



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 за
скороченою процедурою: дапагліфлосин

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 17.06.2022.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 17.06.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

¹<http://www.drlz.com.ua/>

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

ФОРКСІГА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг; по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Виробник - Брістол-Майєрс Сквібб Мануфактурінг Компані, США; АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США; АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія; АстраЗенека АБ, Швеція.

Заявник - ТОВ "АстраЗенека Україна".

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України (лист від 17.02.2022 № 24-04/4672/2-22, лист від 10.05.2022 №24-04/10588/2-22 та від 10.06.2022 № 24-04/12992/2-22) відповідно до звернення ТОВ "АстраЗенека Україна" стосовно розгляду питання щодо включення лікарського засобу під міжнародною непатентованою назвою дапагліфлозин (Dapagliflozin) у формі таблеток, до Національного переліку основних лікарських засобів (далі - Національний перелік) з метою забезпечення доступу пацієнтів з цукровим діабетом до необхідних лікарських засобів за рахунок бюджетних коштів.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ФОРКСІГА.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Дапагліфлозин / Dapagliflozin.

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

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 мг або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 мг або 10 мг;

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

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну.

Діти

Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. Дані відсутні.

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

ФОРКСІГА, реєстраційне посвідчення: №UA/13302/01/02, термін дії РП необмежений з 30.11.2018²;

ФОРКСІГА, реєстраційне посвідчення: №UA/13302/01/01, термін дії РП з необмежений з 30.11.2018³.

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

Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу. Код АТХ А10ВК01.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У додаткових матеріалах до листа звернення МОЗ (лист від 10.05.2022 № 24-04/10588/2-22) вказане одне показання до медичного застосування: застосування дапагліфлосину на додаток до метформіну (тобто у комбінації з метформіном), як представника стандартної терапії, для лікування дорослих пацієнтів із цукровим діабетом (далі -ЦД) 2 типу та ризиком серцево-судинних захворювань (далі-ССЗ), з метою глікемічного контролю та зниження ризику розвитку серцево-судинних (далі – СС) ускладнень.

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

ЦД 2 типу

Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого ЦД 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень;

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

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

Серцева недостатність

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

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

Відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки», профілактика, діагностика та лікування ЦД 2 типу входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточний рік.

²<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=AE431720377F9C4EC225876B004EF917>

³<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=9DBC02B548D83285C225876B004EE02B>

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)

Як зазначається у додаткових матеріалах до листа МОЗ України захворюваність на ЦД являє собою все більшу загрозу для населення та систем охорони здоров'я як на глобальному рівні, так і в Україні. Розповсюдженість захворювання, економічний тягар – витрати держави у зв'язку із захворюваністю населення на цукровий діабет – зростають з кожним роком, а традиційна терапія є недостатньою. Оцінка загальної кількості хворих на діабет в Україні – 3,5 млн осіб, серед яких діагностовано 1,23 млн. Із них, за оціночними даними, близько 90% (1,1 млн осіб) мають саме ЦД 2 типу. При цьому, близько 50% усіх пацієнтів з ЦД 2 типу мають ризик розвитку серцевої недостатності, 40% - хронічної хвороби нирок. Лише 25% пацієнтів досягають компенсації ЦД 2 типу на тлі традиційної терапії; відповідно 75% (близько **800 тисяч пацієнтів**) з ЦД 2 типу пацієнтів не досягають цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) і, відповідно, потребують інтенсифікації терапії сучасними препаратами, зокрема дапагліфлосином.

Додатково при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) проведений аналіз епідеміологічних даних щодо ЦД 2 типу в Україні та країнах світу.

За даними ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України» у 2017 році показник поширеності діабету на території України серед людей у віці понад 18 років становив 3,6 %. Кількість хворих на ЦД у 2017 році складала 1 270 929 осіб (без урахування окупованих територій Донецької, Луганської областей та АР Крим)⁴.

Українська діабетична федерація у 2021 році опублікувала Атлас «Діабет в Україні»⁵. Документ містить переклад матеріалів 9-ого видання Діабетичного Атласу Міжнародної діабетичної федерації, наведені базові національні дані про діабет починаючи з 1995 року, інформація про діабет 2 типу доступна лише до 2016 року.

За оцінками експертів Міжнародної діабетичної федерації у світі в 2021 році на ЦД серед дорослих у віці 20-79 років хворіють 537 млн осіб, що становить 9,3% населення світу у цій віковій групі. При цьому майже 90% припадає на хворих із ЦД 2 типу. Поширеність стандартизована для населення світу за 2021 рік становить - 9,8%. У світі 541 млн дорослих осіб мають високий ризик розвитку ЦД 2 типу та приблизно 240 млн осіб живуть із недиагностованим

⁴<http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>

⁵<https://drive.google.com/file/d/1alxIYTrII5vq-BR0WF6-WWrxqTlmdMf5/view>

діабетом. За прогнозами, загальна чисельність хворих на ЦД зросте до 643 млн (10,2%) до 2030 року та до 783 млн (10,9%) до 2045 року. За даними 10-го видання Діабетичного Атласу Міжнародної діабетичної федерації 2021 року⁶ ЦД є причиною 6,7 млн смертей у 2021 році, глобальні витрати на діабет в 2019 році склали \$ 760 млрд та можуть сягнути \$825 млрд до 2030 року. Як вказано у зазначеному документі кількість дорослих з діабетом в Україні у віці 20-79 років становить 2 325 осіб, поширеність ЦД у дорослих віком 20-79 років в Україні - 7,1%. Кількість хворих з недіагностованим діабетом 920 100 осіб, смертність від цукрового діабету серед дорослих 58 126 на рік.

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME), у 2019 році діабет перебував на 8 місці у світі за кількістю втрачених років життя, скоригованих за працездатністю (DALY – disability-adjusted life years), в Україні ЦД 2 типу перебуває на 22 місці та спричиняє 247 515,3004 DALY у всіх вікових категоріях.⁷

ЦД 2 типу є гетерогенним та багатофакторним захворюванням, яке є основою для розвитку ССЗ, ураження нервів, очей та нирок. Незалежно від інших факторів ризику, у пацієнтів з ЦД пришвидшені темпи виникнення атеросклерозу і ССЗ, які є основними причинами захворюваності і смертності даних пацієнтів.

На даний час для визначення ступеню ризиків виникнення ССЗ у пацієнтів з ЦД використовується класифікація⁸ Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD):

- помірний ризик: молоді пацієнти (ЦД 1 типу віком <35 років або ЦД 2 типу віком <50 років) з ЦД тривалістю <10 років, без інших факторів ризику.

- високий ризик: пацієнти із ЦД, що триває понад 10 років без ураження органів-мішеней + інший додатковий фактор ризику;

- дуже високий ризик: пацієнти із ЦД **ТА** встановленим діагнозом ССЗ **АБО** ураженням органу-мішені (протеїнурія, ниркова недостатність (рШКФ <30 мл/хв/1,73м²), гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія), **АБО** три та більше основних факторів ризику (вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння), **АБО** ранній початок ЦД 1 типу та тривале протікання (>20 років).

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

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки дапагліфлозину на додаток до метформіну (тобто у комбінації з метформіном), для лікування

⁶ <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>

⁷ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

⁸ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890?login=false>

дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та ризиком ССЗ, проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database, враховуючи інформацію додаткових матеріалів до звернення МОЗ України.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України:

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ”, затверджений наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118⁹ - відсутні рекомендації щодо застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (далі - інгібітори НЗКТГ2).

2. Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792¹⁰ - дапагліфлозин не включений.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Настанова 0048 на засадах доказової медицини, створена DUODECIM Medical Publications, Ltd. “Лікування і спостереження при діабеті 2 типу” (дата останнього оновлення 18.10.2017)¹¹. Інформація щодо дапагліфлозину відсутня, надані рекомендації щодо застосування емплагліфлозину у пацієнтів з вже наявним ССЗ або з підвищеним СС ризиком.

2. Настанова Національного інституту охорони здоров'я та досконалості допомоги “Цукровий діабет 2 типу у дорослих: лікування” (NICE guideline [NG28] “Type 2 diabetes in adults: management”), опубліковано 02.12.2015, оновлено 15.02.2022¹².

За попередніми оцінками медичних технологій стосовно інгібіторів НЗКТГ2 NICE рекомендує використовувати ці лікарські засоби лише в певних групах пацієнтів та за певних обставин. При оновленні даної настанови у 2022 році розглядалися докази клінічної ефективності та ефективності витрат інгібіторів НЗКТГ2 у людей із ССЗ або з високим ризиком розвитку ССЗ. Оновлена настанова рекомендує інгібітори НЗКТГ2 для більш широкої популяції, ніж попередні оцінки, які були опубліковані до лютого 2022 року.

