

Висновок**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
формотерол та беклометазон**

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 01.05.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 01.05.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів (далі - ДРЛЗ)¹:

ФОСТЕР - аерозоль для інгаляцій, дозований, 100+6 мкг/дозу; по 120 доз у контейнері; по 1 або 2 контейнери з дозуючим клапаном і розпилюючою насадкою та захисним ковпачком у картонній коробці; по 180 доз у контейнері; по 1 контейнеру з дозуючим клапаном і розпилюючою насадкою та захисним ковпачком у картонній коробці, РП UA/16438/01/01, термін дії необмежений з 05.05.2022;

Виробник - К'езі Фармацеутиці С.п.А. (виробництво, контроль, збір наповнених контейнерів та пакування), Італія

Г.Л. Фарма ГмбХ (збір наповнених контейнерів та пакування), Австрія

К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ (випуск серії), Австрія

ЧІМАН С.Р.Л. (контроль серії), Італія.

Заявник - К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ФОСТЕР.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Formoterol and beclometasone.

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

діючі речовини: беклометазону дипропіонат та формотеролу фумарату дигідрат;

¹<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&sttype=A11C54BEDBAFF40EC2258A840033094C>

1 інгаляційна доза містить: 100 мкг беклометазону дипропіонату та 6 мкг формотеролу фумарату дигідрату;
допоміжні речовини: етанол безводний; кислота хлористоводнева;
пропелент: норфлуран (HFA-134a).

5) форма випуску:

аерозоль для інгаляцій, дозований.

6) спосіб застосування лікарського засобу: Фостер застосовують інгаляційно. Існують два варіанти лікування:

А. Підтримуюча терапія (препарат Фостер застосовують як регулярне підтримуюче лікування у поєднанні зі швидкодіючим бронхолітичним засобом у разі необхідності)

Рекомендовані дози для дорослих: одна чи дві інгаляції два рази на день. Максимальна добова доза — 4 інгаляції.

В. Підтримуюча терапія та полегшення симптомів (препарат Фостер застосовують як регулярне підтримуюче лікування та у разі необхідності для усунення симптомів бронхіальної астми)

Слід розглянути необхідність підтримуючої терапії препаратом Фостер та його застосування для полегшення симптомів у пацієнтів з:

- бронхіальною астмою, що не повністю контролюється, та у разі необхідності полегшення симптомів;
- загостреннями бронхіальної астми у минулому, що потребувало медичного втручання.

Рекомендовані дози для дорослих: рекомендована підтримуюча доза — 1 інгаляція два рази на день (одна інгаляція зранку та одна інгаляція ввечері).

Пацієнти можуть застосовувати одну додаткову інгаляцію у разі необхідності у відповідь на погіршення симптомів. Якщо через декілька хвилин симптоми зберігаються, то потрібно зробити додаткову інгаляцію.

Максимальна добова доза — 8 інгаляцій.

Пацієнтам потрібно регулярно звертатися до лікаря для підтримання оптимальної дози препарату Фостер, яку слід змінювати лише за рекомендацією лікаря. Дозу потрібно знижувати до мінімальної, при якій забезпечується ефективний контроль за симптомами бронхіальної астми. Після досягнення контролю за симптомами при мінімальній рекомендованій дозі наступним кроком може бути перехід виключно на інгаляційний кортикостероїд.

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

Реєстраційне посвідчення: UA/16438/01/01. Наказ МОЗ №2101 від 11.12.2023. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 05.05.2022. Заявник: К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія.

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

Фармакотерапевтична група: Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби для інгаляційного застосування. Код АТХ R03A K08.

Фостер містить беклометазону дипропіонат та формотерол, що мають різні механізми дії та проявляють адитивний ефект щодо зниження частоти загострень бронхіальної астми аналогічно до інших комбінованих лікарських засобів, що містять інгаляційні кортикостероїди та бета2-агоністи.

Беклометазону дипропіонат — інгаляційний глюкокортикостероїд (КС), який у рекомендованих дозах чинить протизапальну дію, призводячи до полегшення симптомів та зниження частоти загострень бронхіальної астми, при цьому має меншу частоту побічних ефектів, ніж системні КС.

Формотерол — селективний агоніст бета2-адренергічних рецепторів, який викликає релаксацію гладкої мускулатури бронхів у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронхолітична дія настає швидко, протягом 1–3 хвилин після інгаляції, та зберігається протягом 12 годин після одноразової дози.

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

Бронхіальна астма

Фостер застосовують для регулярного лікування бронхіальної астми у разі доцільності застосування комбінованого засобу (інгаляційний глюкокортикостероїд та бета2-агоніст пролонгованої дії) пацієнтам, симптоми захворювання у яких недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодіючими бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби.

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

Бронхіальна астма

Фостер застосовують для регулярного лікування бронхіальної астми у разі доцільності застосування комбінованого засобу (інгаляційний глюкокортикостероїд та бета2-агоніст пролонгованої дії):

- пацієнтам, симптоми захворювання у яких недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодіючими бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби, або

- пацієнтам, яким інгаляційні глюкокортикостероїди та бета2-агоністи пролонгованої дії забезпечують достатній контроль за захворюванням.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)

Симптоматичне лікування пацієнтів з тяжким ХОЗЛ (ОФВ1 <50 % від належного) та наявністю в анамнезі повторюваних випадків загострень хвороби, у яких проявляються клінічно виражені симптоми захворювання, незважаючи на регулярне лікування бронхолітичними засобами пролонгованої дії.

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 лікарський засіб ФОСТЕР (формотерол/беклометазон) не входить до програми медичних гарантій, яка затверджена постановою КМУ від 27 грудня 2022 р. № 1464 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році»².

Бронхіальна астма (далі - БА) включена до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки наказ МОЗ України від 07.10.2022 року № 1832³.

Уповноважений орган зазначає, що бронхіальна астма віднесена до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки та Національна служба здоров'я України (далі - НСЗУ) здійснює реімбурсацію лікарських засобів в межах програми медичних гарантій для лікування хронічних хвороб нижніх дихальних шляхів, проте формотерол/беклометазон не входить до програми медичних гарантій для лікування в амбулаторних умовах хронічних хвороб нижніх дихальних шляхів, відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 22 грудня 2023 р. № 1394 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2024 році»⁴.

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 зазначено у досьє, БА - це захворювання дихальних шляхів, у розвитку якого беруть участь клітини і медіатори запалення. Хронічне запалення поєднується із гіперреактивністю бронхів, що виявляється рецидивуючими симптомами дихання зі свистом, ядухи, скутості у грудній клітці, кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди зазвичай пов'язані з поширеною, але варіабельною бронхообструкцією, що минає спонтанно або під впливом терапії. БА належить до тих захворювань, які хоча і лікують амбулаторно, але вони найбільше впливають на показники смертності населення та суттєво знижують якість життя пацієнта. Доступність якісної медичної допомоги, включаючи своєчасне встановлення діагнозу, розуміння тактики ведення і доступності необхідних лікарських засобів допомагає уникати несприятливих наслідків та ускладнень. Згідно з епідеміологічними і тривалими спостереженнями, за минулі 30 років тягар БА зріс, особливо серед людей з низьким і середнім рівнями доходу.

²<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-%D0%BF#Text>

³<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

⁴<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1394-2023-%D0%BF#Text>

Цільовою популяцією для застосування лікарського засобу є дорослі хворі на БА помірного або тяжкого ступеня.

Для розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, заявником було проаналізовано дані дорослих пацієнтів (віком ≥ 18 років) хворі на БА, що перебувають під диспансерним наглядом на кінець звітного року з Центру громадського здоров'я МОЗ України (далі - ЦГЗ) за 2014-2017 роки, а також дані Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, далі - IHME) показники поширеності, захворюваності та смертності за 2014-2019 роки. Оскільки дані ЦГЗ та IHME відрізняються майже в 5 разів, заявник провів оцінку кількості пацієнтів з БА 2023–2028 роки окремо за даними ЦГЗ та за даними IHME. Був проведений регресійний аналіз кількості випадків БА на 2023–2029 роки за даними ЦГЗ та на 2023-2028 роки за даними IHME. Частку пацієнтів, які отримують лікування згідно з рекомендаціями GINA (GINA 3 - 14,6%, GINA 4 - 21,1% та GINA 5 - 3,3%), було використано з публікації *C. Raheison-Semjen et al., 2018*⁵.

За результатами розрахунків кількість пацієнтів, яким може бути застосований заявлений лікарський засіб у 2024–2028 роках за даними IHME коливається від 406 148 до 444 060 пацієнтів, а за даними ЦГЗ - від 63 201 до 63 551 пацієнтів з БА.

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

Уповноважений орган погоджується, що локальні дані (ЦГЗ) та міжнародні дані (IHME), які були використані у розрахунках заявника, суттєво відрізняються.

