFFIRM-AHF. Оскільки зазначене дослідження AFFIRM-AHF було найбільше серед знайдених та відібраних клінічних досліджень за розміром вибірки, а в інших клінічних дослідженнях показник KCCQ-CSS не оцінювався, такий підхід був визнаний обґрунтованим; - модель не передбачає перехід в стан «смерть» з тимчасових (перехідних) станів «Госпіталізація через СН» та «Госпіталізація з причин, не пов'язаних із СН»; - ефективність заліза карбоксимальтоза, що спостерігалась впродовж клінічних досліджень, зберігатиметься в довгостроковому періоді; - 100% пацієнтів отримують першу дозу заліза карбоксимальтози (що відповідає підходу intention-to-treat в дослідженні AFFIRM-AHF), 80% пацієнтів отримують другу дозу лікарського засобу, відповідно, 20% пацієнтів отримують третю та четверту дози препарату (по 10% пацієнтів для третьої та четвертої доз). В однофакторному аналізі чутливості діапазон зміни частки пацієнтів, які отримують дози заліза карбоксимальтози був визначений в межах $\pm 20\%$ згідно рекомендацій Настанови з ОМТ (окрім першої дози, яку отримують 100% пацієнтів). <p>2. Обмеженням дослідження є те, що офіційних статистичних даних щодо вікового розподілу пацієнтів із СН в Україні немає. За оцінкою вітчизняних фахівців, середній вік пацієнтів із СН в Україні становить близько 65 років.</p> <p>Обмеженням також визнано необхідність екстраполяції даних спостереження за 1 рік (максимальна тривалість клінічних досліджень) на 10-річний горизонт моделювання, що обмежує достовірність майбутніх прогнозів. Використання показників корисності станів здоров'я, визначених для Великої Британії, для моделювання в умовах системи охорони здоров'я України було іншим обмеженням дослідження. В клінічних дослідженнях</p>

		застосування заліза карбоксимальтози та в метааналізах не було виявлено статистично достовірної різниці за показниками серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування заліза карбоксимальтози забезпечує додаткові 0,05 LYS та 0,16 QALY порівняно з плацебо для дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології лікування (312 831,32 грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (311 659,99 грн) на 1 171,33 грн для дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні заліза карбоксимальтози для дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ становить 25 972,60 грн на рік доданого життя (LYS) та 7 463,09 грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні технологія заліза карбоксимальтози у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ характеризується дуже ефективними витратами порівняно з плацебо, оскільки не перевищує показник 1 ВВП/душу населення. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2022 року, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁵⁶

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

1. При проведенні однофакторного аналізу чутливості заявником були допущені методологічні помилки. Відповідно до методології проведення однофакторного аналізу чутливості та рекомендацій Настанови, однофакторний аналіз чутливості показує вплив невизначеності кожного вхідного параметру в рамках заданого діапазону (наприклад, в межах $\pm 20\%$) на очікуваний результат (ICER). Таким чином, оцінка впливу кожного параметру має включати як нижнє так і верхнє граничне значення, проте заявником було оцінено лише зменшення часового горизонту аналізу з 10 до 1 року та не оцінено його збільшення, що є некоректним. Крім того, варто зазначити, що зменшення часового горизонту до 1 року призводить до збільшення показника ICER/QALY до значення 662 875,66 грн/QALY (збільшення у 88 разів порівняно з базовим значенням) та 14 200 854,58 грн/LYS (збільшення у 546 разів порівняно з базовим значенням). Таким чином, уповноважений орган не підтверджує висновок заявника стосовно того, що проведений аналіз чутливості виявив стійкість результату аналізу до зміни параметру тривалості часового горизонту фармакоеконімічного аналізу.

2. У моделі передбачено, що пацієнти отримують один курс лікування заліза карбоксимальтозою, проте відповідно до інструкції для медичного

⁵⁶ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

застосування, відсутні обмеження щодо повторних курсів лікування заявленим лікарським засобом. Крім того, у інструкції для медичного застосування внутрішньовенної форми випуску заліза карбоксимальтози з відповідною силою дії (50 мг/мл) та показаннями до застосування, що міститься на сайті Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA)⁵⁷, зазначено, що у разі повторного виникнення дефіциту заліза, курс лікування можна повторити. Таким чином, у моделі не враховано можливість повторного виникнення дефіциту заліза оскільки використано припущення, що ефективність заліза карбоксимальтоза, що спостерігалась впродовж клінічних досліджень, зберігатиметься в довгостроковому періоді. Тобто, витрати на заліза карбоксимальтозу та відповідно показник ICER потенційно можуть бути більшими у разі якщо у довгостроковій перспективі виникне необхідність у повторному введенні заявленого лікарського засобу.