Фармакотерапія першої лінії:

Метформін зі стандартним вивільненням як препарат першої лінії для дорослих з ЦД 2 типу (2015 рік).

⁹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm.pdf

¹⁰ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

¹¹ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3325>

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>

За оцінкою СС ризику у пацієнтів з ЦД 2 типу:

- якщо пацієнт має хронічну серцеву недостатність або встановлене атеросклеротичне ССЗ, пропонується інгібітор НЗКТГ2 з доведеною кардіоваскулярною дією на додаток до метформіну;

- якщо пацієнт має високий ризик розвитку СС захворювань, розглянути можливість застосування інгібітора НЗКТГ2 з доведеною користю для СС системи на додаток до метформіну (2022 рік).

На початку лікування подвійною терапією метформіном з інгібітором НЗКТГ2, як терапією першої лінії, дорослим із ЦД 2 типу препарати потрібно призначати послідовно, починаючи з метформіну та перевіряючи переносимість. Прийом інгібітора НЗКТГ2 починають, як тільки буде підтверджено переносимість метформіну.

У випадку коли метформін протипоказаний або не переноситься:

- якщо пацієнт має хронічну серцеву недостатність або встановлене атеросклеротичне ССЗ, запропонуйте інгібітор НЗКТГ2 як препарат першої лінії (монотерапія);

- якщо пацієнт має високий ризик розвитку ССЗ, розглянути можливість застосування монотерапії інгібітором НЗКТГ2.

Перш ніж починати прийом інгібітора НЗКТГ2, слід перевірити чи має пацієнт підвищений ризик діабетичного кетоацидозу, наприклад, якщо:

- зафіксовано попередній епізод діабетичного кетоацидозу;
- пацієнт погано себе почуває через супутні захворювання;
- пацієнт дотримується дуже низькоуглеводної або кетогенної дієти (2022 рік).

За оновленими рекомендаціями 2022 року додавання інгібітора НЗКТГ2 можливе на будь-якому етапі після початку лікування першої лінії, якщо пацієнт має хронічну серцеву недостатність, встановлене атеросклеротичне ССЗ або високий ризик розвитку ССЗ.

Дорослим пацієнтам із ЦД 2 типу та хронічною хворобою нирок, які приймають найвищу переносиму дозу блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) або інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) рекомендовано розглянути призначення інгібітора НЗКТГ2 (на додаток до БРА або інгібітора АПФ), якщо відношення альбуміну до креатиніну в сечі (urine albumin-to-creatinine ratio, uACR) > 30 мг/ммоль або знаходиться у межах від 3 до 30 мг/ммоль та лікарський засіб відповідає затвердженій інструкції для медичного застосування (включаючи порогові значення швидкості клубочкової фільтрації).

3. Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, Американська діабетична асоціація, 2022 р. (Standards of Medical Care in Diabetes, The American Diabetes Association, 2022)¹³

¹³https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1

Фармакологічна терапія для дорослих з ЦД 2 типу¹⁴.

1) Терапія першої лінії залежить від супутніх захворювань, факторів лікування, орієнтованих на пацієнта, та, як правило, включає метформін та комплексні зміни способу життя (рівень доказовості А).

2) Інші лікарські засоби (агоністи рецепторів ГПП-1, інгібітори НЗКТГ2), з метформіном або без нього (залежно від глікемічної потреби), є початковою терапією для осіб з ЦД 2 типу з встановленими атеросклеротичним ССЗ, серцевою недостатністю або з високим ризиком розвитку ССЗ та/або з встановленим хронічним захворюванням нирок (рівень доказовості А).

3) Метформін слід продовжувати після початку інсулінотерапії (якщо немає протипоказань або непереносимості) для подальшого покращення глікемії та метаболізму (рівень доказовості А).

4) У деяких пацієнтів на початку лікування можна розглянути можливість ранньої комбінованої терапії, щоб подовжити час до неефективності лікування (рівень доказовості А).

5) Необхідно розглянути можливість раннього введення інсуліну, якщо є ознаки тривалого катаболізму (втрата ваги), якщо є симптоми гіперглікемії, або коли рівень HbA1C (>10%) або рівень глюкози в крові (>16,7 ммоль/л) дуже високі (рівень доказовості Е).

6) Серед осіб із ЦД 2 типу, у яких виявлено атеросклеротичні ССЗ або індикатори високого СС ризику, встановлені захворювання нирок або серцева недостатність, інгібітори НЗКТГ2 та/або агоністи рецепторів ГПП-1 з продемонстрованою перевагою для ССЗ рекомендується як частина режиму зниження рівня глюкози та комплексного зниження СС ризику, незалежно від рівня глікованого гемоглобіну HbA1C та з урахуванням специфічних для пацієнта факторів (рівень доказовості А).

Серцево-судинні захворювання та управління ризиками¹⁵.

1) Пацієнтам із ЦД 2 типу, у яких встановлене атеросклеротичне ССЗ або встановлене захворювання нирок, рекомендується інгібітор НЗКТГ2 або агоніст рецепторів ГПП-1 (рівень доказовості А).

2) Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленим атеросклеротичним ССЗ, множинними факторами ризику атеросклеротичного ССЗ або діабетичною хворобою нирок, рекомендується інгібітор НЗКТГ2 для зниження ризику виникнення серйозних СС подій та/або госпіталізації з серцевою недостатністю (рівень доказовості А).

3) Пацієнтам з ЦД 2 типу та встановленим атеросклеротичним ССЗ або множинними факторами ризику атеросклеротичного ССЗ рекомендований агоніст рецептора ГПП-1 для зниження ризику серйозних несприятливих СС подій (рівень доказовості А).

¹⁴https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S125/138908/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment

¹⁵https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S144/138910/10-Cardiovascular-Disease-and-Risk-Management

4) У пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленим атеросклеротичним ССЗ або множинними факторами ризику атеросклеротичного ССЗ рекомендовано комбіновану терапію інгібітором НЗКТГ2 та агоністом рецептора ГПП-1 для додаткового зниження ризику несприятливих СС і ниркових подій (рівень доказовості А).

5) Пацієнтам з ЦД 2 типу та встановленою серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду рекомендується інгібітор НЗКТГ2 для зниження ризику погіршення стану та СС смерті (рівень доказовості А).

4. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення Цукрового діабету (EASD) щодо діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань, 2019 р. (ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, 2019)¹⁶

Рекомендації щодо зниження рівня глюкози у хворих на ЦД.

Емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ, або з дуже високим або високим ризиком ССЗ, для зниження ризику розвитку СС подій (клас I, рівень А).

Емпагліфлозин рекомендовано для пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смерті (клас I, рівень B).

Ліраглутид, семаглутид або дулаглутид рекомендовані для пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ, або з дуже високим або високим ризиком ССЗ, для зниження ризику розвитку СС подій (клас I, рівень А).

Ліраглутид рекомендований для пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ, або з дуже високим/високим ризиком ССЗ для зниження ризику смерті (клас I, рівень B).

Метформін варто розглянути у пацієнтів із надлишковою масою тіла із ЦД 2 типу без/з помірним ризиком ССЗ (клас IIa, рівень C).

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом зі значною гіперглікемією (>10 ммоль/л або >180 мг/дл) слід розглянути можливість контролю глікемії на основі інсуліну; терапія має бути адаптована відповідно до супутніх захворювань (клас IIa, рівень C).

5. Клінічні рекомендації щодо профілактики та лікування цукрового діабету в Канаді, The Diabetes Canada, 2018 - оновлення 2020 р. (The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada, 2018 - update 2020)¹⁷

Фармакологічне лікування ЦД 2 типу у дорослих (оновлення 2020 року)

Лікування пацієнтів із вперше діагностованим ЦД 2 типу

1) Заходи здорового способу життя повинні бути впроваджені при діагностиці ЦД 2 типу (клас B, рівень 2) та в подальшому підкріплені та підтримувані протягом усього періоду лікування. Метформін може бути

¹⁶<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>

¹⁷ <http://guidelines.diabetes.ca/cpg>

введений під час встановлення діагнозу разом із заходами здорового способу життя (клас D, консенсус).

2) Якщо цільові показники глікемії не досягаються протягом 3 місяців після впровадження здорового способу життя, слід додати антигіперглікемічну терапію, щоб зменшити ризик мікросудинних ускладнень (клас A, рівень 1A). Перевагу перед іншими лікарськими засобами має метформін через його низький ризик розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла (клас A, рівень 1A), а також тривалий досвід застосування даного лікарського засобу (клас D, консенсус).