Уповноваженим органом був надісланий лист до НСЗУ з метою уточнення даних про кількість пацієнтів з бронхіальною астмою за кодом J45 за НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» станом на 31.12.2023, а також про кількість погашених електронних рецептів, відпущених упаковок і добових доз комбінованого лікарського засобу формотерол 4,5 мкг/будесонід 160 мкг у 2022-2023 роках (який обраний компаратором для заявленого лікарського засобу). У листі-відповіді надано кількість пацієнтів з БА, зареєстрованих в електронній системі охорони здоров'я (далі - ЕСОЗ) станом на 31.12.2023, що становить 209 966 осіб, а також зауважено, що вищезазначений лікарський засіб увійшов до програми реімбурсації у листопаді 2022 року, тому дані за 2019-2021 роки – відсутні. Якщо для розрахунку пацієнтів враховувати наданий заявником розподіл пацієнтів за стадіями відповідно до рекомендацій GINA,

⁵Chantal Raheison-Semjen, Armine Izadifar, Maud Russier, Christine Rolland, Jean-Pierre Aubert, Rahma Sellami, Delphine Leynaud, Caroline Fabry-Vendrand, Alain Didier. Late Breaking Abstract - Asthma prevalence and management in adults in France in 2018: ASTHMAPOP survey. European Respiratory Journal 2018 52: OA292; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA292

які було використано з публікації C. Raheison-Semjen et al., 2018⁶, кількість пацієнтів на 3 ступені терапії становитиме 30 655 осіб, на 4 ступені - 44 303 особи, на 5 ступені - 6 929 осіб, а загальна кількість пацієнтів із бронхіальною астмою, яким доцільно застосовувати комбіновані засоби, становить 81 887 осіб.

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

За даними Дослідження глобального тягаря захворювань (Global Burden of Disease study, GBD) станом на 2019 рік поширеність БА в світі становила 262,41 млн осіб (95% інтервал невизначеності (UI) від 224,05 до 309,45), смертність - 461,07 млн осіб (95% UI від 366,58 до 559,01), кількість років життя, скоригованих на непрацездатність (disability-adjusted life year, DALY) - 21,55 (95% UI від 17,14 до 26,97). Поширеність БА в Україні становила - 1268398,99 осіб (95% UI від 1019017,37 до 1553151,05), смертність - 280,12 осіб (95% UI від 211,17 до 521,46), DALY - 56159,17 (95% UI від 37710,78 до 81008,82)⁷.

Станом на 2019 рік захворюваність на БА становила - 36 979,27 тисяч осіб (95% UI від 29 601,98 до 45 928,11); 477,92 на 100 000 осіб (95% UI від 382,58 до 593,58). Смертність від астми станом на 2019 рік становила 5,96 на 100 000 осіб (95% UI від 4,74 до 7,22).⁸

Уповноважений орган погоджується, що локальні дані Україні та міжнародні епідеміологічні дані суттєво відрізняються. При застосуванні підходу заявника до розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі до кількості пацієнтів з БА, зареєстрованих в ЕСОЗ України станом на 31.12.2023, уповноважений орган зауважує, що отримана кількість пацієнтів, які потребуватимуть прийом заявленого лікарського засобу є децю більшою за надані дані з ЦГЗ, але значно меншою за дані з ІНМЕ. Проте оскільки отриманих даних не вистачає для побудови регресійного аналізу, а дані ЦГЗ більш приближені до розрахованих даних уповноваженим органом, ніж дані ІНМЕ, уповноважений орган приймає підхід до розрахунку кількості пацієнтів, яким може бути застосований заявлений лікарський засіб у 2024–2028 роках за даними ЦГЗ. З іншого боку уповноважений орган зазначає, що це є орієнтовна мінімальна кількість пацієнтів з БА помірного або тяжкого ступеня, у яких симптоми захворювання недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодійними бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби.

⁶Chantal Raheison-Semjen, Armine Izadifar, Maud Russier, Christine Rolland, Jean-Pierre Aubert, Rahma Sellami, Delphine Leynaud, Caroline Fabry-Vendrand, Alain Didier. Late Breaking Abstract - Asthma prevalence and management in adults in France in 2018: ASTHMAPOP survey. European Respiratory Journal 2018 52: OA292; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA292

⁷Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, Zheng J, Jiang M. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Respir Res. 2023 Jun 23;24(1):169. doi: 10.1186/s12931-023-02475-6. PMID: 37353829; PMCID: PMC10288698.

⁸<https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.1036674/full#h1>

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

Формотерол/беклометазон включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції 2023 року, як терапевтична альтернатива формотеролу/будесоніду у розділ 25. Лікарські засоби, що діють на дихальні шляхи. 25.1 Протиастматичні препарати та ліки від хронічних обструктивних захворювань легень⁹. Відповідно до додатку 2 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, якщо заявлений лікарський засіб включено до останньої актуальної версії оновленого Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за показанням, що зазначено у заяві, пункти 8 та 9 (клінічний розділ) досьє заявник може не заповнюватися.

У свою чергу заявником була надана інформація щодо результатів порівняльної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу у відповідних розділах досьє.

Згідно інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі хворі на БА.

Втручання (I, intervention) - формотерол/беклометазон, аерозоль для інгаляцій, дозований; 1 інгаляційна доза містить: 100 мкг беклометазону дипропіонату та 6 мкг формотеролу фумарату дигідрату.

Компаратор (C, comparator) - формотерол/будесонід, порошок для інгаляцій, дозований; 1 інгаляція (1 доза) містить: 4,5 мкг формотеролу фумарату дигідрату та 160 мкг будесоніду мікронізованого.

Кінцеві точки (O, outcomes) - частота госпіталізацій, частота загострень, час до загострення, загальна виживаність, побічні реакції, якість життя, пов'язана зі здоров'ям.

Тип публікації чи дизайн дослідження (S, study) - рандомізовані клінічні дослідження (далі - РКД) фаз III і IV, метааналізи, систематичні огляди.

Компаратором у досьє було обрано формотерол 4,5/будесонід 160 мкг мкг, порошок для інгаляцій, дозований. Як зазначено у досьє, критеріями вибору вказаного лікарського засобу у якості компаратора було те, що застосування фіксованої комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду (далі - ІКС) і бета2-агоністу тривалої дії в одному інгаляторі перевищує ефект комбінації лікарських засобів з роздільних інгаляторів. Така комбінація є переважною для застосування та рекомендована GINA 2023, PVAS, NICE, NHS Великої Британії, клінічною настановою, заснованій на доказах «Бронхіальна астма» 2021 р. Формотерол 4,5/будесонід 160 мкг мкг порошок для інгаляцій наявний в Національному переліку основних лікарських засобів, затвердженому Постановою КМУ № 333 від 25.03.2009 року зі змінами (далі -

⁹ <https://list.essentialmeds.org/?query=beclometasone%20%2B%20formoterol>

Національний перелік), у розділі «XXV. Лікарські засоби, що впливають на функцію органів дихання. 1. Антиастматичні засоби і лікарські засоби для лікування хронічної обструктивної хвороби. Ціна на комбінований лікарський засіб формотерол/будесонід встановлена в Реєстрі граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. Станом на 10 серпня 2023 року комбінований лікарський засіб формотерол 4,5 мкг/будесонід 160 мкг наявний в переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. Крім того, при оцінці деталізації погашень рецептів за кількістю упаковок, добовими дозами та вартістю відшкодування лікарський засіб формотерол 4,5 мкг/будесонід 160 мкг займає провідне місце серед всіх протиаастматичних інгальційних лікарських засобів.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору компаратора відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова).

У Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні чинні стандарт медичної допомоги та клінічний протокол лікування дорослих пацієнтів з БА.

З метою аналізу ситуації в Україні щодо алгоритму ведення пацієнтів з БА уповноважений орган звернувся до фахівців Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України”. У листі відповіді зауважено, що в умовах реальної клінічної практики в Україні ведення пацієнтів з БА проводиться згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Бронхіальна астма”, затвердженого наказом МОЗ України 08.10.2013 №868, Адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах “Бронхіальна астма” оновлення 2020 року та настановою Глобальна ініціатива з ведення астми (Global Initiative for asthma, GINA) 2023 року¹⁰. У фармакологічному лікуванні пацієнтам з помірною астмою перевага надається призначенню фіксованої комбінації формотеролу/інгальційного кортикостероїда (ІКС) в низькій дозі для підтримуючої (базисної) терапії та за потреби. Альтернативний шлях - призначення фіксованих комбінацій бета2-агоніст тривалої дії (ТДБА)/ІКС в низькій дозі для підтримуючої терапії та за потреби - бета2-агоніст короткої дії (КДБА), а з 2023 року настановою GINA для прийому за потреби рекомендується також комбінація КДБА/ІКС (при наявності) (сходинок 3 ескалатору лікування астми).

При тяжкому перебігу лікування проводиться згідно сходинок 4 та 5. Перевага надається призначенню фіксованої комбінації формотерол/ІКС в середній/високій дозі для підтримуючої терапії та формотерол/ІКС в низькій дозі за потреби. Альтернативний шлях - призначення фіксованих комбінацій

¹⁰ https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf

ТДБА/ІКС в середній/високій дозі для підтримуючої терапії та за потреби - КДБА або комбінація КДБА/ІКС (при наявності). У крайньому випадку для підтримуючої терапії призначаються оральні кортикостероїди (ОКС) в низькій дозі.

При дійсно тяжкій неконтрольованій астмі (сходінка 5) має застосовуватися фенотипічна оцінка для визначення механізмів такого перебігу. Зазвичай для підтримуючої терапії призначаються високі дози ТДБА/ІКС, додаються антихолінергічні засоби тривалої дії.

