



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: валганцикловір

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. Надані дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 08.05.2023.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу валганцикловір, таблетки по 450 мг, за показанням профілактика ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних

технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 10.11.2022 №29/26584/2-22, від 17.04.2023 № 29/9793/2-23 та від 01.05.2023 №24-04/11307/2-23).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 08.05.2023 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ВАЛЬЦИТ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 450 мг по 60 таблеток у пляшці; по 1 пляшці у картонній упаковці.

Виробник - Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд (вторинне пакування, випуск серії), Швейцарія, Патеон Інк., Канада.

Заявник - Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

ВАГАЦИТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 450 мг по 2 таблетки у блістерах, по 5 блістерів у картонній коробці.

Виробник - Панацея Біотек Фарма Лтд., Індія.

Заявник - Панацея Біотек Фарма Лтд., Індія.

ГАНЦИЛ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 450 мг по 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці; по 60 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру у картонній коробці.

Виробник - Гетеро Лабз Лімітед, Індія.

Заявник - Гетеро Лабз Лімітед, Індія.

ВАЛГАНЦИКЛОВІР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 450 мг, по 60 таблеток у пляшці.

Виробник - Ципла Лімітед, Індія.

Заявник - М.БІОТЕК ЛІМІТЕД, Велика Британія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ВАЛЬЦИТ®, ВАГАЦИТ, ГАНЦИЛ, ВАЛГАНЦИКЛОВІР.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

валганцикловір / valganciclovir

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

- ВАЛЬЦИТ®

діюча речовина: валганцикловір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить валганцикловіру 450,0 мг у вигляді валганцикловіру гідрохлориду 496,3 мг;

допоміжні речовини: повідон К-30, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, порошок кислоти стеаринової;

оболонка таблетки: гіпромелоза 3 сР, гіпромелоза 6 сР, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, заліза оксид червоний (Е 172), полісорбат 80.

- ВАГАЦИТ

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

діюча речовина: валганцикловір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить валганцикловіру гідрохлориду 496,30 мг, що відповідає вмісту валганцикловіру 450,00 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH 101), повідон (K-30), кросповідон (тип А), целюлоза мікрокристалічна (PH 102), кислота стеаринова;

оболонка таблетки: Opadry рожевий 15B540008 (гіпромелоза (Е 464), титану діоксид (Е 171), макрогол 400 (Е 1521), заліза оксид червоний (Е 172), полісорбат 80 (Е 433)).

- ГАНЦИЛ

діюча речовина: валганцикловір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить валганцикловіру 450 мг у вигляді валганцикловіру гідрохлориду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, кислота стеаринова;

оболонка таблетки: Opadry pink 15B24005 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, заліза оксид червоний (Е 172), полісорбат 80).

- ВАЛГАНЦИКЛОВІР

діюча речовина: валганцикловір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить валганцикловіру гідрохлориду 496,30 мг, що еквівалентно валганцикловіру 450,00 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH 101), кросповідон NF (Kollidon CL-M), повідон (PVP K-30), кислота стеаринова NF, Opadry pink 04F54165;

плівкова оболонка Opadry pink 04F54165: гіпромелоза 2910, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, заліза оксид червоний (Е 172).

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Дорослі пацієнти

Для пацієнтів після трансплантації нирки рекомендована доза становить 900 мг (2 таблетки лікарського засобу валганцикловір 450 мг) 1 раз на добу, починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 100 днів після трансплантації. Профілактика може бути продовжена до 200 днів після трансплантації.

Для пацієнтів, які перенесли пересадку паренхіматозних органів, крім нирок, рекомендована доза становить 900 мг (2 таблетки лікарського засобу валганцикловір 450 мг) 1 раз на добу, починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 100 днів після трансплантації.

По можливості таблетки слід приймати з їжею.

Діти

Згідно з інструкціями до медичного застосування ТН ВАГАЦИТ (реєстраційне посвідчення UA/17550/01/01), ТН Вальцит® (реєстраційне посвідчення UA/14688/01/01), ТН ГАНЦИЛ (реєстраційне посвідчення UA/18575/01/01) лікарський засіб валганцикловір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна застосовувати дітям віком від 16 років. Для пацієнтів віком від 16 років застосовувати дозування для дорослих.