3) Якщо значення HbA1c на $\geq 1,5\%$ вище цільових, слід розглянути можливість прийому метформіну в комбінації з іншим антигіперглікемічним засобом, щоб збільшити ймовірність досягнення цільового рівня глікемії (клас B, рівень 2 для інгібіторів НЗКТГ2).

4) Пацієнти з метаболічною декомпенсацією (наприклад, виражена гіперглікемія, кетоацидоз або ненавмисна втрата ваги) повинні отримувати інсулін з метформіном або без нього, доки не буде досягнуто глікемічний контроль або до встановлення типу діабету (клас D, консенсус).

Удосконалення або коригування терапії у пацієнтів із ЦД 2 типу

1) У дорослих із ЦД 2 типу з атеросклеротичним ССЗ, серцевою недостатністю та/або хронічною хворобою нирок лікування повинно включати препарати з наступних класів із доведеними перевагами для СС системи або нирок:

а) У дорослих із ЦД 2 типу та атеросклеротичним ССЗ слід використовувати інгібітори рецептора ГПП-1 або інгібітори НЗКТГ2 з доведеними перевагами для СС системи або нирок, щоб зменшити ризик:

- основних несприятливих СС подій (клас A, рівень 1A для ліраглутиду і дулаглутиду; клас B, рівень 2 для підшкірного семаглутиду; клас A, рівень 1A для емпагліфлозину; клас B, рівень 2 для канагліфлозину);

- госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю (клас B, рівень 2 для емпагліфлозину, канагліфлозину та дапагліфлозину);

- прогресування нефропатії (клас B, рівень 2 для емпагліфлозину, канагліфлозину та дапагліфлозину).

б) У дорослих з ЦД 2 типу та серцевою недостатністю в анамнезі (знижена фракція викиду $\leq 40\%$):

- інгібітор НЗКТГ2 слід використовувати для зниження ризику госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю та смерті від СС подій, якщо ШКФ >30 мл/хв/1,73 м² (клас A, рівень 1A для дапагліфлозину; клас A, рівень 1 для емпагліфлозину та канагліфлозину).

в) У дорослих з ЦД 2 типу та хронічною хворобою нирок та ШКФ >30 мл/хв/1,73 м² інгібітор НЗКТГ2 слід використовувати для зниження ризику:

- прогресування нефропатії (клас A, рівень 1A для канагліфлозину; клас A, рівень 1 для емпагліфлозину та дапагліфлозину);

- госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю (клас А, рівень 1 для канагліфлозину, дапагліфлозину та емпагліфлозину);

- основних несприятливих СС подій (клас В, рівень 2 для канагліфлозину, клас С, рівень 3 для емпагліфлозину).

2) У дорослих з ЦД 2 типу, які потребують удосконалення або коригування терапії для покращення контролю глікемії, вибір антигіперглікемічних препаратів має бути індивідуальним відповідно до клінічних пріоритетів (клас В, рівень 2):

а) У дорослих із ЦД 2 типу у віці 60 років і старше з принаймні 2 факторами ризику ССЗ, слід розглянути включення наступних класів препаратів:

- антагоністи рецептора ГПП-1 з доведеними перевагами для СС системи для зниження ризику основних несприятливих СС подій (клас А, рівень 1А для дулаглутиду; клас В, рівень 2 для ліраглутиду і клас С, рівень 2 підшкірного семаглутиду); АБО

- інгібітор НЗКТГ2 з доведеними перевагами для СС системи або нирок, якщо ШКФ >30 мл/хв/1,73 м² для зниження ризику госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю (клас В, рівень 2 для дапагліфлозину та канагліфлозину) та прогресування нефропатії (клас С, рівень 3 для канагліфлозину та дапагліфлозину).

6. Королівський Австралійський коледж лікарів загальної практики: Лікування цукрового діабету 2 типу, 2020 р. (The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice, 2020)¹⁸

Перша лінія терапії: метформін (якщо немає протипоказань або непереносимості), похідні сульфонілсечовини (альтернативні підходи), інсулін (використовується рідше). Рідше використовуються акарбоза або інгібітори ДПП-4, інгібітори НЗКТГ2, тіазолідиндіони або агоністи рецептора ГПП-1.

Друга лінія терапії: додати пероральний засіб або ін'єкційну терапію.

При виборі препарату другої лінії слід керуватися клінічними ознаками (встановлене ССЗ або високий ризик ССЗ, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, гіпоглікемія), профілем побічних ефектів, протипоказаннями та вартістю. Застосовують інгібітори НЗКТГ2, ДПП-4, похідні сульфонілсечовини, агоністи рецептора ГПП-1, інсулін (альтернативні підходи). Рідше використовується акарбоза або тіазолідиндіони.

Третя лінія терапії: включити додатковий пероральний препарат або агоніст рецептора ГПП-1, або інсулін.

¹⁸<https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx>

При виборі препарату третьої лінії слід керуватися клінічними ознаками. Застосовують інгібітори НЗКТГ2, ДПП-4, похідні сульфонілсечовини, агоністи рецептора ГПП-1, інсулін.

Примітка: не рекомендовані комбінації включають: агоністи рецептора ГПП-1 з інгібіторами НЗКТГ2 або агоністи рецептора ГПП-1 з інсуліном. Варто розглянути припинення прийому будь-яких препаратів другої лінії, які не знижують рівень HbA1c на $\geq 0,5\%$ через три місяці, якщо вони не призначені для інших цілей, відмінних від покращення рівня глікемії.

Крім того:

- якщо застосовується комбінація метформін+сульфонілсечовина+ДПП-4, можна розглянути додавання інгібітора НЗКТГ2 або заміну ДПП-4 на агоніста рецептора ГПП-1 чи інгібітор НЗКТГ2;

- якщо застосовується комбінація метформін+ДПП-4+інгібітор НЗКТГ2, можна розглянути додавання сульфонулсечовини або інсуліну;

- якщо застосовуються агоністи рецептора ГПП-1, можна розглянути додавання базального або попередньо змішаного інсуліну (англійською premixed/co-formulated insulin);

- якщо застосовується базальний інсулін, можна розглянути додавання інгібітора НЗКТГ2 або агоніста рецептора ГПП-1, або болусне введення інсуліну під час їжі, або перехід на попередньо змішаний інсулін (англійською premixed/co-formulated insulin);

- варто розглянути припинення прийому препаратів третьої лінії, які не знижують рівень HbA1c на $\geq 0,5\%$ через три місяці, якщо вони не призначені для інших цілей, відмінних від покращення рівня глікемії.

Рекомендації щодо призначення інгібіторів НЗКТГ2:

1) Інгібітори НЗКТГ2 рекомендуються пацієнтам з ЦД 2 типу при супутніх ССЗ та недостатньому контролі глікемії, незважаючи на метформін, з метою зменшення ризику розвитку СС подій та госпіталізації з приводу серцевої недостатності (докази високої якості).

2) Для пацієнтів із ЦД 2 типу та хронічною хворобою нирок варто розглянути можливість застосування інгібіторів НЗКТГ2 або агоністів рецептора ГПП-1, які знижують ризик прогресування хронічної хвороби нирок та/або СС подій (докази класу С).

3) Пацієнти, які отримують інгібітори НЗКТГ2, повинні припинити прийом цих препаратів принаймні за три дні до операції або процедур, які потребують одного або більше днів госпіталізації та/або підготовки кишечника перед операціями, включаючи колоноскопію, для запобігання діабетичного кетоацидозу в передопераційному періоді. Для проведення одноденних процедур інгібітори НЗКТГ2 можуть бути припинені лише на день їх виконання (консенсус).

Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі - ВООЗ) під час перегляду **Базового переліку основних лікарських засобів у 2021 році**¹⁹ рекомендував та включив до основного списку переліку інгібітор НЗКТГ2 емплагліфлозин (канагліфлозин і дапагліфлозин як терапевтичні альтернативи) як додаткове лікування для дорослих з ЦД 2 типу з ССЗ або з високим ризиком ССЗ та/або діабетичною нефропатією.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки дапагліфлозину у пацієнтів з ЦД 2 та високим та дуже високим ризиком виникнення ССЗ проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database та враховано додаткові матеріали до звернення МОЗ України, в яких було визначена популяція, інтервенція та компаратор.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку дапагліфлозину на додаток до метформіну, як представника стандартної терапії, при лікуванні дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та високим або дуже високим ризиком ССЗ, з метою глікемічного контролю та зниження ризику розвитку СС ускладнень.