За результатами проведеного аналізу переліків гарантованих лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету, встановлено, що лікарський засіб будесонід/формотерол включено до Національного переліку у дозуванні 100 мкг/6 мкг/дозу; 200 мкг/6 мкг/дозу; 160 мкг/4,5 мкг/дозу; 200 мкг/6 мкг/дозу; 80 мкг/4,5 мкг/дозу; 320 мкг/9 мкг/дозу та відповідно до програми реімбурсації «Доступні ліки». У програмі реімбурсації комбінація формотерол/будесонід наявна в такому дозуванні: формотерол 4,5 мкг/будесонід 80 мкг; формотерол 4,5 мкг/будесонід 160 мкг; формотерол 9,0 мкг/ будесонід 320 мкг. За даними аналітичних дашбордів НСЗУ станом на квітень 2024 року найбільша кількість погашених електронних рецептів була саме для дозування формотерол 4,5 мкг/будесонід 160 мкг¹¹.

У листі відповіді від НСЗУ зазначено, що лікарський засіб формотерол 4,5 мкг/будесонід 160 мкг був включений до програми реімбурсації для лікування хронічних хвороб нижніх дихальних шляхів у листопаді 2022 року. За 2022 рік було погашено 25 823 рецептів, отримано 47 903 упаковок лікарського засобу формотерол 4,5 мкг/будесонід 160 мкг. За 2023 рік було погашено 265 333 рецептів, отримано 525 045 упаковок лікарського засобу формотерол 4,5 мкг/будесонід 160 мкг.

За даними ДРЛЗ¹² відповідно до інструкції для медичного застосування формотерол 4,5мкг/будесонід 160 мкг показаний для регулярного лікування БА у разі доцільності застосування комбінованої терапії (ІКС та ТДБА).

Отже, за результатами верифікації вибору медичної технології порівняння уповноважений орган зазначає, що вибір компаратора у досьє був проведений відповідно до рекомендацій Настанови, є послідовним та коректним для умов реальної клінічної практики в Україні.

З метою представлення аналізу порівняльної клінічної ефективності комбінованого лікарського засобу формотерол/беклометазон для терапії БА у дорослих пацієнтів порівняно із застосуванням комбінованого лікарського засобу формотерол/будесонід заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень у базах даних у базах даних PubMed та Cochrane library. За результатами пошуку було виявлено 71 публікацію в базі PubMed і 23 публікації в базі Cochrane. Із них кількість публікацій щодо результатів РКД фаз III і IV у Pubmed склала 6, а у Cochrane — 10 (фільтрів

¹¹ <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/reimb-manufacturer-details>

¹² <http://www.drlz.com.ua/>

пошуку РКД фаз III і IV у Cochrane немає). Після видалення дублікатів, вичитки назв та абстрактів 15 публікацій підлягало повнотекстовій вичитці. За результатами другого етапу вичитки дослідження, що представлено у публікації *Papi et al., 2007*¹³, було включене до основного клінічного аналізу ефективності застосування лікарського засобу формотерол/беклометазон у дорослих хворих на БА помірного або тяжкого ступеня порівняно з лікарським засобом формотерол/будесонід.

Додатково заявником був проведений пошук вторинних джерел інформації. У рамках пошукової стратегії було знайдено 16 систематичних оглядів та метааналізів в базі даних PubMed і 24 публікації у базі Cochrane. Після видалення дублікатів аналізу підлягали 34 публікації, проте за результатами аналізу не було відібрано жодного вторинного джерела інформації для проведення порівняльного аналізу ефективності.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та визначеного компаратору, що надана у досьє

Багатонаціональне багатоцентрове подвійне сліпе та подвійне з двома паралельними групами РКД фази III було розроблено для оцінки не меншої ефективності комбінації формотерол/беклометазон порівняно з відповідними дозами комбінації формотерол/будесонід.

Для участі у дослідженні були включені: дорослі пацієнти віком 18–65 років з персистуючою астмою від помірного до тяжкого ступеня з об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) 50–80 % від прогнозованих нормальних значень. Усі пацієнти раніше отримували ІКС у добовій дозі ≤ 1000 мг еквіваленту бекламетазону і мали недостатній контроль симптомів БА. Відсутність адекватного контролю визначався як: наявність денних симптомів БА >1 раз/тиждень, нічних симптомів астми >2 раз/місяць і щоденне застосування бета2-агоністів короткої дії.

Критеріями виключення були: ХОЗЛ; теперішні або колишні курці (10 пачок на рік); тяжке загострення БА або симптоматична інфекція дихальних шляхів впродовж попередніх 8 тижнів; ≥ 3 курсів ОКС або госпіталізація з приводу БА впродовж попередніх 6 місяців; лікування бета2-агоністами тривалої дії, антихолінергічними або антигістамінними лікарськими засобами впродовж попередніх 2 тижнів та/або місцевими чи інтраназальними КС та антагоністами лейкотрієнів впродовж попередніх 4 тижнів; зміна дози ІКС впродовж попередніх 4 тижнів; пацієнти із загостренням БА під час підготовчого періоду не були включені у фазу лікування.

Крім того, пацієнти зі збільшенням пікової швидкості видиху (далі - ПШВ) на >15 % порівняно з показниками, виміряними під час скринінгового візиту, після 2-тижневого пробного лікування ІКС у дозі ≤ 1000 мг/добу в еквіваленті беклометазону не були рандомізовані. Це граничне значення було

¹³ Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J.* 2007 Apr;29(4):682-9. doi: 10.1183/09031936.00095906. Epub 2006 Nov 15. Erratum in: *Eur Respir J.* 2007 Jun;29(6):1286. Erratum in: *Eur Respir J.* 2008 Sep;32(3):822. PMID: 17107988.

прийнято як показник позитивної відповіді на ІКС, що свідчить про те, що вони можуть не потребувати комбінованої терапії.

Тривалість дослідження становила 12 тижнів.

Первинною кінцевою точкою був ранковий показник пікової швидкості видиху (далі - ПШВ) перед отриманням дози, виміряний пацієнтами щонайменше через 12 годин після попередньої вечірньої дози впродовж останніх 2 тижнів періоду лікування (11–12 тижні). Дослідження легеневої функції проводили під час кожного візиту перед отриманням досліджуваного лікарського засобу щонайменше через 12 годин після попередньої вечірньої дози, тобто ранкова доза досліджуваного лікарського засобу була прийнята на місці після дослідження легеневої функції. Наступні показники вимірювали відповідно до стандартної процедури: об'єм форсованого видиху за першу секунду (далі - ОФВ₁), форсована життєва ємність легень (далі - ФЖЄЛ), ПШВ і потік на середині видиху при 50 % життєвої ємності легень (ЖЄЛ). Для аналізу використовували найкраще з трьох значень.

Вторинними кінцевими точками були: побічні реакції (відсоток виникнення та кількість випадків), кількість днів без симптомів (днів), бали за клінічними симптомами (за оцінкою пацієнтів), бали за нічними симптомами (за оцінкою пацієнтів), добове використання рятівної терапії (кількість раз), показники частоти загострень, кількість днів з відсутністю симптомів БА, кількість днів, коли рятівна терапія не застосовується, профіль безпеки.

Результати порівняльної клінічної ефективності, наведені у досьє

За даними досьє різниця між скоригованими середніми показниками ранкової ПШВ до отримання дози впродовж останніх 2 тижнів лікування (з застосуванням методу найменших квадратів) групи формотеролу/беклометазону (338,3 л/хв) і групи формотеролу/будесоніду (337,8 л/хв) становила 0,49 л/хв; 97,5 % односторонній СІ для цієї різниці становив –11,97, що було в межах попередньо визначеного показника –20 л/хв, таким чином показуючи, що формотерол/беклометазон не поступався формотеролу/будесоніду. Двобічний 95 % СІ для різниці між показником, обрахованими з застосуванням методу найменших квадратів, становив від –11,97 до 12,95.

Порівняно з початковим рівнем, обидві групи лікування продемонстрували помітне та значне поліпшення ранкової ПШВ; середній приріст від початкового рівня до кінцевої точки становив $29,43 \pm 52,8$ л/хв (95% СІ: від 19,31 до 39,54) та $28,63 \pm 43,4$ л/хв (95 % СІ: від 20,39 до 36,87) відповідно у групах формотерол/беклометазон і формотерол/будесонід. Аналогічним чином не було суттєвої різниці між групами у вечірніх показниках ПШВ наприкінці лікування і в обох групах було показано достовірне збільшення порівняно з початковим рівнем. Середнє поліпшення в кінцевому 2-тижневому періоді становило $27,5 \pm 53,35$ л/хв та $27,43 \pm 39,39$ л/хв у групах формотерол/беклометазон і формотерол/ будесонід (95 % СІ для різниці між НКС: від –12,26 до 11,94). Було продемонстровано значне

збільшення добового ОФВ₁ порівняно з початковим рівнем у пацієнтів обох груп без суттєвої різниці між групами наприкінці лікування.

Загострення: статистично значуще поліпшення порівняно з початковим рівнем були виявлені в обох групах лікування, починаючи з 2-го тижня за всіма параметрами функції легень без суттєвої різниці між групами наприкінці лікування.