Заявником зазначається, що цільовою популяцією у досьє є амбулаторні дорослі пацієнти обох статей із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ. Проте, фармакоеконічна модель побудована на метааналізах Khan, 2020 (як амбулаторні пацієнти з ХСН, так і госпіталізовані пацієнти з ГСН) та Anker, 2017 (виключно амбулаторні пацієнти з ХСН), а переходи між станами, що відображають квартилі KCCQ-CSS – на підставі даних дослідження AFFIRM-АНФ (госпіталізовані пацієнти з ГСН), відображених в економічному дослідженні McEwan, 2021. Крім того, модель Маркова передбачає, що пацієнти на початку моделі перебувають у стані “Госпіталізований із СН”, що не відповідає заявленій цільовій популяції, оскільки пацієнти, що заходять в модель, не є амбулаторними. Оскільки дані щодо клінічної ефективності заліза карбоксимальтози відрізняються для пацієнтів із гострим та хронічним перебігом СН, результати фармакоеконічного аналізу для цих популяцій відповідно також будуть відрізнятись. Таким чином, фармакоеконічний аналіз представлено для більш широкої когорти пацієнтів, а саме - дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ (як амбулаторних, так і госпіталізованих з приводу ГСН), тому результат можна інтерпретувати виключно для даної когорти пацієнтів.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування заліза карбоксимальтози порівняно з плацебо (спостереження) на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат з моделі Маркова.

Цільова популяція пацієнтів визначена заявником для проведення аналізу впливу на бюджет - пацієнти з ХСН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ, що обґрунтовується заявником обмеженими можливостями поточних видатків державного бюджету на ЛЗ в Україні, а також рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності,

⁵⁷ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/203565Orig1s0191bl.pdf

де визначається необхідність обговорити доцільність в/в призначення заліза карбоксимальтози в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ.

Заявником було побудовано один сценарій переходу цільової когорти пацієнтів до застосування заліза карбоксимальтози - поступовий перехід пацієнтів застосування заліза карбоксимальтози протягом п'яти років зі збільшенням частки нових пацієнтів на 20% щороку.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. За результатами проведеного регресійного аналізу визначена когорта хворих на ХСН зі зниженою ФВЛШ із ДЗ, що впродовж 2023–2027 рр. буде щорічно становити від 46 125-92 250 осіб у 2023 р. до 44 823-89 647 осіб у 2027 р. з урахуванням діапазону поширеності СН 1-2% в загальній популяції відповідно. Заявником зазначено, що 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.

Розрахунок цільової популяції здійснювався заявником на основі прогнозування показників поширеності, який відображає рух населення, оскільки показує кількість живих пацієнтів на початок року, тобто кількість пацієнтів з минулого року з додаванням нововиявлених пацієнтів та відніманням пацієнтів, що померли. У той же час, у аналізі впливу на бюджет використано змодельовані витрати з моделі Маркова, у яких теж враховано показники смертності. Таким чином, одночасне використання обраних заявником підходів до розрахунку цільової популяції та витрат, використаних у аналізі впливу на бюджет, є некоректним та призводить до викривлення результатів, оскільки вплив на бюджет потенційно може бути більшим.

Заявником зазначається, що цільовою популяцією у досьє є амбулаторні дорослі пацієнти із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ. Розрахунок цільової популяції у досьє здійснювався також для амбулаторних дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ. Проте, з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі Маркова, які розраховувались для загальної популяції дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ (як амбулаторних пацієнтів із ХСН, так і госпіталізованих пацієнтів із ГСН), розрахунок впливу на бюджет є некоректним.