Досліджувана популяція: дорослі пацієнти віком від 18 років із ЦД 2 типу та високим або дуже високим СС ризиком.

Досліджуваний лікарський засіб: дапагліфлозин (dapagliflozin), 10 мг 1 раз на день + метформін.

Лікарський засіб порівняння: плацебо + метформін.

Основні досліджувані результати: смертність від ССЗ, смертність від будь-яких причин, інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності, глікозильований гемоглобін.

Критерії включення: систематичні огляди з мета-аналізами рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування дапагліфлозину у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та високим або дуже високим СС ризиком.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку: dapagliflozin; cardiovascular outcomes; type 2 diabetes; myocardial infarction; stroke; cardiovascular disease; cardiovascular risk; hospitalization for heart failure; glycated hemoglobin; cardiovascular death; all-cause death; metformin. Застосовувались фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

¹⁹ <https://list.essentialmeds.org/medicines/613>

Роки пошуку з 2017 по 2022 рік включно. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

В результаті пошуку за визначеними критеріями в базі даних PubMed та The Cochrane Library database - було знайдено 42 публікації. Після вичитки заголовків та абстрактів 7 систематичних оглядів та/або мета-аналізів були оцінені як такі, що відповідають клінічному питанню (Usman MS et al, 2018²⁰; Zhu J et al, 2020²¹; Kalluri SR et al, 2021²²; Odutayo A et al, 2021²³; Giugliano D et al, 2021²⁴; Castellana M et al, 2020²⁵; Bhattarai M et al, 2021²⁶). Після повнотекстової вичитки та детального вивчення відібраних публікацій всі 7 публікацій були відхилені з причини невідповідності визначеній популяції або досліджуваному лікарському засобу або лікарському засобу порівняння.

У зв'язку з відсутністю у відкритому доступі систематичних оглядів та мета-аналізів, які є релевантними до визначеного у додаткових матеріалах листа МОЗ досліджуваного питання, у пошукову стратегію були внесені зміни щодо втручання та компаратора, досліджувана популяція та основні досліджувані результати не змінювались:

Досліджуваний лікарський засіб: дапагліфлосин (dapagliflozin), 10 мг 1 раз на день + стандартна цукрознижувальна терапія.

Лікарський засіб порівняння: плацебо + стандартна цукрознижувальна терапія.

Ключові слова пошуку: dapagliflozin; cardiovascular outcomes; myocardial infarction; stroke; type 2 diabetes; cardiovascular disease; cardiovascular risk; hospitalization for heart failure; glycated hemoglobin; glucose-lowering agents; all-cause death; cardiovascular death. Застосовувались фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

Роки пошуку з 2017 по 2022 рік включно. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

У результаті пошуку за оновленими критеріями включення у базі даних PubMed та The Cochrane Library database було знайдено 50 публікацій. Після вичитки заголовків та абстрактів 12 систематичних оглядів та/або мета-аналізів були оцінені як такі, що відповідають клінічному питанню (Neuen BL et al, 2021²⁷; Usman MS et al, 2018²⁸; Caparrotta TM et al, 2021²⁹; McGuire DK et al 2020³⁰;

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372664/>

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31804352/>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34650848/>

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34514812/>

²⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34915880/>

²⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534590/>

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34985519/>

²⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043620/>

²⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372664/>

²⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33665777/>

³⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031522/>

Castellana M et al, 2020³¹; Danjuma MI et al, 2019³²; Fei Y et al, 2019³³; Zhang XL et al, 2018³⁴; Kevin Bryan Lo et al, 2019³⁵; Mascolo A et al, 2021³⁶; Vicente M.V et al, 2021³⁷; Mei Q et al, 2021³⁸). Після повнотекстової вичитки та детального вивчення відповідності публікацій визначеному досліджуваному питанню для подальшого аналізу було відібрано 4 публікації - McGuire DK et al 2020; Kevin Bryan Lo et al, 2019; Vicente M.V et al, 2021; Mei Q et al, 2021.

У всіх відібраних для подальшого аналізу систематичних оглядах та мета-аналізах вивчався вплив інгібіторів НЗКТГ2 на серцево-судинні та ниркові результати у хворих на ЦД 2 типу з високим та дуже високим СС ризиком. У всіх чотирьох систематичних оглядах та мета-аналізах були загальні кінцеві точки: смертність від усіх причин та комбінований нирковий результат. Також у згаданих публікаціях представлені наступні кінцеві точки: серйозні несприятливі СС події (major adverse cardiovascular events, MACE); композитна кінцева точка, яка враховувала смертність від СС подій або госпіталізацію з приводу серцевої недостатності; смертність від СС причин; госпіталізація з приводу серцевої недостатності; інфаркт міокарду; інсульт. Результати щодо ефективності та безпеки дапагліфлосину у всіх чотирьох публікаціях отримані виключно з одного рандомізованого клінічного дослідження DECLARE-TIMI 58. У зв'язку з використанням у всіх чотирьох відібраних публікаціях даних з одного й того ж дослідження для подальшого аналізу ефективності та безпеки дапагліфлосину уповноваженим органом була проаналізована публікація Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389, яка описує результати саме цього дослідження.

Метою рандомізованого подвійно засліпленого, багатоцентрового, плацебо контрольованого дослідження фази 3 **DECLARE-TIMI 58** (Wiviott et al., 2019)³⁹ була оцінка впливу дапагліфлосину на СС та ниркові результати при додаванні до поточної базової терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу та наявності високого ризику виникнення СС подій.

Досліджуваною популяцією в даному дослідженні були дорослі пацієнти у віці 40 років та старше з встановленим діагнозом ЦД 2 типу, з рівнем глікозильованого гемоглобіну від 6,5% до 12% та кліренсом креатиніну 60 мл/хв та більше, пацієнти включені у дане дослідження мали фактори високого ризику виникнення СС подій.

³¹<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534590/>

³² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860967/>

³³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462224/>

³⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353233/>

³⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743918/>

³⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418562/>

³⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34205385/>

³⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725910/>

³⁹ <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389>

Високий ризик виникнення СС подій був визначений у протоколі дослідження DECLARE-TIMI 58 як наявність встановленого ССЗ та/або наявність множинних факторів ризику:

- Встановлене ССЗ, визначається як будь-яке з наступного:
 - Ішемічна хвороба серця (будь-яке з наступного):
 - документально підтверджений інфаркт міокарду;
 - перкутанне коронарне втручання;
 - аортокоронарне шунтування;
 - об'єктивні ознаки стенозу коронарних артерій ($\geq 50\%$) щонайменше в 2 ділянках коронарних артерій.
 - Цереброваскулярне захворювання (будь-яке з наступного):
 - документально підтверджений ішемічний інсульт;
 - каротидне стентування або ендартеректомія;
 - Захворювання периферійних артерій (будь-яке з наступного):
 - втручання на периферійних артеріях, стентування або хірургічна реваскуляризація;
 - ампутація нижніх кінцівок у результаті обструктивного захворювання периферичних артерій;
 - поточні симптоми переміжної кульгавості та кісточково-плечовий індекс $< 0,90$, зареєстровані протягом останніх 12 місяців, АБО
 - Відсутність відомих ССЗ та щонайменше 2 фактора ризику виникнення СС подій на додаток до ЦД 2 типу, визначених як:
 - Вік ≥ 55 років у чоловіків та ≥ 60 років у жінок;
- ТА
- наявність щонайменше 1 з наступних додаткових факторів ризику: дисліпідемія; гіпертонія; паління.

Первинною кінцевою точкою безпеки була:

- не менша ефективність дапагліфлозину у порівнянні з плацебо щодо серйозних несприятливих СС подій (МАСЕ), що включають СС смертність, інфаркт міокарду, ішемічний інсульт.

У дослідженні спочатку була проведена оцінка безпеки, яка полягала у доведенні не меншої ефективності (noninferiority) дапагліфлозину порівняно з плацебо щодо показника серйозних несприятливих СС подій (МАСЕ). Згідно з рекомендаціями FDA не менша ефективність (noninferiority) дапагліфлозину порівняно з плацебо констатується при верхній межі двостороннього 95% довірчого інтервалу відношення ризиків (HR) для даної кінцевої точки менше 1,3 при односторонньому рівні альфа 0,023. Якщо було підтверджено не меншу ефективність (noninferiority) дапагліфлозину порівняно з плацебо щодо показника МАСЕ, то два результати ефективності, а саме МАСЕ та композитна кінцева точка, яка включала смертність від СС подій або

госпіталізацію з приводу серцевої недостатності, повинні були бути вивчені паралельно, кожен із двостороннім альфа-рівнем 0,023.