Згідно з інструкцією до медичного застосування ТН ВАЛГАНЦИКЛОВІР (реєстраційне посвідчення UA/18881/01/01) валганцикловір показаний для профілактики ЦМВ-інфекції при трансплантації нирки (пацієнтам від 4 місяців до 16 років), трансплантації серця (пацієнтам від 1 місяців до 16 років), що перебувають в групі високого ризику.

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

ВАЛЬЦИТ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 450 мг, реєстраційне посвідчення: UA/14688/01/01, термін дії необмежений з 02.07.2020².

ВАГАЦИТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 450 мг, реєстраційне посвідчення: UA/17550/01/01, термін дії з 12.08.2019 по 12.08.2024³.

ГАНЦИЛ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 450 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18575/01/01, термін дії з 05.03.2021 по 05.03.2026⁴.

ВАЛГАНЦИКЛОВІР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 450 мг, реєстраційне посвідчення: UA/18881/01/01, термін дії з 21.09.2021 по 21.09.2026⁵.

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

Противірусні засоби для системного застосування, противірусні засоби прямої дії, нуклеозиди та нуклеотиди, за винятком інгібіторів зворотної транскриптази. Валганцикловір. Код АТХ J05A B14.

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 додатку до листа звернення МОЗ (лист від 10.11.2022 № 29/26584/2-22 та від 17.04.2023 № 29/9793/2-23) вказане одне показання до медичного застосування: профілактика ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів.

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

ВАЛЬЦИТ®, ВАГАЦИТ, ГАНЦИЛ

² <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=08A2AC68189E9F3FC225876B002F3A7D>

³ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=7C204BEFB38668D1C22588CD002CB7CD>

⁴ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=F54A4D1C803EF1B5C225869300494340>

⁵ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=6D458ADE96BE868DC22587580034C9D6>

Індукція і підтримувальне лікування цитомегаловірусного ретиніту у пацієнтів з синдромом набутого імунodefіциту (СНІД).

Профілактика ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів.

ВАЛГАНЦИКЛОВІР

дорослим пацієнтам:

Лікування цитомегаловірусного ретиніту: валганцикловір показаний для лікування цитомегаловірусного ретиніту у пацієнтів з синдромом набутого імунodefіциту (СНІД).

Профілактика ЦМВ-інфекції: валганцикловір показаний для профілактики ЦМВ-інфекції в групах високого ризику ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію нирки, серця, підшлункової залози від ЦМВ-позитивних донорів.

педіатричним пацієнтам (згідно з інструкцією до ТН ВАЛГАНЦИКЛОВІР, РП UA/18881/01/01):

Профілактика ЦМВ-інфекції: валганцикловір показаний для профілактики ЦМВ-інфекції при трансплантації нирки (пацієнтам від 4 місяців до 16 років), трансплантації серця (пацієнтам від 1 місяців до 16 років), що перебувають в групі високого ризику.

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:

До МОЗ України звернулась спеціалізована державна установа «Український центр трансплант-координації» (далі - СДУ "УЦТК") щодо ініціювання процедури проведення державної ОМТ за скороченою процедурою для включення лікарських засобів під міжнародною непатентованою назвою валганцикловір, таблетки по 450 мг до Національного переліку основних лікарських засобів (далі – Національний перелік) з метою розширення доступу до лікарських засобів імуносупресивної дії пацієнтам, які отримали лікування методом трансплантації анатомічних матеріалів.

У листі зверненні МОЗ від лист від 10.11.2022 № 29/26584/2-22 зазначено, що відповідно до пункту 8 Порядку, підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема, з метою підвищення доступності пацієнтів до основних (життєво необхідних) лікарських засобів.

Наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки»⁶ визначено, що одним з пріоритетних напрямів є доступність основних (життєво необхідних) лікарських засобів. Також до пріоритетних напрямів належить трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації.

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)

Відповідно до даних інформаційної платформи Глобальної обсерваторії з питань донорства та трансплантації (Global Observatory on Donation and Transplantation, GODT)⁷ в 2020 році в Україні було проведено 99 трансплантацій нирки, 21 трансплантацію печінки, 10 трансплантацій серця, 1 трансплантація підшлункової залози.