Загострення астми виникли у 29 пацієнтів, 17 (15,9%) у групі формотеролу/беклометазону та 12 (11,0%) у групі формотеролу/будесоніду. Тяжких загострень не було, хоча про помірні загострення, які потребували застосування одного курсу пероральних кортикостероїдів повідомлялося лише у двох пацієнтів у кожній групі. Співвідношення днів загострення до днів застосування становило $0,013 \pm 0,04$ у групі формотерол/беклометазон та $0,023 \pm 0,11$ у групі формотерол/будесоніду ($p=0,38$), тобто без статистично значущої різниці. Час до першого загострення становив 29 (1–77) днів у групі формотерол/беклометазон та 24 (1–69) дні в групі формотерол/будесонід ($p=0,342$ між групами в оцінці Каплан–Мейєра для кривих виживання).

Заявником була проведена оцінка методологічної якості дослідження, описаного у публікації *Papí et al., 2007* за шкалою Джадад. За результатами проведеної оцінки заявником було встановлено високу якість (4 бали із 5) та, відповідно, низький рівень системних та випадкових похибок у результатах дослідження.

Уповноваженим органом проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності застосування формотеролу/беклометазону порівняно з формотеролом/будесонідом для лікування пацієнтів та проаналізовано результати дослідження, представленого у публікації Papí et al., 2007.

Метою цього дослідження було оцінити чи фіксована комбінація формотеролу/беклометазону, дозованого інгалятору під тиском (HFA Modulite®) є не менш ефективною та безпечною порівняно з фіксованою комбінацією формотеролу/будесоніду, інгалятору сухого порошку (Turbuhaler®, AstraZeneca, Lund, Sweden) у пацієнтів з помірною та тяжкою БА, симптоми якої не контролюються прийомом лише ІКС.

Цільовою популяцією були дорослі пацієнти віком 18–65 років з персистою БА помірного та тяжкого ступеня, з ОФВ₁ 50–80% від прогнозованих значень, які раніше отримували ІКС у добовій дозі ≤ 1000 мг еквівалентну беклометазону та мали симптоми БА, які не контролювались на такій терапії, що відповідає заявленій популяції. Базові характеристики пацієнтів дослідження були добре збалансовані щодо демографічних показників, легеневої функції, симптомів і часу від першого діагнозу астми. Дві групи мали порівнянну початкову тяжкість астми, і між групами не було відмінностей щодо середньої добової дози ІКС.

Дослідження було сплановане таким чином, що до рандомізації пацієнти приймали участь у 2-тижневому періоді введення (англ. run-in period), протягом якого учасники могли отримувати за потреби інгаляційно

сальбутамол, у разі загострення БА було дозволено приймати перорально КС. Якщо до зарахування у дослідження пацієнт отримувал кромоглікат натрію або недокроміл натрію, теофіліни, то доза цих лікарських засобів мала бути протягом дослідження постійною. ІГКС пацієнти продовжували приймати в незмінній дозі протягом періоду введення, інші протиастматичні препарати не дозволялися. Наприкінці періоду введення (англ. run-in period) була проведена оцінка симптомів та частоти застосування невідкладних препаратів та пацієнтів, у яких БА не контролювалася належним чином, було рандомізовано до 12-тижневої фази лікування. Рандомізовано було 219 пацієнтів, загалом 109 (47,8%) пацієнтів було випадковим чином розподілено до групи формотерол/беклометазон і 110 (52,2%) до групи формотерол/будесонід. Обидва досліджувані препарати (6 мкг формотеролу/100 мкг беклометазону та 6 мкг формотеролу/200 мкг будесоніду) вводили за дві інгаляції двічі на добу для отримання добових доз 400/24 мкг та 800/24 мкг відповідно. Оскільки склад досліджуваних лікарських засобів відрізнявся, пацієнти з кожної групи отримували ідентичні за формою та кольором плацебо інгалятори відповідних пристроїв (дозований інгалятор під тиском та інгалятор сухого порошку).

Уповноважений орган зауважив заявнику щодо наявної різниці між дозою обраного у досьє компаратора та дозою компаратора у дослідженні, яке представлено у клінічному розділі досьє. У свою чергу заявник надав обґрунтування відповідності відібраного дослідження визначеній схемі PICO, зокрема визначеному компаратору, зауваживши що згідно Глобальної стратегії управління та профілактики астми 2023 (Global Strategy for Management and Prevention Asthma) при покроковому лікуванні БА та при застосуванні підтримуючої терапії та терапії для полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з БА рекомендовано застосування комбінації формотеролу/будесоніду у дозуванні 6 мкг/200 мкг, що відповідає дозі, яка доставляється 4,5 мкг/160 мкг.

У дослідженні аналіз даних проводився у наступних популяціях: популяція безпеки, ІТТ, модифікована ІТТ популяція та популяція за протоколом. Враховуючи невелику різницю в кількості пацієнтів у популяціях ІТТ та популяції за протоколом, результати у публікації наведені лише для популяції ІТТ.

Визначені у схемі PICO заявника клінічні кінцеві точки такі як: частота госпіталізацій, частота загострень, час до загострення, загальна виживаність, якість життя, пов'язана зі здоров'ям є важливими та клінічно значущими з перспективи проведення ОМТ. Проте у досьє було подано результати не за всіма зазначеними клінічними точками, а лише за тими, які були наведені у публікації, а саме: ранкової ПШВ (що є сурогатною кінцевою точкою), загострення, час до першого загострення.

Отже, протягом 12 тижнів дослідження у пацієнтів з персистуючою БА помірного та тяжкого ступеня загострення астми виникли загалом у 29

пацієнтів, з них у 17 (15,9%) групи формотеролу/беклометазону та у 12 (11,0%) групи формотеролу/будесоніду. Тяжкі загострення не спостерігалися, тоді як помірні загострення, що вимагали одного курсу пероральних кортикостероїдів, було зареєстровано лише у двох пацієнтів у кожній групі. Дні з помірним загостренням визначались як дні, коли спостерігалися одна з наступних подій: ранкова ПШВ була на >20% нижче базового значення; використання більш ніж трьох додаткових інгаляцій тербуталіну за 24 години; пробудження вночі через симптом БА¹⁴. Співвідношення днів загострення до днів впливу становило $0,013 \pm 0,04$ у групі формотеролу/беклометазону та $0,023 \pm 0,11$ у групі формотеролу/будесоніду, ($p = 0,38$), тобто статистична різниця у результаті відсутня. Медіана час до першого загострення становила 29 (1–77) днів у групі формотеролу/беклометазону та 24 (1–69) дні в групі формотеролу/будесоніду.

Таким чином, протягом 12 тижнів дослідження у пацієнтів з персистою БА помірного та тяжкого ступеня за клінічною кінцевою точкою щодо загострення та часу до першого загострення формотерол/беклометазон (6 мкг/100 мкг) був не менш ефективний за формотерол/будесонід (6 мкг/200 мкг).

Результати аналізу порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу та визначеного компаратору, що надані у досьє

Для представлення результатів аналізу порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу формотерол/беклометазон та формотеролу/будесоніду у досьє за основу було взято результати дослідження, описаного у публікації *Papri et al., 2007*.

Як зазначено у досьє, побічні реакції (далі- ПР) відзначали у 15 (13,8 %) пацієнтів групи формотерол/беклометазон та у 18 (16,5 %) пацієнтів групи формотерол/будесонід, але жодна з них не була класифікована як серйозна. Лише 1 пацієнт групи формотеролу/будесоніду припинив участь у дослідженні через біль у горлі, серцебиття і тремтіння рук. Впродовж усього періоду лікування у жодній із груп не спостерігали змін артеріального тиску. Невелике, але значуще збільшення частоти серцевих скорочень відзначали у пацієнтів групи формотеролу/будесоніду лише під час візиту 3. Інших істотних змін в обох групах не спостерігали. В жодній з груп не було повідомлень про зміни на ЕКГ або подовження інтервалу QTc.

ПР та узагальнення аналізу безпеки застосування формотеролу/беклометазону та формотеролу/будесоніду з публікації *Papri et al., 2007* наведено в таблиці 1 та таблиці 2.

¹⁴ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199711133372001>

Таблиця 1. Побічні реакції, які виникали під час лікування формотеролом/беклометазоном і формотеролом/будесонідом (*Papi et al., 2007*)

Побічні реакції	формотерол/ беклометазон (N = 109)		формотерол/ будесонід (N = 109)	
	n	%	n	%
Загострення БА	16	14,7	12	11
Інфекції верхніх/нижніх дихальних шляхів	6	5,5	7	6,4
Бронхіт	7	6,4	5	4,6
Назофарингіт	2	1,8	5	4,6
Інфекція простого герпесу	3	2,8	1	0,9
Тремор	1	0,9	3	2,8

Таблиця 2. Результати та узагальнення аналізу безпеки застосування формотеролу/беклометазону та формотеролу/будесоніду (*Papi et al., 2007*)

Показник	формотерол/ беклометазон (N=109)	формотерол/ будесонід (N = 109)	RR (95 % CI)	BP (95 % CI)
Загальна кількість ПР (пацієнти, n/%)	15 (13,8 %)	18 (16,5 %)	0,833 0,443–1,567	0,049 від –0,123 до 0,068
Загальна кількість серйозних ПР, вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ*	0	0	NA	NA
Загальна кількість смертей, пов'язаних із ПР**	0	0	NA	NA
Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	NA	NA	NA	NA
Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР	NA	NA	NA	NA

*Кількість серйозних побічних реакцій у публікації *Papi et al., 2007* не визначено.