Первинними кінцевими точками ефективності були:

- серйозні несприятливі СС події (МАСЕ);
- комбінована кінцева точка, яка враховувала смертність від СС подій або госпіталізацію з приводу серцевої недостатності.

Вторинними кінцевими точками ефективності були:

- нирковий комбінований результат (стійке зниження розрахункової клубочкової фільтрації на 40% та більше, до менше ніж 60 мл/хв/1,73м² площі поверхні тіла, зміна термінальної стадії ниркової недостатності або смертність від ниркових або СС подій);
- смертність від будь-якої причини;
- додатковий нирковий результат - включав усі критерії описані для комбінованого ниркового результату за винятком смертності від СС подій.

У даному дослідженні для оцінки порівняльної клінічної ефективності враховували час настання визначених кінцевих точок ефективності (розраховувались як відношення випадків до кількості пацієнто-років до настання першої події від початку лікування). Критерієм оцінки був відношення ризиків (hazard ratio, HR).

Також проводилася оцінка безпеки щодо серйозних несприятливих подій, які призвели до припинення прийому дапагліфлозину або плацебо та щодо частоти виникнення побічних явищ в обох досліджуваних групах.

В дослідження були включені 17 160 пацієнтів, які пройшли рандомізацію (40,6 % з встановленим ССЗ, 59,4 % з багатьма факторами ризику виникнення атеросклеротичних ССЗ). Всі пацієнти були розподілені на 2 групи (1:1), у першій отримували дапагліфлозин 10 мг щоденно, у другій - плацебо щоденно. Використання інших цукрознижуючих засобів (окрім інгібіторів НЗКТГ2) піоглітазону або розиглітазону залишалось на розсуд лікуючого лікаря, але призначення інших цукрознижуючих засобів повинно відбуватися згідно рекомендацій American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD), joint Position Statement 2012. Серед призначуваних протидіабетичних препаратів були: інсулін (41,6%), метформін (81,3%), сульфонілсечовина (42,1%), ДПП-4 (16,5%), агоністи рецепторів ГПП-1 (4,6%). Середній час спостереження – 4,2 роки. 3962 пацієнти достроково припинили прийом досліджуваного лікарського засобу (21,1% в групі дапагліфлозину та 25,1% в групі плацебо). Вихідні характеристики пацієнтів були збалансовані між собою.

Отримані результати за первинними кінцевими точками:

За первинною кінцевою точкою безпеки

Дапагліфлозин відповідав попередньо встановленому критерію не меншої ефективності у порівнянні з плацебо щодо кінцевої точки серйозні несприятливі

СС події (MACE) - верхня межа відношення ризиків (HR) 95%, CI <1,3; $p < 0,001$ для не меншої ефективності (noninferiority).

За первинними кінцевими точками ефективності:

- За часом настання серйозних несприятливих СС подій (MACE) у групі дапагліфлозину не виявлено суттєвої різниці порівняно з плацебо (8,8% та 9,4% відповідно, HR 0,93; 95% CI від 0,84 до 1,03; $p = 0,17$).

Результати за субгрупами за часом настання MACE:

- у субгрупі пацієнтів з встановленим ССЗ - 13,9% в групі дапагліфлозину та 15,3% у групі плацебо (HR 0,90; 95% CI від 0,79 до 1,02);

- у субгрупі пацієнтів з факторами ризику розвитку ССЗ - 5,3% у групі дапагліфлозину та 5,2% у групі плацебо (HR 1,01; 95% CI від 0,86 до 1,20; $p = 0,25$ для взаємодії).

- Час настання подій в групі дапагліфлозину щодо смертності від СС подій чи госпіталізації з приводу серцевої недостатності був суттєво нижчим, ніж у групі плацебо (4,9% у групі дапагліфлозину та 5,8% у групі плацебо, HR = 0,83; 95% CI від 0,73 до 0,95; $p = 0,005$). Слід зауважити, що цей комбінований результат був отриманий за рахунок зниження госпіталізацій з приводу серцевої недостатності у групі дапагліфлозину (HR 0,73; 95% CI від 0,61 до 0,88), а не смертності від СС подій (HR 0,98; 95% CI від 0,82 до 1,17).

Результати за субгрупами за комбінованою кінцевою точкою, яка враховувала смертність від СС подій або госпіталізацію з приводу серцевої недостатності:

- у субгрупі пацієнтів з наявним ССЗ - 7,8% у групі дапагліфлозину та 9,3% у групі плацебо (HR 0,83; 95% CI від 0,71 до 0,98);

- у субгрупі пацієнтів з факторами ризику розвитку СС подій - 2,8% у групі дапагліфлозину та 3,4% у групі плацебо (HR 0,84; 95% CI від 0,67 до 1,04; $p = 0,99$ для взаємодії).

За вторинними кінцевими точками:

- Нирковий комбінований результат у групі дапагліфлозину був нижчим, ніж у групі плацебо - 4,3% у групі дапагліфлозину та 5,6% у групі плацебо (HR 0,76; 95% CI від 0,67 до 0,87);

- Час настання смертності з будь-якої причини суттєво не відрізнявся між групами – 6,2% у групою дапагліфлозину та 6,6% у групою плацебо (HR 0,93; 95% CI від 0,82 до 1,04).

Дапагліфлозин мав позитивний вплив на декілька СС факторів ризику. Пацієнти групи дапагліфлозину мали більш низькі рівні глікозильованого гемоглобіну протягом всього дослідження, ніж пацієнти групи плацебо (середнє значення за методом найменших квадратів показує абсолютну різницю між групами 0,42%, 95% CI від 0,40 до 0,45). Середня різниця у зниженні маси тіла за методом найменших квадратів між групами склала 1,8 кг (95% CI від 1,7 до 2,0),

різниця у зниженні систолічного артеріального тиску склала 2,7 мм. рт. ст. (95% СІ від 2,4 до 3,0), різниця у зниженні діастолічного артеріального тиску склала 0,7 мм. рт. ст. (95% СІ від 0,6 до 0,9).

Загалом 3962 пацієнти достроково припинили прийом дапагліфлозину, серед них 1811 з 8574 пацієнтів (21,1%) групи дапагліфлозину та 2151 з 8569 (25,1%) групи плацебо.

Серйозні побічні явища спостерігалися у 2925 (34,1%) пацієнтів групи дапагліфлозину та у 3100 (36,2%) пацієнтів групи плацебо (HR 0,91; 95% СІ від 0,87 до 0,96; $p < 0,001$). Побічні явища, через які припиняли прийом досліджуваного лікарського засобу, зафіксовані у 693 (8,1%) пацієнтів групи дапагліфлозину та у 592 (6,9%) пацієнтів групи плацебо (HR 1,15; 95% СІ від 1,03 до 1,28; $p = 0,01$). Найбільш часті побічні явища:

- переломи 5,5% у групі дапагліфлозину та 5,1% у групі плацебо ($p = 0,59$);
- онкологічне захворювання (рак молочної залози ($p = 0,92$) та рак сечового міхура ($p = 0,02$)) 5,5% у групі дапагліфлозину та 5,7% у групі плацебо;
- симптоми зневоднення 2,5% у групі дапагліфлозину та 2,4% у групі плацебо ($p = 0,99$);
- нестабільна стенокардія 2,8% у групі дапагліфлозину та 2,8% у групі плацебо;
- гострий інфаркт міокарду 2,7% у групі дапагліфлозину та 2,3% у групі плацебо;
- гостре ураження нирок 1,5% у групі дапагліфлозину та 2,0% у групі плацебо (HR 0,69; 95% СІ від 0,55 до 0,87, $p = 0,002$);
- серцева недостатність 1,4% у групі дапагліфлозину та 1,9% у групі плацебо;
- інфекції сечовивідних шляхів 1,5% у групі дапагліфлозину та 1,6% у групі плацебо ($p = 0,54$);
- ампутації 1,4% у групі дапагліфлозину та 1,3% у групі плацебо ($p = 0,53$);
- печінкові події 1,0% у групі дапагліфлозину та 1,0% у групі плацебо ($p = 0,60$);
- генітальні інфекції 0,9% у групі дапагліфлозину та 0,1% у групі плацебо (HR 8,36; 95% СІ від 4,19 до 16,68, $p < 0,001$);
- великі гіпоглікемічні події 0,7% у групі дапагліфлозину та 1,0% у групі плацебо ($p = 0,02$);
- діабетичний кетоацидоз 0,3% у групі дапагліфлозину та 0,1% у групі плацебо ($p = 0,02$).