Відповідно до даних, наданих МОЗ та СДУ “УЦТК”⁸ в 2021 році в Україні було проведено 313 трансплантацій, з яких 229 було трансплантації нирки; в 2022 році в Україні було проведено 384 трансплантації, з яких 274 було трансплантації нирки.

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

З метою аналізу рекомендацій щодо застосування валганцикловіру для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁹ відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення та лікування пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів.

⁶ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

⁷ <https://www.transplant-observatory.org/>

⁸ <https://utcc.gov.ua/kilkist-ta-struktura-transplantatsij-za-2021-rik/>

⁹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

У чотирнадцятому випуску Державного формуляра лікарських засобів¹⁰, затверджені наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011, відсутній лікарський засіб валганцикловір.

Лікарський засіб валганцикловір у дозуванні 450 мг (таблетки) та 50 мг/мл (порошок для орального розчину) включено до **22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року**¹¹ для лікування цитомегаловірусного ретиніту.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Практичне клінічне керівництво KDIGO по веденню реципієнтів трансплантованої нирки, 2009 (KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients)¹².

Рекомендації щодо профілактики ЦМВ полягають у наступному:

Реципієнтам трансплантованої нирки (за винятком тих випадків, коли і донор, і реципієнт мають негативну ЦМВ серологію) рекомендовано отримувати хіміопрофілактику ЦМВ інфекції пероральним прийомом ганцикловіру або валганцикловіру протягом не менше 3 місяців після трансплантації (рекомендація 1B) та протягом 6 тижнів після лікування анти-Т-клітинними антитілами (рекомендація 1C).

Для пацієнтів із ЦМВ захворюванням рекомендовано проводити щотижневий моніторинг ЦМВ тестуванням нуклеїнових кислот (nucleic acid testing, NAT) або антигенемією pp65 (рекомендація 2D).

Рекомендації щодо лікування ЦМВ полягають у наступному:

Рекомендовано всім пацієнтам із серйозними ЦМВ захворюваннями (включаючи більшість пацієнтів з тканинною інвазією) отримувати лікування ганцикловіром внутрішньовенно (рекомендація 1D).

Рекомендовано для дорослих реципієнтів трансплантованої нирки, якщо ЦМВ захворювання не є серйозним (наприклад, епізоди, пов'язані з м'якими клінічними симптомами), лікування або ганцикловіром внутрішньовенно або валганцикловіром перорально (рекомендація 1D).

Рекомендовано всі ЦМВ захворювання у педіатричних реципієнтів трансплантованої нирки лікувати ганцикловіром внутрішньовенно (рекомендація 1D).

Рекомендовано продовжувати терапію до тих пір, поки ЦМВ більше не виявляється шляхом плазмового тестування нуклеїнових кислот або антигенемії pp65 (рекомендація 2D).

¹⁰https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf

¹¹ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹² https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/01/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline_Russian.pdf

Рекомендовано зменшити імуносупресивну терапію при небезпечному для життя ЦМВ захворюванні та ЦМВ захворюванні, що зберігається при лікуванні, до тих пір, поки ЦМВ захворювання не буде вилікуване (рекомендація 2D).

Рекомендовано уважно стежити за функцією трансплантата під час ЦМВ захворювання (рекомендація 2D).

2. Треті міжнародні консенсусні рекомендації щодо лікування цитомегаловірусу при трансплантації паренхіматозних органів, 2018 (The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation)¹³.

Враховуючи численні останні досягнення у розумінні, діагностиці цитомегаловірусу (ЦМВ) та лікуванні ЦМВ-інфекції, у березні 2017 року було скликано третю зустріч експертів з ЦМВ-інфекції і трансплантації солідних органів для оновлення консенсусних рекомендацій, які були опубліковані раніше у 2010 та 2013 роках.

Експертна група оцінювала якість доказів, на яких базуються рекомендації, дотримуючись процесу, який використовувався при розробці інших настанов, у тому числі рекомендацій Товариства інфекційних захворювань Америки. Система оцінки, розробки та оцінки класифікації рекомендацій дозволяє систематично зважувати силу рекомендації (наприклад, «висока, помірна, низька, дуже низька») та якість доказів (наприклад, «сильна, слабка»).