Звертаємо увагу, що незважаючи на обрану заявником цільову популяцію амбулаторних дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ, в пункті 8 досьє представлені об'єднані результати клінічної ефективності для пацієнтів з ХСН та ГСН. Крім того, цільовою популяцією у фармакоекономічному аналізі також були дорослі пацієнти з СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ, тобто як госпіталізовані пацієнти з ГСН, так і амбулаторні пацієнти з ХСН. Варто зауважити, що за даними Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності, 2021 (2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)⁵⁸ повідомляється, що ДЗ може бути незалежно від анемії і присутній у

⁵⁸ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false>

55% пацієнтів із ХСН та у 80% пацієнтів із ГСН. Також повідомляється, що згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2021 року (2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure) після постановки діагнозу СН пацієнти щонайменше 1 раз на рік госпіталізуються. Заявником також зазначається, що згідно опитування фахівців-кардіологів у пацієнтів із загостренням ХСН ставиться діагноз ГСН, незважаючи на попередній діагноз ХСН, тому пацієнти з ХСН та ГСН визначені як одна група пацієнтів. Таким чином, з огляду на використання у аналізі впливу на бюджет змодельованих витрат з моделі Маркова, які розраховувались для загальної популяції пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ, звуження когорти пацієнтів виключно до амбулаторних дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ у аналізі впливу на бюджет, у такому разі, є необґрунтованим.

Таким чином, наразі неможливо зробити висновок щодо потенційного впливу на бюджет закупівлі заліза карбоксимальтози ні для звуженої популяції амбулаторних дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ (оскільки заявником використані змодельовані витрати для всіх пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ), ні для загальної популяції дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ (оскільки розрахунок та прогнозування цільової популяції здійснювався саме для амбулаторних дорослих пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ).

Крім того, заявником було методологічно некоректно проведено аналіз впливу на показники бюджету. На другий рік аналізу (2024 рік) з урахуванням 20%-го поступового переходу на застосування заліза карбоксимальтози заявником передбачено, що лікування заліза карбоксимальтозою буде проводитись 18 320 пацієнтам, тоді як у перший рік аналізу таких пацієнтів було 9 225. Таким чином, 9 095 пацієнтів розпочнуть лікування у другий рік аналізу. Проте відповідно до розрахунків заявника, лише 67 пацієнтів будуть входити в модель і нестимуть витрати на перший рік лікування з моделі Маркова (які включають витрати на заявлений лікарський засіб). У той же час, 18 253 пацієнти, що залишились, будуть нести витрати на другий рік лікування з моделі Маркова (які уже не включають витрати на заявлений лікарський засіб), хоча у перший рік аналізу пацієнтів було лише 9 225. Тобто, з розрахунків заявника можна зробити висновок, що 9 158 пацієнтів (18 253 - 9 225) розпочали лікування одразу з другого року і взагалі не застосовували ЛЗ заліза карбоксимальтоза.

Підтвердженням некоректності розрахунків є також той факт, що за результатами фармакоеконімічного аналізу було встановлено, що застосування заліза карбоксимальтози є більш витратним порівняно із плацебо (спостереженням), проте результати аналізу впливу на показники бюджету показують заощадження у 2-5 роки аналізу, оскільки саме для цих років аналізу витрати пораховані некоректно.

З огляду на методологічні помилки під час проведення заявником аналізу впливу на показники бюджету, а також неможливість зробити висновок за

результатами проведеного аналізу з огляду на неузгодженість цільової популяції у різних розділах досьє, результати аналізу впливу на бюджет, розраховані заявником, не будуть представлені уповноваженим органом у висновку.

Для представлення орієнтовних даних щодо вартості закупівлі заявленого лікарського засобу заліза карбоксимальтози уповноваженим органом було розраховано вплив на бюджет у частині закупівлі лікарського засобу заліза карбоксимальтози для загальної популяції дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ, оскільки висновки за результатами фармакоекономічного аналізу можливо робити саме для даної когорти пацієнтів.

Уповноваженим органом було проведено альтернативний розрахунок потреби в заявленому ЛЗ, в якому враховувався діапазон показника поширеності СН 1-2%, частка пацієнтів із ФВЛШ $\leq 40\%$ (50%), показник ДЗ у пацієнтів з ХСН (55%) та з ГСН (80%) відповідно до європейських рекомендацій. Таким чином, потреба в застосуванні заліза карбоксимальтози може становити орієнтовно від 109 680 до 219 620 дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ, що є більш наближеним до даних, наданих спеціалістами Національного наукового центру "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України" (250-300 тисяч осіб).