Таким чином, у дослідженні DECLARE-TIMI 58 приймали участь 17 160 пацієнтів, серед яких частка з встановленим ССЗ становила 40,6%, а частка пацієнтів з високими ризиками ССЗ - 59,4%.

Слід зауважити, що для визначення СС ризиків у пацієнтів із ЦД 2 типу наразі у світі використовується класифікація Європейського товариства

кардіологів (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD)⁴⁰, яка визначає три типи СС ризику: помірний, високий та дуже високий. У дослідженні DECLARE-TIMI 58 використана інша класифікація СС ризиків, всі пацієнти включені в дослідження мали високий СС ризик. При проведенні порівняння критеріїв, які визначають СС ризики, з'ясувалося, що високий СС ризик у дослідженні DECLARE-TIMI 58 відповідає дуже високому СС ризику згідно європейської класифікації.

Отже, час настання подій в групі дапагліфлозину щодо смертності від СС подій чи госпіталізації з приводу серцевої недостатності був нижчим, ніж у групі плацебо (HR = 0,83; 95% СІ від 0,73 до 0,95; p = 0,005). Слід зауважити, що цей комбінований результат був отриманий за рахунок зниження госпіталізацій з приводу серцевої недостатності у групі дапагліфлозину (HR 0,73; 95% СІ від 0,61 до 0,88), а не смертності від СС подій (HR 0,98; 95% СІ від 0,82 до 1,17).

Щодо порівняння між субгрупами пацієнтів із встановленим ССЗ та субгрупою пацієнтів з факторами ризику розвитку СС подій, не виявлено суттєвої різниці за часом настання смертності від СС подій чи госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HR=0,84; 95% СІ від 0,67 до 1,04; p = 0,99 для взаємодії). Хоч різниця між субгрупами статистично не значуща, проте оцінка кожної з субгруп показує, що результати статистично значущі у субгрупі пацієнтів із встановленим ССЗ і статистично не значущі у субгрупі пацієнтів з факторами ризику розвитку СС подій (за часом настання подій).

Нирковий комбінований результат у групі дапагліфлозину був нижчим, ніж у групі плацебо (HR 0,76; 95% СІ від 0,67 до 0,87).

За часом настання серйозних несприятливих СС подій (MACE) у групі дапагліфлозину не виявлено суттєвої різниці порівняно з плацебо (HR 0,93; 95% СІ від 0,84 до 1,03; p=0,17). Також не виявлено різниці за часом настання MACE у субгрупах при порівнянні встановленого ССЗ чи наявності множинних факторів ризику СС подій (HR= 1,01; 95% СІ від 0,86 до 1,20; p = 0,25 для взаємодії (у зв'язку з факторами формування субгруп)).

Час настання смертності з будь-якої причини суттєво не відрізнявся між групами (HR 0,93; 95% СІ від 0,82 до 1,04).

Загалом 3962 пацієнти достроково припинили прийом дапагліфлозину, серед них 1811 з 8574 пацієнтів (21,1%) групи дапагліфлозину та 2151 з 8569 (25,1%) групи плацебо. Найбільш частими побічними явищами у групі дапагліфлозину у порівнянні з групою плацебо були: онкологічне захворювання (рак молочної залози (p=0,92) та рак сечового міхура (p=0,02)) - 5,5% у групі дапагліфлозину та 5,7% у групі плацебо; гостре ураження нирок - 1,5% у групі дапагліфлозину та 2,0% у групі плацебо (HR 0,69; 95% СІ від 0,55 до 0,87, p=0,002); генітальні інфекції - 0,9% у групі дапагліфлозину та 0,1% у групі

⁴⁰ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890?login=false>

плацебо (HR 8,36; 95% СІ від 4,19 до 16,68, $p < 0,001$); великі гіпоглікемічні події - 0,7% у групі дапагліфлозину та 1,0% у групі плацебо ($p = 0,02$); діабетичний кетоацидоз - 0,3% у групі дапагліфлозину та 0,1% у групі плацебо ($p = 0,02$).

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: randomized controlled trials) проведена оцінка методологічної якості публікації *Wiviott et al., 2019*, в якій представлені результати РКД DECLARE-TIMI 58. Загалом публікація відповідає більшості критеріїв, однак слід зауважити, що у публікації не вказана інформація щодо порівнюваності отриманих результатів для всіх центрів, де проводилося дослідження. Методологічна якість дослідження висока, ризик систематичної помилки в отриманих результатах незначний.

Оскільки до Національного переліку (Розділ XVIII. Гормони, інші лікарські засоби, що використовуються при ендокринних захворюваннях, пункті 5. Інсуліни та інші лікарські засоби, які використовуються для лікування діабету) включено представника групи інгібіторів НЗКТГ2 лікарський засіб емплагліфлозин, було проведено додатковий пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки дапагліфлозину порівняно з емплагліфлозином для лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та високим або дуже високим ризиком ССЗ, з метою зниження ризику розвитку СС ускладнень.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку дапагліфлозину порівняно з емплагліфлозином щодо розвитку СС ускладнень у пацієнтів з ЦД 2 типу з високим або дуже високим ризиком виникнення ССЗ.

Досліджувана популяція: дорослі пацієнти віком від 18 років із ЦД 2 типу та високим або дуже високим ризиком ССЗ.

Досліджуваний лікарський засіб: дапагліфлозин (dapagliflozin), 10 мг 1 раз на день + стандартна цукрознижувальна терапія.

Лікарський засіб порівняння: емплагліфлозин (empagliflozin), 10 мг або 25 мг 1 раз на день + стандартна цукрознижувальна терапія.

Основні досліджувані результати: інсульт, інфаркт міокарда, госпіталізація з приводу серцевої недостатності, СС та загальна смертність, термінальна стадія хвороби нирок.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки дапагліфлозина порівняно з емплагліфлозином для лікування дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу з високим або дуже високим ризиком ССЗ проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database.

Критерії включення: систематичні огляди з мета-аналізами рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування дапагліфлозину у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та високим або дуже високим ризиком ССЗ.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку: type 2 diabetes; T2D; dapagliflozin; SGLT2 inhibitors; cardiovascular disease; high cardiovascular risk; established atherosclerotic disease; atherosclerotic cardiovascular disease; empagliflozin; dapagliflozin added-on; dual therapy; combination therapy; renal outcome; myocardial infarction; stroke; hospitalization for heart failure; cardiovascular death; all-cause death. Застосовувались фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

Роки публікацій з 2017 по 2022 рік включно. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

В результаті пошуку за визначеними критеріями у базі даних PubMed, The Cochrane Library database було знайдено 22 публікацій. Після видалення дублікатів, детальної вичитки заголовків та абстрактів, перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню та PICO для подальшого аналізу був обраний мережевий мета-аналіз *Duan Xue-Yan et al., 2021*⁴¹.

Метою даного мережевого мета-аналізу було узагальнення наявних доступних даних рандомізованих контрольованих досліджень вивчення ефективності інгібіторів НЗКТГ2 та антагоністів ГПП-1 стосовно СС або ниркових результатів у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу.

Критеріями включення у мережевий мета-аналіз були: рандомізовані клінічні дослідження (РКД), в яких повідомлялось про СС або ниркові результати при терапії будь-яким інгібітором НЗКТГ2 та антагоністом ГПП-1 порівняно з плацебо у дорослих осіб з ЦД 2 типу. Дослідження повинні були повідомляти про результати ефективності: серйозні несприятливі СС події (МАСЕ), фатальний або нефатальний інсульт, фатальний або нефатальний інфаркт міокарда, смертність від СС подій, смертність від будь-якої причини, прогресування ниркової недостатності, госпіталізація з приводу серцевої недостатності.

З 2055 клінічних досліджень, знайдених за допомогою пошуку (PubMed: 759; Embase: 1296), 14 відповідали критеріям включення та були проаналізовані авторами публікації.

З включених у кількісний аналіз 14 досліджень, 7 РКД були присвячені вивченню клінічної ефективності інгібіторів НЗКТГ2 (сотагліфлозин, ертугліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин та емплагліфлозин) та 7 РКД вивчали антагоністи ГПП-1 (ліксисенатид, дулаглутид, ліраглутид, альбіглутид,

⁴¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8322563/>

екзенатид, семаглутид підшкірно та семаглутид перорально). Ризик систематичної помилки оцінювався за допомогою інструменту Cochrane RoB (Cochrane risk of bias tool), всі включені дослідження мали низький ризик систематичної помилки.

Враховуючи, що об'єктом державної ОМТ за скороченою процедурою є дапагліфлозин, нижче були проаналізовані та представлені результати порівняльної ефективності з емплагліфлозином.