**Кількість смертей у публікації *Papi et al., 2007* не визначено.

У публікації *Papi et al., 2007* не була вказана узагальнена кількість ПР, а лише узагальнена кількість пацієнтів, у яких відбулися ПР, таким чином узагальнена кількість ПР була розрахована шляхом поєднання наявних даних у публікації *Papi et al., 2007* у кожній групі відповідно. Отже, загальна кількість ПР у групі формотеролу/беклометазону становить 35 подій, у групі компаратора формотеролу/будесоніду становить 33 події.

Уповноважений орган зазначає, що результати з порівняльної безпеки формотеролу/беклометазону та формотеролу/будесоніду при лікуванні дорослих пацієнтів з БА (публікація *Rari et al., 2007*) з урахуванням кількості пацієнтів, у яких виникли ПР, у досьє представлені коректно.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості публікації *Rari et al., 2007* за допомогою листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ)¹⁵. Зважаючи на те, що дослідження визначає чітко визначене клінічне питання, а саме порівняння та оцінку не меншої ефективності комбінації формотеролу/беклометазону порівняно з відповідними дозами комбінації формотеролу/будесоніду у пацієнтів з помірною та тяжкою БА. Пацієнти були рандомізовані, проте не було зазначеного методу рандомізації. Дане дослідження було подвійно засліплене з подвійною імітацією (англ. *double-dummy*). Оскільки склад досліджуваних лікарських засобів відрізнявся, пацієнти з кожної групи отримували ідентичні за формою та кольором плацебо інгалятори відповідних пристроїв (дозований інгалятор під тиском та інгалятор сухого порошку). Базові характеристики пацієнтів були добре збалансовані щодо демографічних показників, легеневої функції, симптомів і часу від першого діагнозу астми. Дві групи мали порівняльну початкову тяжкість астми, і між групами не було відмінностей щодо середньої добової дози ІКС. Пацієнтам було дозволене використання за потреби інгаляційно сальбутамолу у будь який час, але за ≥ 6 годин до тестів легеневої функції, пероральні кортикостероїди були дозволені лише у разі загострення астми. Якщо до зарахування у дослідження пацієнт отримував кромоглікат натрію або недокроміл натрію, теофіліни, то доза цих лікарських засобів мала бути протягом дослідження постійною. Було проведено статистичний аналіз, результати дослідження були представленими за всіма визначеними у дослідженні точками. Таким чином, уповноважений орган погоджується з оцінкою заявника, що дослідження мало високу методологічну якість.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України заявлений лікарський засіб формотерол/беклометазон не включено до **шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів** (затверджений наказом МОЗ України від 12.03.2024 № 418)¹⁶.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁷ відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дорослим пацієнтам, проте наявний Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей».

У досьє представлено перелік міжнародних клінічних настанов:

1. Астма: діагностика, моніторинг і лікування хронічної астми. Клінічна настанова Національного інституту охорони здоров'я та

¹⁵https://moz.gov.ua/uploads/10/50328-dn_1741_06102023_dod.pdf

¹⁶ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

¹⁷<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>

досконалості медичної допомоги, Велика Британія, 2021 (Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management NICE guideline Published: 29 November 2017 Last updated: 22 March 2021)¹⁸

Фармакологічне лікування для дорослих (віком від 17 років)

При нещодавно встановленому діагнозі БА для полегшення симптомів рекомендовано застосування бета2-агоністи короткої дії (сальбутамол, фенотерол).

Як підтримуюча терапія першої лінії рекомендовано застосування низьких доз ІКС дорослим (віком від 17 років) з:

- симптомами, поява яких чітко вказує на необхідність підтримуючої терапії (наприклад, симптоми, пов'язані з астмою 3 рази на тиждень або частіше, або пробудження вночі) або
- астмою, яка не контролюється лише бета2-агоністами короткої дії.

Якщо астма не контролюється у дорослих (віком від 17 років) при застосуванні низької дози ІКС і антагоністів лейкотрієнових рецепторів (далі- LTRA) як підтримуючої терапії, рекомендовано застосування бета2-агоніст тривалої дії у поєднанні з ІКС та переглянути лікування LTRA.

Якщо астма не контролюється у дорослих (віком від 17 років) при застосуванні низької дози ІКС і бета2-агоніста тривалої дії з/без LTRA у якості підтримуючої терапії, рекомендовано змінити на схему підтримуючу терапію та терапію полегшення симптомів (maintenance and reliever therapy, MART) із низькою підтримуючою дозою ІКС.

Якщо астма не контролюється у дорослих (віком від 17 років) на схемі MART з низькою підтримуючою дозою ІКС, з/без LTRA, розглянути можливість збільшення ІКС до середньої підтримуючої дози (або продовження схеми MART, або перехід на фіксовану дозу ІКС і бета2-агоніста тривалої дії, з бета2-агоністом короткої дії як терапія полегшення симптомів).

Якщо астма не контролюється у дорослих (віком від 17 років) на помірній підтримуючій дозі ІКС з бета2-агоністом тривалої дії (як MART, так і за схемою фіксованого дозування), з/без LTRA, розглянути:

- збільшення ІКС до високої підтримуючої дози (це слід пропонувати лише як частину режиму фіксованого дозування, а бета2-агоніст короткої дії використовувати як терапію полегшення симптомів) або
- додавання іншого лікарського засобу (наприклад, антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії або теофіліну) або
- звернутися за порадою до медичного працівника, який має досвід лікування астми.

2. Рекомендації щодо лікування астми у дорослих: докази та рекомендації, Таїланд, 2022 (Guidelines for the management of asthma in adults: Evidence and recommendations, 2022)¹⁹.

¹⁸<https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>

¹⁹Kawamatawong T, Sangasapaviriya A, Saiphoklang N, Oer-Aremitr N, Sriprasart T, Kamalaporu H, Amnuaypattanapon K, Rerkpattanapipat T, Chirakalwasan N, Kulpraneet M, Wongsas C, Chantaphakul H, Silairatana S, Poachanukoon O. Guidelines for the management of asthma in adults: Evidence and recommendations. Asian Pac J Allergy Immunol. 2022 Mar;40(1):1-21. doi: 10.12932/AP-210421-1118. PMID: 34953479.

Дані рекомендації розроблені мультидисциплінарною групою експертів Таїланду.

Лікування пацієнтів, у яких вперше діагностовано БА

Рекомендації ґрунтуються на тяжкості та/або частоті симптомів.

Інтермітуюча астма: рекомендоване щоденне застосування низьких доз ІКС.

Легка астма: рекомендоване щоденне застосування низьких доз ІКС.

Астма середньої тяжкості: рекомендоване щоденне застосування низьких доз ІКС/бета2-агоніст тривалої дії або середніх доз ІКС.

Тяжка астма: рекомендоване щоденне застосування середніх та високих доз ІКС/бета2-агоністи тривалої дії.

Дозування ІКС (мкг/добу)

Низька доза:

- Беклометазону дипропіонат 200-500
- Будесонід 200-400
- Флютиказону пропіонат 100-250
- Флютиказону фуроат 100

Середня доза:

- Беклометазону дипропіонат 500-1000
- Будесонід 400-800
- Флютиказону пропіонат 250-500
- Флютиказону фуроат 200

Поетапне лікування астми

Рекомендації щодо поетапного підвищення та зниження дози у раніше лікованих пацієнтів з астмою повинні ґрунтуватися на рівні контролю астми.

1 Крок - для пацієнтів з контрольованою астмою можна застосовувати інгаляційний бронхолітик короткої дії за потреби або низькі дози ІКС/формотеролу. Слід розглянути можливість щоденного прийому низьких доз ІКС. При безсимптомній або легкій астмі з факторами ризику загострення астми можна застосовувати ІКС/формотерол у поєднанні з альтернативним лікуванням бета2-агоністи тривалої дії.

2 Крок - при неконтрольованій астмі (на основі оцінки астми або наявності факторів ризику загострення астми) рекомендується застосування низьких доз ІКС з бета2-агоністи тривалої дії.

3 Крок - у випадках, коли астма залишається неконтрольованою після кроку 2, середня доза ІКС/бета2-агоністи тривалої дії в поєднанні з інгаляційним бронхолітиком короткої дії за потребою або рекомендується ІКС/формотерол.

4 Крок - у випадках, коли астма залишається неконтрольованою після кроку 3, що призводить до щоденної денної та нічної астми зі зниженням легеневої функції, ІКС у середніх та високих дозах бета2-агоністи тривалої дії можна комбінувати з іншими препаратами, такими як ксантини пролонгованої дії, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, мускаринові антагоністи тривалої

дії (мускариновий антагоніст тривалої дії, тіотропію бромід), низькі дози преднізолону ($\leq 7,5$ мг преднізолону на добу), або біологічні препарати (омалізумаб, меполізумаб або бенралізумаб).

3. Рекомендації з діагностика та лікування астми, Швейцарія, 2018 (Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines, 2018)²⁰

Дані рекомендації розроблені Швейцарським респіраторним товариством (англ. Swiss Respiratory Society).

Концепція контролю астми стосується рівня симптомів (денні симптоми, нічні симптоми, обмеження активності, використання полегшувальних препаратів) і ризику клінічних наслідків і зниження функції легень, незважаючи на терапію (адекватна техніка інгаляції та дотримання є ключовими проблемами).