Якщо розрахувати витрати на закупівлю заявленого лікарського засобу для пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і ДЗ на основі прямих витрат виключно на заявлений лікарський засіб, що становлять в середньому 9177,39 грн на одного пацієнта (з урахуванням ймовірності отримання кожної з чотирьох доз), а також припускаючи, що повторні курси лікування не проводитимуться, витрати на закупівлю заліза карбоксимальтози для популяції пацієнтів на перший рік аналізу можуть становити від 1 006 576 135,20 грн до 2 015 538 391,80 грн (залежно від поширеності СН в Україні, що може становити 1-2%).

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, вплив на бюджет у перший рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 5-11 разів, залежно від поширеності СН в Україні, що може становити 1-2%.

Обмеженням такого розрахунку є те, що відсутні результати порівняльної оцінки витрат на заліза карбоксимальтозу і спостереження та відповідно результати аналізу впливу на бюджет, а також те, що прямі витрати виключно на заявлений лікарський засіб не відображають переваги заліза карбоксимальтози, що виникають у зв'язку зі зменшенням частоти госпіталізацій порівняно зі стандартною терапією, проте такі переваги відображено у фармакоекономічному аналізі у пункті 3.3 даного досьє.

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

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу заліза карбоксимальтози для лікування амбулаторних пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза представлено порівняно з плацебо. Вибір компаратора у досьє є обґрунтованим та коректним.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є коректним по відношенню до визначеної цільової популяції (амбулаторні пацієнти з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза), проте має ступінь невизначеності у зв'язку з відсутністю офіційних статистичних даних щодо досліджуваної нозології та відсутності рутинної практики в Україні щодо діагностики виявлення дефіциту заліза у пацієнтів з серцевою недостатністю. Кількість пацієнтів, які можуть потребувати застосування заліза карбоксимальтози, може бути більшою за представлену в досьє, оскільки відповідно до європейських рекомендацій кардіологів дефіцит заліза може виникати у всіх пацієнтів з серцевою недостатністю.

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу заліза карбоксимальтози за досліджуванним показанням у досьє представлена на основі результатів метааналізу відповідно до індивідуальних даних пацієнтів *Anker et al., 2017* та систематичного огляду з метааналізом *Khan et al., 2020*. За даними публікації *Khan et al., 2020* застосування заліза карбоксимальтози призводить до зменшення загальної кількості госпіталізацій з приводу СН в порівнянні з плацебо (RR 0,68; 95% CI 0,54-0,85) з наявною клінічно та статистично значущою різницею в результаті. Відсутність статистично значущої різниці в результаті спостерігається для показників смерті з усіх причин (OR 0,97; 95% CI 0,73-1,28) та серцево-судинної смертності (OR 0,93; 95% CI 0,69-1,27), але клінічна ефективність зберігається на користь досліджуваного лікарського засобу. Проте, результати клінічної ефективності систематичного огляду з метааналізом *Khan et al., 2020* представлені як для амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза, так і пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності, що є не послідовним з визначеною цільовою популяцією. Відповідно до даних публікації *Anker et al., 2017* застосування заліза карбоксимальтози призводить до зменшення частоти госпіталізацій з усіх причин в порівнянні з плацебо (RR 0,71 95% CI 0,50-1,01) без наявної статистично значущої різниці в результаті у амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза, що є послідовним з визначеною цільовою популяцією в досьє. Результати щодо 6-хвилинного тесту ходьби на користь застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо за даними досліджень FAIR-HF та CONFIRM-HF представлено коректно відповідно до визначеної популяції. Результати щодо покращення показників якості життя в результаті застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо представлено за даними публікації *Jankowska et al., 2021* (результати дослідження

AFFIRM-AHF за участю пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності), проте не відповідають заявленій цільовій популяції.