Консенсусні заяви та рекомендації полягають у наступному:

Рекомендовано або універсальну профілактику, або преємптивну терапію для запобігання ЦМВ (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Таблиця 1. Рекомендовані підходи до профілактики ЦМВ-інфекції у дорослих реципієнтів трансплантованих паренхіматозних органів

Орган	Серологічний статус	Рівень ризику	Рекомендований підхід	Альтернативний підхід
Усі	D-/R-	Низький	Моніторинг клінічних симптомів; розглянути можливість противірусної профілактики інших герпетичних інфекцій	Преємптивна терапія (якщо підвищений ризик, значні переливання)
Нирка	D+/R-	Високий	6 місяців ганцикловір/валганцикловір або преємптивна терапія;	

¹³ https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2018/06000/The_Third_International_Consensus_Guidelines_on.13.aspx

Валганцикловір для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів, 08.05.2023

	R+	Помірний	3 місяці валганцикловір або преємптивної терапії.	
Печінка	D+/R– R+	Високий Помірний	3-6 місяців валганцикловір (валганцикловір не схвалений FDA для печінки) або преємптивна терапія. 3 місяці валганцикловір (валганцикловір не схвалений FDA для печінки) або преємптивна терапія.	
Підшлункова залоза	D+/R– R+	Високий Помірний	3-6 місяців валганцикловір. 3 місяці валганцикловір або преємптивна терапія.	Преємптивна терапія
Острівцев	D+R– R+	Високий Помірний	3 місяці валганцикловір. 3 місяці валганцикловір або преємптивна терапія.	Преємптивна терапія
Серце	D+/R– R+	Високий Помірний	3-6 місяців ганцикловір/валганцикловір. 3 місяці ганцикловір/валганцикловір або преємптивна терапія	Преємптивна терапія
Легені	D+/R– R+	Високий Помірний	6-12 місяців ганцикловір/валганцикловір. Деякі фахівці додають для профілактики ЦМВ Ig. Мінімум 6 місяців ганцикловір/валганцикловір.	Преємптивна терапія

Кишківник, комбінована тканина	D+/R–	Високий	Мінімум 6 місяців ганцикловір/валганцикл овір + – спостереження після профілактики.	Преемптивна терапія. Деякі фахівці додають для профілактики ЦМВ Ig.
	R+	Помірний	3-6 місяців ганцикловір/валганцикл овір + – спостереження після профілактики.	

У пацієнтів з високим ризиком (D+/R–) рекомендовано використовувати або профілактику, або преемптивну терапію після трансплантації нирки та печінки (сильна рекомендація, висока якість доказів).

У пацієнтів високого ризику (D+/R–) рекомендовано застосовувати профілактику замість преемптивної терапії після трансплантації серця та легенів, ґрунтуючись на наявних даних, які свідчать про кращу виживаність трансплантата та клінічні результати (слабка рекомендація, низька якість доказів). Преемптивна терапія не була добре вивчена при трансплантації підшлункової залози, острівців, кишківника та васкуляризованого композитного алотрансплантата (руки, обличчя), тому профілактика може бути кращою перед преемптивною терапією, поки не буде доступно більше даних (слабка рекомендація, дуже низька якість доказів).

Припускають, що профілактиці можна надати перевагу для серопозитивних пацієнтів-донорів та/або реципієнтів, у яких може бути підвищений ризик розвитку ЦМВ інфекції, включно з тими, хто нещодавно отримував антилімфоцитарну терапію, потужну імуносупресію, включаючи десенсибілізацію, або протоколи, несумісні з АВО (включаючи тих, хто приймає ритуксимаб, бортезоміб, екулізумаб і плазмаферез, імуноадсорбція) та ВІЛ-інфіковані; довша тривалість профілактики (тобто 6 місяців) може бути більш ефективною (слабка рекомендація, помірна якість доказів).

Вибір методу профілактики ЦМВ повинен визначатися окремим центром, виходячи з захворюваності на ЦМВ, імуносупресії, епідагледу за ЦМВ та економічних аспектів.

Не рекомендовано проводити регулярний моніторинг пацієнтів на наявність ЦМВ-ДНКемії, якщо вони отримують стандартну профілактичну терапію на основі функції нирок (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

Застосування спостереження після профілактики можна розглянути для пацієнтів, які вважаються групою підвищеного ризику пост профілактичного захворювання ЦМВ (слабка рекомендація, низька якість доказів). Цінність, ймовірно, найбільша, якщо робити це щотижня протягом 8-12 тижнів.