Поняття тяжкості астми стосується рівня лікування, необхідного для контролю симптомів і загострень. Тому тяжкість астми слід оцінювати, коли пацієнт перебуває на мінімальному ефективному рівні лікування впродовж кількох місяців, хоча вона може змінюватися впродовж місяців або років.

Легка астма — це хвороба, яка добре контролюється за допомогою лікування на етапі 1 або 2, тобто лікування за потреби і лише лікарським засобом для полегшення симптомів або лікарським засобом для контролю астми низької дози.

Астма середнього ступеня тяжкості — це хвороба, яка добре контролюється за допомогою 3-го етапу лікування, тобто низькими дозами інгаляційних ІКС/ β 2-агоністів тривалої дії.

Тяжка астма — це хвороба, яка потребує лікування на етапі 4 або 5, тобто високими дозами ІКС/ β 2-агоністам тривалої дії.

4. Ініціатива щодо лікування бронхіальної астми - 2021, Оновлення: Керівництво з діагностики та лікування астми у дорослих і дітей, Саудівська Аравія (The Saudi Initiative for Asthma - 2021 Update: Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children)²¹

Фіксована комбінація ІКС і бета2-агоністами тривалої дії вважається більш зручною для пацієнтів. Комбінована терапія, як правило, безпечна і не призводить до значного підвищення ризику серйозних астматичних подій, ніж лікування інгаляційним глюкокортикоїдом, але призвела до значно меншої кількості нападів астми. Хоча сальметерол і формотерол забезпечують подібну тривалість бронходилатації та захисту від бронхоконстрикції, формотерол має більш швидкий початок дії, ніж сальметерол. Таким чином, комбіновані інгалятори, що містять формотерол, можна використовувати як для терапії полегшення симптомів, так і для підтримуючої терапії.

²⁰<https://karger.com/res/article/95/5/364/290840/Diagnosis-and-Management-of-Asthma-The-Swiss>

²¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7908897/>

5. Глобальна стратегія лікування та профілактики астми, Сполучені Штати Америки, 2023 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention)²²

Для дорослих та підлітків 12+ років рекомендовано індивідуальний підхід для лікування БА з метою контролю симптомів та мінімізації майбутнього ризику. Існує два види терапії: підтримуюча терапія та терапія полегшення симптомів.

Трек 1. Терапія контролю та полегшення симптомів

Сходінка 1-2: перевага надається призначенню низьких доз ІКС-формотерол для підтримуючої терапії та за потреби. Сходінка 3: перевага надається підтримуючій терапії низькими дозами ІКС-формотерол. Для полегшення симптомів - низькі дози ІКС-формотерол за потреби.

Сходінка 4: перевага надається призначенню підтримуючої середньої дози ІКС-формотерол. Для полегшення симптомів - низькі дози ІКС-формотерол за потреби.

Сходінка 5: при дійсно тяжкій неконтрольованій астмі має застосовуватися фенотипічна оцінка для визначення механізмів такого перебігу. Зазвичай для підтримуючої терапії призначаються високі дози ІКС-формотерол, при тяжкій алергічній астмі - анти IgE (омалізумаб), при тяжкій еозинофільній астмі - анти-IL5 або антагоніст рецепторів IL5 (мемолізумаб або бенралізумаб), антагоністи рецепторів IL4Ra (дупілумаб), анти-TSLP (тезепелумаб). Використання ІКС-формотерол застосовують для полегшення симптомів.

Трек 2 Альтернативний терапія контролю та полегшення симптомів

Сходінка 1: застосування ІКС при використанні бета2-агоністів короткої дії за потреби. Для полегшення симптомів використання бета2-агоністів короткої дії або ІКС- бета2-агоністів короткої дії.

Сходінка 2: підтримуюча терапія низькими дозами ІКС. Для полегшення симптомів використання бета2-агоністів короткої дії або ІКС- бета2-агоністів короткої дії.

Сходінка 3: підтримуюча терапія низькими дозами ІКС-бета2-агоністами тривалої дії. Для полегшення симптомів використання бета2-агоністів короткої дії або ІКС- бета2-агоністів короткої дії.

Сходінка 4: підтримуюча терапія середніми/високими дозами ІКС-бета2-агоністами тривалої дії. Для полегшення симптомів використання бета2-агоністів короткої дії або ІКС- бета2-агоністів короткої дії.

Сходінка 5: при дійсно тяжкій неконтрольованій астмі має застосовуватися фенотипічна оцінка для визначення механізмів такого перебігу. Зазвичай для підтримуючої терапії призначаються високі дози ІКС-формотерол, при тяжкій алергічній астмі - анти IgE (омалізумаб), при тяжкій еозинофільній астмі - анти-IL5 або антагоніст рецепторів IL5 (мемолізумаб або

²²https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf

бенраліумаб), антагоністи рецепторів IL4Ra (дупілумаб), анти-TSLP (тезепелумаб).

Отже, за результатами проведеного аналізу міжнародних клінічних настанов встановлено, що комбінація формотеролу та беклометазону рекомендована до застосування як один з варіантів фармакологічного лікування пацієнтів з БА помірного та тяжкого ступеня.

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 формотеролу/беклометазону порівняно з формотеролом/будесонідом заявником використано метод “мінімізація витрат”, в якому оцінювалась різниця витрат при використанні порівнюваних медичних технологій. Заявником у досє обґрунтовано вибір методу “мінімізація витрат” враховуючи не меншу ефективність та безпеку формотеролу/беклометазону порівняно із формотеролом/будесонідом за результатами проведеного клінічного аналізу.

Результати фармакоеконічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати фармакоеконічного аналізу формотеролу/беклометазону за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: формотерол/беклометазон Компаратор: формотерол/будесонід
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти із бронхіальною астмою, для яких існує доцільність застосування комбінованого засобу Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження <i>Papi et al., 2007</i> .
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: - вартість курсу терапії ЛЗ при застосуванні заявленого лікарського засобу та компаратора; - вартість діагностичних процедур, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; - вартість лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення. Вартість формотеролу/беклометазону визначалась відповідно до конфіденційної цінової пропозиції, запропонованої заявником, яка становить █████ грн за 1 контейнер, по 120 доз у контейнері,

		<p>що на ██████ нижче за задекларовану оптово-відпускну ціну, яка становить 1 024,66 грн (наказ МОЗ від 01.06.2023 № 1002). З урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10% та ПДВ 7% вартість формотеролу/беклометазону становить ██████ грн.</p> <p>Вартість формотеролу/будесоніду розрахована на підставі оптово-відпускної ціни для торговельної назви (ТН) Симбікорт Турбухалер, затвердженої наказом МОЗ України від 20.09.2023 № 1652, що становить 539,00 грн. Обґрунтуванням обраної заявником ТН було те, що серед загальної кількості погашених рецептів на формотерол/будесонід для лікування хронічних хвороб нижніх дихальних шляхів за період 01.2023 – 08.2023 р. за даними НСЗУ найбільша частка рецептів була на Симбікорт Турбухалер. З урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10% і ПДВ 7% вартість формотеролу/будесоніду становить 634,4 грн.</p> <p>Вартість діагностичних процедур та лікування побічних реакцій визначено відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 27.12.2022 року «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році»²³.</p>																																
4	Результати	<p>Вартість річного курсу застосування лікарських засобів на одного пацієнта становить:</p> <table border="1" data-bbox="587 1115 1466 1429"> <thead> <tr> <th></th> <th>Формотерол/беклометазон, грн</th> <th>Формотерол/будесонід, грн</th> <th>Різниця витрат, грн</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 ступінь терапії</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> <tr> <td>4 ступінь терапії</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> <tr> <td>5 ступінь терапії</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> </tbody> </table> <p>Сумарні витрати (витрати на лікарський засіб, лікування побічних реакцій та діагностику) на одного пацієнта:</p> <table border="1" data-bbox="587 1541 1466 1854"> <thead> <tr> <th></th> <th>Формотерол/беклометазон, грн</th> <th>Формотерол/будесонід, грн</th> <th>Різниця витрат, грн</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 ступінь терапії</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> <tr> <td>4 ступінь терапії</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> <tr> <td>5 ступінь терапії</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> </tbody> </table> <p>Аналіз чутливості</p>		Формотерол/беклометазон, грн	Формотерол/будесонід, грн	Різниця витрат, грн	3 ступінь терапії	██████	██████	██████	4 ступінь терапії	██████	██████	██████	5 ступінь терапії	██████	██████	██████		Формотерол/беклометазон, грн	Формотерол/будесонід, грн	Різниця витрат, грн	3 ступінь терапії	██████	██████	██████	4 ступінь терапії	██████	██████	██████	5 ступінь терапії	██████	██████	██████
	Формотерол/беклометазон, грн	Формотерол/будесонід, грн	Різниця витрат, грн																															
3 ступінь терапії	██████	██████	██████																															
4 ступінь терапії	██████	██████	██████																															
5 ступінь терапії	██████	██████	██████																															
	Формотерол/беклометазон, грн	Формотерол/будесонід, грн	Різниця витрат, грн																															
3 ступінь терапії	██████	██████	██████																															
4 ступінь терапії	██████	██████	██████																															
5 ступінь терапії	██████	██████	██████																															