Аналіз безпеки заліза карбоксимальтози порівняно з плацебо у досьє представлено за даними досліджень FAIR-HF, CONFIRM-HF та AFFIRM-AHF. В дослідженнях FAIR-HF та CONFIRM-HF приймали участь амбулаторні пацієнти з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза. В дослідженні AFFIRM-AHF приймали участь пацієнти з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності, що є не послідовним відповідно до визначеної цільової популяції в досьє. Для аналізу безпеки були відібрані серйозні побічні реакції з досліджень AFFIRM-AHF та FAIR-HF. Розрахунок відносного ризику та відмінності ризику проводився на основі даних досліджень AFFIRM-AHF, FAIR-HF та CONFIRM-HF. Побічні реакції були співставними в обох досліджуваних групах.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування лікарського засобу заліза карбоксимальтози має додану корисність, проте є більш витратним порівняно з плацебо (спостереженням), що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) не перевищує 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн), такі витрати є дуже ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат ICER та результат аналізу впливу на показники бюджету. Зокрема, варто зазначити, що фармакоеконічний аналіз представлено для дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза, тому висновок за результатами аналізу є коректним саме для даної когорти пацієнтів. Крім того, результати аналізу є дуже чутливими до зміни часового горизонту моделі, оскільки зменшення часового горизонту до 1 року призводить до збільшення показника ICER/QALY у 88 разів порівняно з базовим значенням та призводить до того, що витрати стають неефективними оскільки перевищують 5 ВВП на душу населення.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що застосування заліза карбоксимальтози пов'язане з вищими витратами, порівняно з плацебо (спостереженням). Уповноваженим органом було встановлено некоректність проведення заявником аналізу впливу на показники бюджету, як у частині неузгодженості цільової популяції, так і у частині методологічного проведення розрахунків. Таким чином, наразі неможливо зробити висновок за результатами проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету.

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

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу заліза карбоксимальтози для лікування амбулаторних пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів у розділ X. Лікарські засоби, що впливають на кров. 1. Антианемічні лікарські засоби.

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

Розрахунок потреби охорони здоров'я представлено для амбулаторних пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза, проте кількість пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза, які можуть потребувати застосування заліза карбоксимальтози може бути більшою за представлену в досьє, оскільки відповідно до європейських рекомендацій застосування заліза карбоксимальтози рекомендовано всім пацієнтам з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза. На невизначеність щодо розрахунку потреби впливає відсутність офіційних статистичних даних досліджуваної нозології. Рутинна практика в Україні щодо діагностики виявлення дефіциту заліза у пацієнтів з серцевою недостатністю не проводиться.

За даними метааналізу на основі індивідуальних даних амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза *Anker et al., 2017* застосування заліза карбоксимальтози призводить до клінічно та статистично значущих результатів щодо зниження ризику виникнення первинних подій (госпіталізації через серцеву недостатність (HR 0,42 95% CI 0,24-0,74), госпіталізації через серцево-судинні події (HR 0,61 95% CI 0,40-0,91)), а також до клінічно та статистично значущих результатів щодо комбінованих точок первинних подій (госпіталізація

через серцеву недостатність або смертність через серцево-судинні події; госпіталізація через серцеву недостатність або смертність від усіх причин). Для первинних подій (комбіновані кінцеві точки: госпіталізація через серцево-судинні події або смертність через серцево-судинні події, госпіталізація через серцево-судинні події або смертність від усіх причин, госпіталізація від усіх причин або смертність від усіх причин) та госпіталізації від усіх причин, смертності від серцево-судинних подій та смертності від усіх причин наявна клінічна перевага ефективності застосування досліджуваного лікарського засобу, проте статистично значуща різниця в результатах відсутня. Застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо призводить до клінічно та статистично значущого результату щодо зменшення частоти повторюваних подій, а саме госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (RR 0,41 95% CI 0,23-0,73) та повторних госпіталізацій з приводу серцево-судинних подій (RR 0,54 95% CI 0,36-0,83), а також до клінічно та статистично значущого результату щодо комбінованих кінцевих точок (повторювані події), а саме госпіталізації через серцево-судинні події та смертність через серцево-судинні події; госпіталізації з приводу серцевої недостатності та смертність через серцево-судинні події; госпіталізації через серцево-судинні події та смертність від усіх причин; госпіталізації через серцеву недостатність та смертність від усіх причин. Клінічна перевага на користь застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо зберігається для комбінованої точки повторюваних подій (госпіталізації з усіх причин та смертність з усіх причин, RR 0,73 95% CI 0,52-1,01) та повторних госпіталізацій з усіх причин (RR 0,71 95% CI 0,50-1,01), проте без статистично значущої різниці в результатах.