Двотижневий або місячний моніторинг недостатній для профілактичних втручань (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Як тільки ДНКемія досягне позитивного порогу, для безсимптомних пацієнтів рекомендовано розпочати валганцикловір у терапевтичній дозі (сильна рекомендація, висока якість доказів) і продовжувати до зникнення ДНКемії, принаймні 2 тижні лікування. Після зникнення ДНКемії припинити застосування противірусний лікарський засіб і продовжувати щотижневе спостереження. Внутрішньовенне введення ганцикловіру є менш бажаним варіантом, якщо немає сумнівів щодо абсорбції.

Стратегія профілактики у пацієнтів з високим ризиком (D+/R-) щодо рекомендованої тривалості профілактики:

Для реципієнтів нирок краще проводити профілактику протягом 6 місяців (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Для реципієнтів печінки, серця та підшлункової залози профілактика має тривати від 3 місяців (сильна рекомендація, помірна якість доказів) до 6 місяців (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Для реципієнтів островців рекомендована профілактика протягом 3 місяців (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Для реципієнтів трансплантації легенів рекомендована профілактика від 6 до 12 місяців (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

Для реципієнтів васкуляризованого композиту (руки та обличчя) та кишкового трансплантата рекомендовано мінімум 6 місяців профілактики (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Якщо вказано діапазон, тривалість профілактики може залежати від ступеня імуносупресії, включаючи використання антилімфоцитарних антитіл для індукції.

3. Рекомендації Європейської асоціації урологів щодо трансплантації нирки, 2021 (EAU (European Association of Urology) Guidelines on Renal Transplantation)¹⁴.

Через більш високу захворюваність на ЦМВ-інфекцію при застосуванні мікофенолатів (mycophenolates) слід застосовувати або профілактику ЦМВ, або преємптивну стратегію з регулярним скринінгом на віремію ЦМВ. Профілактика ЦМВ із застосуванням противірусних лікарських засобів (наприклад, валганцикловір) повинна регулярно застосовуватися у ЦМВ-позитивних реципієнтів та ЦМВ-негативних реципієнтів ЦМВ-позитивних донорів, оскільки нещодавно було показано, що профілактика знижує ЦМВ-інфекцію, смертність, пов'язану з ЦМВ, у реципієнтів трансплантатів паренхіматозних органів та

¹⁴<https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Transplantation-2022.pdf>

призводить до кращої довгострокової виживаності трансплантату у реципієнтів ниркового алотрансплантату.

У зв'язку з більшою частотою ЦМВ-захворювань при застосуванні мікофенолатів слід запровадити або універсальну профілактику ЦМВ, або преємптивну стратегію з регулярним скринінгом на ЦМВ-віремію (рівень доказів: 1).

4. Керівництво Великої Британії щодо профілактики та лікування цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції та захворювання після трансплантації паренхіматозних органів, 2022 (UK guideline on prevention and management of cytomegalovirus (CMV) infection and disease following solid organ transplantation)¹⁵.

Для профілактики ЦМВ-інфекції та захворювання необхідне визначення статусу ЦМВ у донора та реципієнта:

1. Усі донори та реципієнти органів повинні пройти скринінг на наявність ЦМВ (антитіла IgG) до або під час трансплантації (рівень доказів: 1, якість доказів: A).

2. Якщо серологічний статус донора щодо ЦМВ невідомий, а реципієнт є серонегативним або невідомим щодо ЦМВ, це має бути охарактеризовано як серопозитивний донор, реципієнт - серонегативний щодо ЦМВ (D+/R-) (рівень доказів: 1, якість доказів: D).

Профілактика ЦМВ для дорослих, дітей і підлітків, які отримують трансплантовані паренхіматозні органи передбачає наступне:

1. Пропонуйте профілактичне лікування валганцикловіром пацієнтам, які отримують трансплантацію нирки та печінки, щонайменше протягом 3 місяців після трансплантації, якщо:

- реципієнт є серонегативним щодо ЦМВ і отримує алотрансплантат від ЦМВ серопозитивного донора (D+/R-) (рівень доказів: 1, якість доказів: A);
- реципієнт отримав терапію антитимоцитарним глобуліном або алемтузумабом, якщо серологічний статус донора та реципієнта D+/R+ або D-/R+ (рівень доказів: 1, якість доказів: A).