²³Постанова Кабінету міністрів України від 27 грудня 2022 р. №1464 “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році”: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-%D0%BF#Text>

		<p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Однофакторний аналіз було здійснено шляхом зміни вхідних параметрів на +/-20%.</p> <p>При проведенні однофакторного аналізу чутливості різниця витрат для терапії 3, 4 та 5 ступенів була найбільш чутлива до зміни ціни формотеролу/будесоніду та формотеролу/беклометазону. За висновками заявника однофакторний аналіз чутливості демонструє стійкість до зміни ключових параметрів аналізу та за результатами моделювання формотерол/беклометазон залишається менш витратною технологією у порівнянні з формотеролом/будесонідом.</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оскільки жодна з ПР не була класифікована як серйозна, з метою проведення аналізу витрат було зроблене припущення, що визначені ПР будуть проліковані амбулаторно; - для проведення розрахунків було зроблене припущення, що впродовж курсу лікування принаймні одна з ПР із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта; - для терапії ступеня 5 додаткова інгаляція (для полегшення симптомів) розрахована не була, оскільки пацієнти на терапії ступеня 5 отримують максимально допустиму дозу лікарського засобу в межах підтримувальної терапії (8 інгаляцій на добу), тому було зроблене припущення, що для полегшення симптомів такі пацієнти будуть застосовувати інші лікарські засоби, рекомендовані стандартами лікування бронхіальної астми, витрати на які не були враховані в модель.

Отже, за результатами заявника сумарні витрати на рік застосування формотерол/беклометазон на одного пацієнта ([] грн для 3 ступеня терапії, [] грн для 4 ступеня терапії та [] грн для 5 ступеня терапії) для лікування дорослих хворих на бронхіальну астму, для яких існує доцільність застосування комбінованого засобу, менші на [] грн для 3 ступеня терапії, на [] грн для 4 ступеня терапії та на [] грн для 5 ступеня терапії порівняно із сумарними витратами на формотерол/будесонід ([] грн для 3 ступеня терапії, [] грн для 4 ступеня терапії та [] грн для 5 ступеня терапії).

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

1. Додатково уповноваженим органом як вхідний параметр витрат на компаратор була використана ціна на формотерол/будесонід з Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 12 лютого 2024

року, що затверджений наказом МОЗ України від 20 лютого 2024 р. №279 (далі - Перелік), оскільки розмір реімбурсації за упаковку лікарського засобу формотерол/будесонід з Переліку є реальними витратами системи охорони здоров'я як платника. Використання ціни на формотерол/будесонід з Переліку призведе до того, що економія при використанні формотеролу/беклометазону порівняно із використанням формотеролу/будесоніду потенційно буде вищою та становитиме [REDACTED] грн, [REDACTED] грн та [REDACTED] грн для 3, 4 та 5 ступеня терапії відповідно.

2. У досьє зазначено, що для розрахунку витрат на компаратор було обрано ТН Симбікорт Турбухалер, тому що серед загальної кількості погашених рецептів на формотерол/будесонід (6/100 мкг/дозу) найбільше погашених рецептів були саме на дану ТН, що є коректним. Однак у Переліку існує ще одна ТН, а саме Буфомікс Ізіхейлер (1 флакон контейнер, по 120 доз у контейнері), яка займає всю іншу частину погашених рецептів на формотерол/будесонід. При використанні ціни та Буфомікс Ізіхейлер з Переліку, вартість однієї дози Буфомікс Ізіхейлер буде меншою на [REDACTED] грн порівняно із вартістю однієї дози формотеролу/беклометазону, а тому, відповідно, при використанні ціни ТН Буфомікс Ізіхейлер сукупні витрати на заявлений лікарський засіб формотерол/беклометазон будуть більшими на [REDACTED] грн, [REDACTED] грн та [REDACTED] грн для 3, 4 та 5 ступеня терапії відповідно порівняно із сукупними витратами на формотерол/будесонід, а тому буде відсутня економічна перевага застосування формотеролу/беклометазону.

Таким чином, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на результати аналізу мінімізації витрат, однак оскільки найбільшу частку погашених рецептів компаратору формотерол/будесонід займає ТН Симбікорт Турбухалер, вартість однієї дози якого за будь-якого сценарію більша вартості однієї дози формотеролу/беклометазону, використання формотеролу/беклометазону залишається менш витратним у порівнянні із використанням формотеролу/будесоніду для 3, 4 та 5 ступеня терапії та може призвести до заощаджень.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету формотеролу/беклометазону порівняно з формотеролом/будесонідом на підставі прямих медичних витрат.

Заявником було побудовано сценарій переходу цільової когорти пацієнтів до застосування формотеролу/беклометазону - поступовий перехід пацієнтів на застосування формотеролу/беклометазону протягом п'яти років (30% у 2024 році, 50% у 2025, 70% у 2026, 80% у 2027 та 100% у 2028 році). Розрахунок кількості пацієнтів був здійснений заявником на основі регресійного аналізу з використанням даних ЦГЗ, а розподіл пацієнтів за

стадіями терапії був проведений відповідно до рекомендацій GINA (GINA 3 - 14,6%, GINA 4 - 21,1% та GINA 5 - 3,3%), які було використано з публікації C. Raheison-Semjen et al., 2018²⁴. Відповідно до розрахунків заявника на основі даних щодо поширеності захворювання орієнтовна кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, буде становити від 63 201 пацієнтів у перший рік до 63 551 пацієнтів у п'ятий рік аналізу.

Результати аналізу впливу на показники бюджету формотеролу/беклометазону порівняно із формотеролом/будесонідом для лікування дорослих хворих на бронхіальну астму, для яких існує доцільність застосування комбінованого засобу, представлено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету формотеролу/беклометазону порівняно із формотеролом/будесонідом для лікування дорослих хворих на бронхіальну астму, для яких існує доцільність застосування комбінованого засобу

	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування	63 201	63 289	63 377	63 464	63 551
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують формотерол/ будесонід	63 201	63 289	63 377	63 464	63 551
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати формотерол/ беклометазон	0	0	0	0	0
Частка пацієнтів (формотерол/ беклометазон)	30%	50%	70%	80%	100%
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують формотерол/ будесонід	44 241	31 645	19 013	12 693	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати формотерол/ беклометазон	18 960	31 645	44 364	50 771	63 551
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі					

²⁴Chantal Raheison-Semjen, Armine Izadifar, Maud Russier, Christine Rolland, Jean-Pierre Aubert, Rahma Sellami, Delphine Leynaud, Caroline Fabry-Vendrand, Alain Didier. Late Breaking Abstract - Asthma prevalence and management in adults in France in 2018: ASTHMAPOP survey. European Respiratory Journal 2018 52: OA292; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA292

лікування без втручання, грн					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн					
- з них витрати на формотерол/беклометазон, грн					
Вплив на бюджет, грн					

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету економія при застосуванні формотеролу/беклометазону порівняно із застосуванням формотеролу/будесоніду (ТН Симбікорт Турбухалер) для лікування дорослих хворих на бронхіальну астму, для яких існує доцільність застосування комбінованого засобу, коливається у межах від ██████ грн до ██████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування формотеролу/беклометазону вплив на бюджет щорічно буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у ██████-██████ разів, залежно від року прогнозування.

Проте варто зауважити, що наданий заявником сценарій заміщення є змодельованим та не відповідає реальній клінічній практиці, оскільки формотерол/беклометазон є не менш ефективною технологією та терапевтичною альтернативою формотеролу/будесоніду відповідно до Базового переліку лікарських засобів ВООЗ, а тому зазначені технології є опціями вибору.

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.

Вибір компаратора формотерол/будесонід (4,5 мкг/160 мкг) у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови є послідовним та релевантним для умов реальної клінічної практики в Україні.

Інформація про не меншу ефективність заявленого лікарського засобу формотерол/беклометазон порівняно з обраним у досьє компаратором формотерол/будесонід у досьє надана коректно.

Формотерол/беклометазон включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції 2023 року²⁵, як терапевтична альтернатива формотеролу/будесоніду, у розділі 25. Лікарські засоби, що діють на дихальні шляхи. 25.1 Протиастматичні препарати та ліки від хронічних обструктивних захворювань легень, за

²⁵ <https://list.essentialmeds.org/recommendations/323>

показанням астма, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу. Проте для послідовності представлення результатів для клінічної та економічної оцінки, в клінічному розділі досє надано результати багатонаціонального, багатоцентрового, подвійного сліпого, з подвійною імітацією, рандомізованого, з двома паралельними групами, контрольованого дослідження III фази (публікація *Papi et al., 2007*).

Результати показників порівняльної ефективності та безпеки з публікації заявником вилучено коректно. Протягом 12 тижнів дослідження не спостерігалась різниця щодо загострень та часу до загострень у пацієнтів з персистою астмою помірного та тяжкого ступеня: при застосуванні формотеролу/беклометазону у 15,9% пацієнтів було загострення бронхіальної астми та відповідно 29 (1–77) днів до загострення; при застосуванні формотеролу/будесоніду у 11,0% пацієнтів було загострення бронхіальної астми та відповідно 24 (1–69) дні до загострення. Про побічні ефекти повідомили 15 (13,8%) пацієнтів у групі формотеролу/беклометазону та 18 (16,5%) у групі формотеролу/будесоніду, але жоден не був класифікований як серйозний. Найбільш частими побічними ефектами були інфекції верхніх/нижніх дихальних шляхів (5,5% пацієнтів групи формотерол/беклометазон та 6,4% пацієнтів групи формотерол/будесонід) та бронхіт (6,4% пацієнтів групи формотерол/беклометазон та 4,6% пацієнтів групи формотерол/будесонід).