За даними систематичного огляду з метааналізом *Khan et al., 2020*, який було обрано в якості основного дослідження для проведення аналізу ефективності витрат, за участю пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності, та амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю застосування заліза карбоксимальтози призводить до клінічно та статистично значущих результатів щодо зменшення частоти виникнення смерті через серцево-судинні події або госпіталізації через серцеву недостатність (комбінована точка, OR 0,68 95% CI 0,54-0,84) та частоти госпіталізацій через серцеву недостатність в період спостереження (OR 0,61 95% CI 0,47-0,79), але без значущого впливу на смертність від усіх причин (OR 0,97 95% CI 0,73-1,28) та смертність через серцево-судинні події (OR 0,93 95% CI 0,69-1,27). Ефективність застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо наявна для комбінованої точки первинних подій, яка включає госпіталізацію через серцеву недостатність або смерть через серцево-судинні події (HR 0,76 95% CI 0,63-0,90, наявна статистично значуща різниця в результаті), проте для кінцевої точки “час до смерті через серцево-судинні події” статистично значущої різниці в результаті не спостерігається (HR 0,94 95% CI 0,70-1,25). Клінічно та статистично значуща перевага наявна для всіх повторюваних подій, а саме для комбінованих точок, які включають повторні

госпіталізації через серцеву недостатність та смерть через серцево-судинні події (RR 0,73 95% CI 0,59-0,90) та повторні госпіталізації через серцево-судинні події та смертність через серцево-судинні події (RR 0,74 95% CI 0,61-0,90), загальної кількості госпіталізацій через серцеву недостатність (RR 0,68 95% CI 0,54-0,85), загальної кількості госпіталізацій через серцево-судинні події (RR 0,71 95% CI 0,59-0,86).

За результатами проведеного аналізу показників клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози у пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза за даними *Anker et al., 2017, Khan et al., 2020, Dalal et al., 2017* та дослідження *AFFIRM-AHF* було встановлено, що вищі показники клінічної ефективності спостерігались у амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза в порівнянні з пацієнтами, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності.

За даними досліджень *FAIR-HF* та *CONFIRM-HF* за участю амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза застосування заліза карбоксимальтози призводило до статистично значущої різниці щодо результатів 6-хвилинного тесту ходьби в порівнянні з плацебо. Клінічно значущий сприятливий вплив на якість життя за даними публікації *Jankowska et al., 2021* (результати дослідження *AFFIRM-AHF*) представлено в досьє за даними пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності.

За результатами аналізу профілю безпеки відповідно до даних досліджень *AFFIRM-AHF, FAIR-HF* та *CONFIRM-HF* за участю амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю та пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності, що мали знижену фракцію викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза, встановлено, що застосування заліза карбоксимальтози в порівнянні з плацебо не призводить до збільшення частоти серйозних побічних реакцій.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні заліза карбоксимальтози для дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза становить 25 972,60 грн на рік доданого життя (LYS) та 7 463,09 грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні технологія заліза карбоксимальтози у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ характеризується дуже ефективними витратами порівняно з плацебо, оскільки не перевищує показник 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн). Проте даний висновок та фармакоеконімічний аналіз загалом представлено для дорослих пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та ДЗ (як госпіталізованих пацієнтів з ГСН, так і амбулаторних пацієнтів з ХСН) та він є дуже чутливим до зміни часового горизонту аналізу.

Застосування заліза карбоксимальтози пов'язане з вищими витратами, порівнянні з плацебо (спостереженням), проте уповноваженим органом було

встановлено некоректність проведення заявником аналізу впливу на показники бюджету, як у частині розрахунку цільової популяції, так і у частині методологічного проведення розрахунків. Таким чином, наразі неможливо зробити висновок за результатами проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету.

Визначення рівня заліза, феритина, трансферина, загальнозв'язуючої здатності сироватки включені до обсягу медичних послуг за Програмою медичних гарантій в межах пакету медичних послуг “Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах”. Проте за даними клінічних фахівців визначення дефіциту заліза не є рутинною практикою ведення пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза. Відсутність реальної клінічної практики проведення діагностики на виявлення дефіциту заліза в Україні обмежує потенційний доступ пацієнтів до відповідного лікування.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу заліза карбоксимальтози до Національного переліку основних лікарських засобів у розділ Х. Лікарські засоби, що впливають на кров. 1. Антианемічні лікарські засоби встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо внутрішньовенного застосування заліза карбоксимальтози у заявленому показанні (АНА/ACC/HFSA, 2022; ESC, 2021; ACC, 2021; Німеччина, 2021; Бразилія, 2021; Франція, 2019; Казахстан, 2019; Австралія та Нова Зеландія, 2018, Канада, 2017; Україна, 2017), враховуючи, що пероральні препарати заліза не показані для пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза;