2. Розгляньте можливість профілактики валганцикловіром для пацієнтів, які отримують трансплантовані серце, легені, кишківник або підшлункову залозу, протягом принаймні 3 місяців після трансплантації, якщо:

- реципієнт є серонегативним щодо ЦМВ і отримує алотрансплантат від ЦМВ серопозитивного донора (D+/R-) (рівень доказів: 1, якість доказів: C);
- реципієнт отримав терапію антитимоцитарним глобуліном або алемтузумабом та серологічний статус донора та реципієнта D+/R+ або D-/R+ (рівень доказів: 1, якість доказів: C).

¹⁵<https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/>

3. Не пропонуйте регулярну профілактику валганцикловіром, якщо донор і реципієнт серонегативні щодо ЦМВ (D-/R-) (рівень доказів: 1, якість доказів: D).

4. Розгляньте можливість профілактики валганцикловіром протягом принаймні 3 місяців після початку лікування гострого відторгнення алотрансплантата, якщо донор або реципієнт позитивні на ЦМВ (D+/R-, D+/R+ або D-/R+) (рівень доказів: 2, якість доказів: C).

5. Відкоригуйте дозу валганцикловіру, якщо кліренс креатиніну менше 60 мл/хв (рівень доказів: 1, якість доказів: D).

6. Дітям і підліткам віком до 18 років регулюйте дозу валганцикловіру відповідно до площі поверхні тіла до максимальної дози 900 мг один раз на добу (рівень доказів: 1, якість доказів: D).

7. Перевіряйте аналіз крові принаймні кожні 2 тижні під час лікування валганцикловіром (рівень доказів: 1, якість доказів: A).

8. Розгляньте можливість переходу на моніторинг ЦМВ та преємптивну терапію, якщо у пацієнтів розвиваються побічні реакції, наприклад нейтропенія при застосуванні валганцикловіру (рівень доказів: 1, якість доказів: C).

Таким чином, за результатами аналізу третинних джерел встановлено, що лікарський засіб валганцикловір рекомендований для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) за даними Практичного клінічного керівництва KDIGO по веденню пацієнтів з трансплантованою ниркою 2009 року, Третіх міжнародних консенсусних рекомендацій щодо лікування цитомегаловірусу при трансплантації паренхіматозних органів 2018 року, Рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU) щодо трансплантації нирки 2021 року та Керівництва Великої Британії щодо профілактики та лікування цитомегаловірусної інфекції та захворювання після трансплантації паренхіматозних органів 2022 року. Також для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) рекомендовано лікарський засіб ганцикловір за даними Практичного клінічного керівництва KDIGO по веденню пацієнтів з трансплантованою ниркою 2009 року та Третіх міжнародних консенсусних рекомендацій щодо лікування цитомегаловірусу при трансплантації паренхіматозних органів 2018 року.

З метою проведення аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки валганцикловіру з релевантним компаратором в Україні для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів, та подальшого проведення пошуку вторинних джерел доказових даних уповноваженим органом з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) був проведений аналіз інформації про реальну поточну клінічну практику для вибору компаратора відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних

технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова).

Для визначення тактики ведення в умовах реальної клінічної практики в Україні ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів, зокрема щодо проведення їм профілактики ЦМВ-інфекції, уповноважений орган звернувся до МОЗ України. У відповідь МОЗ України надало інформацію із закладів охорони здоров'я, а саме КНП “Львівське територіальне медичне об'єднання Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги”, КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради”, клінічна лікарня “Феофанія” Державного управління справами. У ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) для профілактики застосовують валганцикловір 900 мг перорально 1 раз на добу протягом 6 місяців під контролем функції трансплантата та гемопоезу, у клінічній лікарні “Феофанія” для профілактики ЦМВ-інфекції також застосовують ганцикловір внутрішньовенно у разі неможливості отримувати валганцикловір перорально.