У мережевому мета-аналізі клінічні результати дапагліфлозину у дозі 10 мг для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленим атеросклеротичним ССЗ або множинними факторами ризику СЗ були взяті з дослідження DECLARE-TIMI 58⁴². Опис дослідження представлено у висновку вище. Необхідно підкреслити, що серед 17 160 пацієнтів, які пройшли рандомізацію при зарахуванні у дослідження, 40,6 % пацієнтів (n=6 967) були з встановленим ССЗ та 59,4 % (n=10 193) з множинними факторами ризику виникнення ССЗ.

Клінічні результати ефективності емплагліфлозину у дозі 10, 25 мг порівняно з плацебо у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували стандартне лікування, були взяті з РКД EMPA-REG OUTCOME⁴³. Дане РКД включало 7020 пацієнтів, які вже мали встановлене ССЗ.

Результати мережевого мета-аналізу за кінцевими точками ефективності:

- Ймовірність виникнення серйозних несприятливих СС подій (MACE) при терапії дапагліфлозином була вищою порівняно з емплагліфлозином (HR 1,08; 95% CI від 0,91 до 1,29), однак відсутня статистично значуща різниця між групами лікування.
- Ймовірність госпіталізації з приводу серцевої недостатності при терапії дапагліфлозином була вищою порівняно з емплагліфлозином (HR 1,12; 95% CI від 0,81 до 1,55), однак відсутня статистично значуща різниця між групами лікування.
- Ймовірність прогресування ниркової недостатності при терапії дапагліфлозином була нижчою порівняно з емплагліфлозином (HR 0,98; 95% CI від 0,67 до 1,44), однак відсутня статистично значуща різниця між групами лікування.
- Ймовірність смертності від СС подій при терапії дапагліфлозином була вищою порівняно з емплагліфлозином (HR 1,58; 95% CI від 1,18 до 2,11), різниця між групами лікування є статистично значуща.
- Ймовірність фатального або нефатального інфаркта міокарду при терапії дапагліфлозином була вищою порівняно з емплагліфлозином (HR 1,02; 95% CI від 0,79 до 1,33), однак відсутня статистично значуща різниця між групами лікування.

⁴²https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

⁴³<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504720>

- Ймовірність фатального або нефатального інсульту при терапії дапагліфлозином була нижчою порівняно з ембагліфлозином (HR 0,86; 95% CI від 0,61 до 1,2), однак відсутня статистично значуща різниця між групами лікування.
- Ймовірність смертності від будь-якої причини при терапії дапагліфлозином була вищою порівняно з ембагліфлозином (HR 1,58; 95% CI від 1,18 до 2,11), різниця між групами лікування є статистично значущою.

За результатами представленого мережевого мета-аналізу *Duan Xue-Yan et al., 2021* дапагліфлозин порівняно з ембагліфлозином був менш ефективним відносно ризику смертності від СС подій та смертності від будь-якої причини у пацієнтів з ЦД 2 типу. Водночас дапагліфлозин порівняно з ембагліфлозином ефективніше зменшував ризик фатального або нефатального інсульту, ризик прогресування ниркової недостатності у пацієнтів, хоча статистично значуща різниця між групою дапагліфлозину та контрольною групою відсутня.

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)⁴⁴ проведена оцінка методологічної якості даної публікації.

Дослідження вивчає чітко визначене клінічне питання; у публікації зазначені критерії включення; здійснено вичерпний пошук літературних джерел, у додатку до мета-аналізу подана блок-схема відбору джерел згідно PRISMA 2009. Принаймні двома незалежними експертами було проведено відбір досліджень та вилучення даних, однак не перераховані виключені дослідження. Методологічна якість включених у мережевий мета-аналіз досліджень оцінена та повідомлена належним чином, хоча в результатах відсутня інформація про статистичну неоднорідність між дослідженнями (heterogeneity). Ризик систематичної помилки оцінювався за допомогою інструменту Cochrane RoB (Cochrane risk of bias tool), представлена оцінка семи типів ризиків упередженості, але відсутня діаграма воронки (funnel plot). Автори мережевого мета-аналізу повідомляють про відсутність конфлікту інтересів і не зазначають про джерела фінансування. Таким чином, публікація *Duan Xue-Yan et al., 2021* має певні методологічні недоліки, загальна методологічна оцінка згідно адаптованого листа оцінки настанови SIGN 50 (2015) є прийнятною.

Додатково необхідно зауважити, що у мережевому мета-аналізі відсутня інформація щодо певних характеристик популяції (вік пацієнтів, клінічні характеристики тяжкості ЦД 2 типу, наявність супутніх захворювань), інтервенції (доза і кратність прийому інгібіторів НЗКТГ2 та антагоністів ГПП-1).

⁴⁴<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

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

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

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

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ відповідно до методології був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку додаткових витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет включення лікарського засобу дапагліфлозин до Національного переліку для застосування у комбінації з метформіном для лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та ризиком ССЗ.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку додаткових витрат з перспективи державного платника на медичні технології з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (додатках до листів МОЗ України від 10.05.2022 №24-04/10588/2-22 та від 10.06.2022 № 24-04/12992/2-22), що представлено у таблиці 1. Кількість пацієнтів з ЦД 2 типу та ризиком ССЗ, які отримували метформін у рамках програми «Доступні ліки» у 2021 році та потребують лікування заявленим лікарським засобом, становить 144 193 осіб.

Таблиця 1. Аналіз витрат на один день та на річний курс застосування дапагліфлозину та метформіну для лікування ЦД 2 типу та ризиком ССЗ на одного пацієнта

Параметр	Дапагліфлозин	Метформін
Визначена добова доза (DDD)	10 мг ⁴⁵	2 000 мг ⁴⁶

⁴⁵https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A10BK01

⁴⁶https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A10BA02

Кратність застосування на рік, днів	365	365
Ціна за 1 упаковку, грн*	923,15 ⁴⁷ (ціна затверджена наказом МОЗ України від 25.02.2019 №470)	не застосовується
Вартість DDD, грн	38,2432	2,1772 ⁴⁸
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	13 958,77	794,68
Витрати на схему лікування дапагліфлозином та метформіном на пацієнта на 1 рік, грн	14 753,45	

*відповідно до листа МОЗ від 10.06.2022 № 24-04/12992/2-22 для проведення розрахунків було використано ціну, отриману з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022

За даними Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 17.06.2022 відсутня задекларована оптово-відпускна ціна на емплагліфлозин, а також за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro відсутні закупівлі даного лікарського засобу. З огляду на неможливість отримання реальної закупівельної ціни з офіційно опублікованих даних відкритих джерел, модельні розрахунки витрат на використання дапагліфлозину було проведено лише у порівнянні з монотерапією метформіном.

Зважаючи на те, що лікарський засіб метформін включено до урядової програми “Доступні ліки” (постанова КМУ від 29 грудня 2021 р. № 1440), для проведення модельних розрахунків річної вартості лікування було використано розмір реімбурсації добової дози даного лікарського засобу, що визначається у Реєстрі лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 18 лютого 2022 року, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров’я України від 25 лютого 2022 року № 366.

Оскільки показанням, що розглядається, є застосування лікарського засобу дапагліфлозин у комбінації з метформіном, розрахунки вартості лікування заявленим лікарським засобом також проводились виходячи із вартості визначеної добової дози (Defined Daily Dose (DDD)), що була розрахована на

⁴⁷Реєстр оптово - відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpuskni-cin-na-likarski-zasobi>

⁴⁸Реєстр лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 18 лютого 2022 року, затверджений наказом Міністерства охорони здоров’я України від 25 лютого 2022 року № 366

основі оптово-відпускної ціни на лікарський засіб дапагліфлозин із реєстру оптово - відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022. Для розрахунку вартості DDD для дапагліфлозину було використано показник DDD, що становить 10 мг на день, згідно з даними АТС/DDD класифікації ВООЗ (АТС/DDD Index – WHOCC)⁴⁹.

З огляду на те, що розмір реімбурсації добової дози лікарського засобу - мінімальна оптово-відпускна ціна добової дози лікарського засобу, який підлягає реімбурсації, відповідної форми випуску з урахуванням постачальницько-збутових та торговельних (роздрібних) надбавок і податку на додану вартість, для проведення модельних розрахунків річної вартості лікування дапагліфлозином було використано ціну за DDD із додаванням граничних постачальницько-збутових та торговельних (роздрібних) надбавок і податку на додану вартість, відповідно до пункту 1.3 постанови КМУ від 17 жовтня 2008 р. № 955 та пункту 193.1 статті 193 Податкового кодексу України.