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози проти плацебо у амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза за даними *Anker et al., 2017* підтверджена клінічна перевага та статистично значущий результат щодо зменшення ризику виникнення первинних та вторинних госпіталізацій через серцеву недостатність. За результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності застосування заліза карбоксимальтози проти плацебо у амбулаторних пацієнтів та госпіталізованих пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза за даними *Khan et al., 2020* підтверджено клінічні переваги щодо зменшення кількості госпіталізацій через серцеву недостатність впродовж періоду спостереження та загальної кількості госпіталізацій через серцеву недостатність. За результатами аналізу показників клінічної ефективності, які представлені в публікаціях *Anker et al., 2017, Khan et al., 2020, Dalal et al., 2017* та дослідженні AFFIRM-AHF, уповноваженим органом було встановлено, що ефективність застосування заліза карбоксимальтози щодо повторних госпіталізацій у зв'язку із серцевою недостатністю та госпіталізацій у зв'язку із серцево-судинними подіями була дещо кращою при застосуванні у амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду

лівого шлуночка та дефіцитом заліза в порівнянні з пацієнтами, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності;

- профіль безпеки представлено для амбулаторних пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза й пацієнтів, яких було госпіталізовано з приводу загострення серцевої недостатності. За результатами аналізу профілю безпеки відповідно до досліджуваного показання побічні реакції були порівнюваними в групі заліза карбоксимальтози та плацебо;

- якість доказових даних (низька методологічна якість публікації *Khan et al., 2020*, публікація *Anker et al., 2017* не підлягає оцінці методологічної якості за листом оцінки фахової експертизи державної оцінки медичних технологій);

- для забезпечення комплексного доступу до лікування пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза необхідним є проведення своєчасної діагностики щодо виявлення дефіциту заліза в рамках рутинної клінічної практики;

- невизначеність щодо розрахунку потреби, що обумовлена відсутністю офіційних статистичних даних досліджуваної нозології та рутинної практики проведення діагностики на виявлення дефіциту заліза у пацієнтів з серцевою недостатністю в Україні;

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні заліза карбоксимальтози порівняно з плацебо (спостереження) свідчать, що витрати на заліза карбоксимальтозу є дуже ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показника ефективності витрат ICER 7 463,09 грн/QALY не перевищує показник 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн), проте даний висновок представлено для дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза (як госпіталізованих пацієнтів з ГСН, так і амбулаторних пацієнтів з ХСН), та він є дуже чутливим до зміни часового горизонту аналізу, зменшення якого призводить до значного зростання показника ICER (до 662 875,66 грн/QALY). Оскільки дані щодо клінічної ефективності були оцінені на підставі нетривалого періоду спостереження, це створює невизначеність щодо результатів аналізу ефективності витрат;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету було визначено, що застосування заліза карбоксимальтози пов'язане з вищими витратами, порівнянні з плацебо (спостереженням), проте уповноваженим органом було встановлено некоректність проведення заявником аналізу впливу на показники бюджету як у частині неузгодженості цільової популяції, так і у частині методологічного проведення розрахунків. Таким чином, наразі неможливо зробити висновок за результатами проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що серцево-

судинні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я;

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу заліза карбоксимальтози відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу до лікарського засобу заліза карбоксимальтози (розчин для ін'єкцій та інфузій, 50 мг/мл, по 2 мл або по 10 мл у флаконі; по 1 або 5 флаконів у картонній коробці) для включення до Національного переліку основних лікарських засобів у розділ X "Лікарські засоби, що впливають на кров. 1. Антианемічні лікарські засоби" для лікування пацієнтів з дефіцитом заліза (сироватковий феритин менше 100 нг/мл або 100–299 нг/мл із насиченням трансферину менше 20%) із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з подальшим моніторингом даних з реальної клінічної практики щодо показників клінічної ефективності та безпеки серед пацієнтів, які отримують заліза карбоксимальтозу в умовах реальної практики в Україні. Зважаючи на додаткові витрати на заявлений лікарський засіб заліза карбоксимальтоза та потенційний великий вплив на бюджет, рекомендовано визначення кількості пацієнтів, що потенційно потребуватимуть застосування заліза карбоксимальтози на додаток до стандартної терапії хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дефіцитом заліза з урахуванням локальних епідеміологічних показників та за умов наявності відповідних бюджетних асигнувань, а також проведення визначення дефіциту заліза в рамках рутинної клінічної практики у пацієнтів з досліджуваною нозологією.

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.