Результати проведеного заявником аналізу мінімізації витрат свідчать про те, що застосування формотеролу/беклометазону як для 3, так і 4 та 5 ступенів терапії може призвести до економії витрат порівняно із застосуванням формотеролу/будесоніду для лікування дорослих хворих на бронхіальну астму, для яких існує доцільність застосування комбінованого засобу, що є коректним.

Відповідно до розрахунків заявника застосування лікарського засобу формотерол/беклометазон пов'язане з меншими витратами порівняно із застосуванням формотеролу/будесоніду, а економія при використанні сценарію поступового переходу пацієнтів протягом 5 років з використання формотеролу/будесоніду на застосування формотеролу/беклометазону коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування формотеролу/беклометазону вплив на бюджет щорічно буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] разів, залежно від року прогнозування, що є коректним.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для

виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я.

Відповідно до пп.1 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 формотеролу/беклометазону, аерозолу для інгаляцій, дозованого, щодо можливості включення до Національного переліку основних лікарських засобів для регулярного лікування бронхіальної астми у разі доцільності застосування комбінованого засобу (інгаляційний глюкокортикостероїд та бета2-агоніст пролонгованої дії) пацієнтам, симптоми захворювання у яких недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодіючими бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби.

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

Формотерол/беклометазон включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції 2023 року, як терапевтична альтернатива формотеролу/будесоніду, за показанням астма, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку.

За результатами багатонаціонального, багатоцентрового подвійно засліпленого з подвійною імітацією, рандомізованого, з двома паралельними групами, контрольованого дослідження III фази (публікація *Papi et al., 2007*) формотерол/беклометазон (6 мкг/100 мкг) був не менш ефективний за формотерол/будесонід (6 мкг/200 мкг) при лікуванні протягом 12 тижнів пацієнтів з персистуючою астмою помірного та важкого ступеня, симптоми захворювання у яких не контролювались інгаляційними глюкокортикостероїдами та бета2-агоністами короткої дії, що застосовувались за потреби, щодо загострень та часу до загострень (при застосуванні формотеролу/беклометазону у 15,9% пацієнтів було загострення бронхіальної астми та відповідно 29 днів до загострення; при застосуванні формотеролу/будесоніду у 11,0% пацієнтів було загострення бронхіальної астми та відповідно 24 дні до загострення). Про побічні ефекти повідомили 13,8% пацієнтів у групі формотеролу/беклометазону та 16,5% пацієнтів у групі формотеролу/будесоніду, але жоден не був класифікований як серйозний.

За розрахунками заявника сукупні витрати на використання формотеролу/беклометазону ([REDACTED] грн для 3 ступеня терапії, [REDACTED] грн для 4 ступеня терапії та [REDACTED] грн для 5 ступеня терапії) для лікування дорослих хворих на бронхіальну астму, для яких існує доцільність застосування комбінованого засобу, менші на [REDACTED] грн для 3 ступеня терапії, на [REDACTED] грн для 4 ступеня терапії та на [REDACTED] грн для 5 ступеня терапії порівняно із сумарними витратами на формотерол/будесонід ([REDACTED] для 3 ступеня терапії, [REDACTED] грн для 4 ступеня терапії та [REDACTED] грн для 5 ступеня терапії).

Відповідно до розрахунків заявника, використання формотеролу/беклометазону пов'язано із меншими витратами порівняно із застосуванням формотеролу/будесоніду – економія при використанні поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування формотерол/беклометазон коливається у межах від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування формотерол/беклометазон вплив на бюджет щорічно буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [REDACTED]-[REDACTED] разів, залежно від року прогнозування.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення лікарського засобу формотерол/беклометазон до пункту 1 “Антиастматичні засоби і лікарські засоби для лікування хронічної обструктивної хвороби” розділу XXV “Лікарські засоби, що впливають на функцію органів дихання” Національного переліку основних лікарських засобів, для регулярного лікування бронхіальної астми у разі доцільності застосування комбінованого засобу (інгаляційний глюкокортикостероїд та бета2-агоніст пролонгованої дії) пацієнтам, симптоми захворювання у яких недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодіючими бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби, встановлено:

- формотерол/беклометазон включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції 2023 року, у розділі 25. Лікарські засоби, що діють на дихальні шляхи. 25.1 Протиастматичні препарати та ліки від хронічних обструктивних захворювань легень, за показанням астма, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку;

- наявність рекомендацій у міжнародних третинних джерелах щодо застосування комбінації інгаляційних кортикостероїдів та формотеролу для лікування бронхіальної астми у разі доцільності застосування комбінованого засобу (інгаляційний глюкокортикостероїд та бета2-агоніст пролонгованої дії) пацієнтам, симптоми захворювання у яких недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодіючими бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби (рекомендації Національного інституту

охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги NICE 2021; Британського торакального товариства 2021; Рекомендації щодо лікування астми у дорослих: докази та рекомендації, Таїланд, 2022; Рекомендації з діагностика та лікування астми, Швейцарія, 2018; Ініціатива щодо лікування бронхіальної астми, Саудівська Аравія 2021; Глобальна стратегія лікування та профілактики астми, 2023 GINA). Відсутні галузеві стандарти (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол), які б регламентували надання медичної допомоги пацієнтам з бронхіальною астмою у дорослих в Україні;

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки встановлено, що формотерол/беклометазон (6 мкг/100 мкг) є не менш ефективним за формотерол/будесонід (6 мкг/200 мкг) у дорослих пацієнтів з бронхіальною астмою, симптомами захворювання у яких недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодіючими бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби, щодо загострень та часу до загострень. Побічні реакції повідомлялись у обох групах (13,8% пацієнтів у групі формотеролу/беклометазону та 16,5% у групі формотеролу/будесоніду), жодна з них не була класифікована як серйозна;

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- результати аналізу мінімізації витрат при застосуванні формотеролу/беклометазону порівняно із застосуванням формотеролу/будесоніду показали, що сукупні витрати на використання формотеролу/беклометазону менші на █████ грн для 3 ступеня терапії, на █████ грн для 4 ступеня терапії та на █████ грн для 5 ступеня терапії порівняно із сумарними витратами на формотерол/будесонід;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету економія бюджету при використанні поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування формотеролу/беклометазону може коливатись у межах від █████ грн до █████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування формотерол/беклометазон вплив на бюджет щорічно буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у █████-█████ разів, залежно від року прогнозування. Проте варто зауважити, що наданий заявником сценарій заміщення є змодельованим та не відповідає реальній клінічній практиці, оскільки формотерол/беклометазон є не менш ефективною технологією та терапевтичною альтернативою формотерол/будесонід відповідно до Базового переліку лікарських засобів ВООЗ, а тому зазначені технології є опціями вибору;

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за останніми офіційними даними, що опубліковані на сайті Центру громадського здоров'я МОЗ України станом на 2017 рік, кількість дорослих хворих на БА, які перебувають під диспансерним наглядом становить 161 212 дорослих

пацієнтів, віком ≥ 18 років; за даними НСЗУ кількість пацієнтів з бронхіальною астмою, що зареєстровані в ЕСОЗ України станом на 31.12.2023, становить 209 966 осіб);

- орієнтовна потреба в заявленому лікарському засобі за розрахунками заявника на основі даних Центру громадського здоров'я становить від 63 201 до 63 551 хворих на БА Проте варто зауважити, що розрахована за даними ЦГЗ кількість пацієнтів є орієнтовна мінімальна кількість пацієнтів з БА помірного або тяжкого ступеня, у яких симптоми захворювання недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодіючими бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби, оскільки при розрахунку потреби з використанням даних про кількість пацієнтів з бронхіальною астмою, що зареєстровані в ЕСОЗ України станом на 31.12.2023, отримана кількість пацієнтів, які потребуватимуть прийом заявленого лікарського засобу є дещо більшою за дані, надані з ЦГЗ;

- пріоритетність даного захворювання (наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку охорони здоров'я на 2023-2025 роки”, визначено, що бронхіальна астма є одним з пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я);

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу формотерол/беклометазон відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу формотерол/беклометазон як опції вибору, (аерозоль для інгаляцій, дозований, 6/100 мкг/дозу, по 120 доз у контейнері) для регулярного лікування бронхіальної астми у разі доцільності застосування комбінованого засобу (інгаляційний глюкокортикостероїд та бета2-агоніст пролонгованої дії) пацієнтам, симптоми захворювання у яких недостатньо контролюються інгаляційними глюкокортикостероїдами та швидкодіючими бета2-агоністами, що застосовуються у разі потреби, до пункту 1 “Антиастматичні засоби і лікарські засоби для лікування хронічної обструктивної хвороби” розділу XXV “Лікарські засоби, що впливають на функцію органів дихання” Національного переліку основних лікарських засобів, враховуючи заявлену конфіденційну цінову пропозицію.

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.