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлено з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ (таблиця 2). Варто зазначити, що кількість пацієнтів, яка наведена у додатку до листа МОЗ України від 10.05.2022 №24-04/10588/2-22, а саме 144 193 осіб - це кількість пацієнтів, які отримували метформін у рамках програми «Доступні ліки» у 2021 році. Зважаючи на те, що клінічні переваги дапагліфлозину було встановлено лише для пацієнтів із дуже високим ризиком ССЗ, а не для всіх пацієнтів, що застосовують метформін, а також на те, що програма «Доступні ліки» не охоплює всіх пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в Україні, які можуть потребувати застосування заявленого лікарського засобу, зважаючи на показники захворюваності та поширеності, відповідно до даних 10-го видання Діабетичного Атласу Міжнародної діабетичної федерації 2021 року⁵⁰ та Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті⁵¹, когорта пацієнтів потенційно може змінитися.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні дапагліфлозину

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 10.05.2022 №24-04/10588/2-22)	144 193

⁴⁹https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=a10ba02

⁵⁰<https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>

⁵¹<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують поточну терапію (монотерапія метформіном)	144 193
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (дапагліфлозин+ метформін)	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують поточну терапію (монотерапія метформіном)	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (дапагліфлозин+ метформін)	144 193
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на схему лікування із заявленим лікарським засобом (дапагліфлозин+ метформін), грн	2 127 343 639,08
• з них витрати на дапагліфлозин, грн	2 012 756 634,22
Діючий сценарій (монотерапія метформіном), грн	114 587 004,85
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу дапагліфлозин, грн	2 012 756 634,22

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на закупівлю дапагліфлозину на річний курс лікування одного пацієнта за оптово-відпускну ціною, що задекларована наказом МОЗ України від 25.02.2019 №470 на рівні 923,15 грн, становлять 13 958,77 грн, витрати на закупівлю дапагліфлозину для лікування когорти пацієнтів (144 193 осіб) - 2 012 756 634,22 грн.

Потенційний вплив на бюджет дапагліфлозину було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі дапагліфлозину, вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та буде більшим за рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

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

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

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

Станом на 17.06.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 17.02.2022 №24-04/4672/2-22 проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу дапагліфлосин на додаток до метформіну (тобто у комбінації з метформіном), як представника стандартної терапії, для лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та ризиком ССЗ з метою глікемічного контролю та зниження ризику розвитку СС ускладнень. Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Як зазначено у зверненні МОЗ України, відповідно до п. 8 Порядку підставою для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги пацієнтам, які перебувають у стані, що визначений у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я. Відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки», профілактика, діагностика та лікування ЦД 2 типу входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточний рік.

За результатами аналізу наявності дапагліфлосину у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб не включено

у Державний формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792, та відсутній в Уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ”, затвердженого наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118, так як на момент затвердження протоколу даний лікарський засіб не був зареєстрований в Україні.

За результатами аналізу міжнародних третинних джерел інформації щодо доказових даних знайдено наступну інформацію. У міжнародних рекомендаціях наукових товариств (Національний інститут охорони здоров'я та досконалості допомоги (NICE) 2022 року, Американська діабетична асоціація (ADA) 2022 року, Європейське товариство кардіологів (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) 2019 року, Клінічні рекомендації Канади (The Diabetes Canada) 2020 року, Королівський Австралійський коледж лікарів загальної практики (The Royal Australian College of General Practitioners) 2020 року) інгібітори НЗКТГ2, у тому числі дапагліфлозин, рекомендовані для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та високим та дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань.

Додатково необхідно зазначити, що у Базовий перелік ВООЗ основних лікарських засобів для дорослих (22 версія, 2021 рік) до основного переліку включений емпагліфлозин (канагліфлозин та дапагліфлозин як терапевтичні альтернативи) як додаткове лікування для дорослих з цукровим діабетом 2 типу з серцево-судинним захворюванням або з високим ризиком серцево-судинних захворювань та/або діабетичною нефропатією.

Клінічна ефективність та безпека дапагліфлозину порівняно з плацебо (на фоні стандартної терапії) для лікування дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ризиком серцево-судинних захворювань вивчалась у рандомізованому клінічному дослідженні DECLARE-TIMI 58 (*Wiviott et al., 2019*), в якому брали участь 17 160 пацієнтів (частка з встановленим серцево-судинним захворюванням становила 40,6%, а частка пацієнтів багатьма факторами ризику виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань - 59,4%). При проведенні порівняння критеріїв, які визначають серцево-судинні ризики у пацієнтів дослідження DECLARE-TIMI 58, з'ясувалося, що високий серцево-судинний ризик у дослідженні відповідає дуже високому серцево-судинному ризику згідно сучасної європейської класифікації Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD)⁵². Серед призначуваних протидіабетичних препаратів пацієнтам у дослідженні були: інсулін (41,6%), метформін (81,3%), сульфонілсечовина (42,1%), ДПП-4 (16,5%), агоністи рецепторів ГПП-1 (4,6%).

⁵²<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890?login=false>

За результатами дослідження дапагліфлозин порівняно з плацебо мав кращі результати за часом настання смертності від серцево-судинних подій чи госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HR =0,83; 95% CI від 0,73 до 0,95; $p = 0,005$). Слід зауважити, що цей комбінований результат був отриманий за рахунок зниження госпіталізацій з приводу серцевої недостатності у групі дапагліфлозину (HR 0,73; 95% CI від 0,61 до 0,88), а не смертності від серцево-судинних подій (HR 0,98; 95% CI від 0,82 до 1,17). Дапагліфлозин був кращий за плацебо за часом настання ниркового комбінованого результату (HR 0,76; 95% CI від 0,67 до 0,87). У групі дапагліфлозину не виявлено суттєвої різниці порівняно з плацебо за часом настання серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) (HR 0,93; 95% CI від 0,84 до 1,03; $p=0,17$) та часом настання смертності з будь-якої причини (HR 0,93; 95% CI від 0,82 до 1,04). Найбільш частими побічними явищами у групі дапагліфлозину у порівнянні з групою плацебо були: онкологічне захворювання (рак молочної залози та рак сечового міхура); гостре ураження нирок; генітальні інфекції; великі гіпоглікемічні події; діабетичний кетоацидоз.

Оскільки до Національного переліку включено лікарський засіб емплагліфлозин (представник групи інгібіторів НЗКТГ2) було проведено додатковий пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки дапагліфлозину порівняно з емплагліфлозином для лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та високим або дуже високим ризиком ССЗ.

Був проаналізований мережевий мета-аналіз *Duan Xue-Yan et al., 2021*, який включав 14 РКД. За результатами мережевого мета-аналізу статистично значуща різниця між групою дапагліфлозину та емплагліфлозину спостерігалась за такимим показниками: дапагліфлозин порівняно з емплагліфлозином був менш ефективний щодо ризику смертності від СС подій (HR 1,58; 95% CI від 1,18 до 2,11) та ризику смертності від будь-якої причини (HR 1,37; 95% CI від 1,1 до 1,7). Відсутня статистично значуща різниця між групою дапагліфлозину та емплагліфлозину за такими кінцевими точками: ризик серйозних несприятливих СС подій (MACE) (HR 1,08; 95% CI від 0,91 до 1,29), ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HR 1,12; 95% CI від 0,81 до 1,55), ризик прогресування ниркової недостатності (HR 0,98; 95% CI від 0,67 до 1,44), ризик виникнення інфаркту міокарду (HR 1,02; 95% CI від 0,79 до 1,33), ризик виникнення інсульту (HR 0,86; 95% CI від 0,61 до 1,2).

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на закупівлю дапагліфлозину на річний курс лікування одного пацієнта за оптово-відпускну ціною, що задекларована наказом МОЗ України від 25.02.2019 №470 на рівні 923,15 грн, становлять 13 958,77 грн,

додаткові витрати на закупівлю дапагліфлозину для лікування когорти пацієнтів (144 193 осіб) - 2 012 756 634,22 грн.

Потенційний вплив на бюджет дапагліфлозину було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі дапагліфлозину, вплив на бюджет на 1 рік буде великим (перевищуватиме 100 млн грн) та буде більшим за рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Зважаючи на вищевикладене, за результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою рекомендовано розглянути можливість включення дапагліфлозину до Національного переліку основних лікарських засобів, як представника групи інгібіторів НЗКТГ2 для застосування у комбінації з метформіном для лікування дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань за класифікацією Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD)⁵³. Проте враховуючи великий вплив на бюджет лікарського засобу дапагліфлозин подальше розширення програми “Доступні ліки” можливе за умов наявності додаткового фінансування.

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.

⁵³<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890?login=false>