Відповідно до рекомендацій Настанови з метою вибору компаратора уповноваженим органом також було проведено аналіз переліків гарантованих лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету, стандартів медичної допомоги, клінічних протоколів, клінічних настанов, проведено маркетинговий аналіз ринку та встановлено наступне. До переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації”, затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року, включено лікарський засіб валганцикловір, інші противірусні засоби для системного застосування для ведення пацієнтів з ЦМВ-інфекцією відсутні. У Національному переліку основних лікарських засобів, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 зі змінами (далі - Національний перелік), відсутні противірусні засоби для системного застосування для ведення пацієнтів з ЦМВ-інфекцією.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення та лікування пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів. Як зазначають клінічні фахівці вищезгаданих закладів охорони здоров'я в клінічній практиці вони використовують міжнародні клінічні протоколи/настанови. Відповідно до даних міжнародних клінічних настанов (2009 - 2022) для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних

органів від ЦМВ-позитивних донорів, рекомендоване застосування валганцикловіру, ганцикловіру. Відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарський засіб валганцикловір показаний для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів. Лікарський засіб ганцикловір показаний дорослим та підліткам віком ≥ 12 років для попередження ЦМВ-інфекції шляхом превентивної терапії у пацієнтів з медикаментозною імуносупресією (наприклад, після трансплантації органа або хіміотерапії раку), що не відповідає визначеному показанню для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою, а саме профілактика ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів.

Отже, ганцикловір не може бути розглянутий у якості компаратора для досліджуваної популяції, оскільки не має відповідного показання в інструкції для медичного застосування, відсутній в Національному переліку, відсутній в переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації” та має незначні обсяги продажу (як в госпітальному, так і в роздрібному сегменті), тому не може вважатись поточною та широковживаною практикою для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів. В свою чергу за результатами проведеного аналізу щодо вибору релевантного компаратора, валганцикловір, що є предметом розгляду даної ОМТ за скороченою процедурою, виявився найбільш призначуваною та застосованою терапією для досліджуваної популяції, що забезпечується за державні кошти.

Зважаючи на вищевикладене, уповноваженим органом в рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою компаратором було обрано відсутність профілактики ЦМВ-інфекції (або плацебо), як ситуацію, що припускає відсутність доступу пацієнтів до профілактики ЦМВ-інфекції після трансплантації паренхіматозних органів.

Таким чином, за результатами проведеного аналізу було сформульоване **клінічне питання**: вивчити клінічну ефективність та безпеку валганцикловіру порівняно з плацебо (відсутністю профілактики) для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів.

Досліджувана популяція – ЦМВ-негативні пацієнти, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-).

Досліджуваний лікарський засіб – валганцикловір, 900 мг 1 раз на добу.

Компаратор – плацебо (відсутність профілактики).

Основні досліджувані результати – ризик розвитку ЦМВ-інфекції, ризик розвитку ЦМВ-захворювання, смертність, відторгнення алотрансплантату, безпека.

Пошук літератури був обмежений англомовними статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі у базах даних PubMed, The Cochrane Library database.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, ретроспективних когортних досліджень з вивчення ефективності та безпеки валганцикловіру для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів. Повнотекстові публікації у вільному доступі.

Критерії виключення: рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

Ключові слова пошуку: valganciclovir, cytomegalovirus, prevention, transplantation. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

За результатами пошуку було виявлено 23 публікації, з яких у базі даних PubMed - 19 публікацій та у Cochrane Library database - 4 публікації. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів і перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано 2 систематичні огляди з мережевим мета-аналізом Ruenroengbun N. et al 2021¹⁶ та Ruenroengbun N. et al 2022¹⁷.

У систематичному огляді з мета-аналізом Ruenroengbun N. et al., 2021 досліджувалась оцінка ризику-користі противірусних лікарських засобів для профілактики та преємптивного лікування ЦМВ-інфекції у реципієнтів трансплантованої нирки. Однак, зважаючи на те, що у публікації представлені результати окремо для профілактики ЦМВ-інфекції, наявні результати порівняння валганцикловіру з плацебо та авторами публікації проведений субгруповий аналіз для пацієнтів групи високого ризику, уповноважений орган провів аналіз вказаної публікації та представив у висновку його результати.

У систематичному огляді з мережевим мета-аналізом Ruenroengbun N. et al., 2022 авторами публікації досліджувалась оцінка ефективності та безпеки

¹⁶Ruenroengbun, N., Numthavaja, P., Sapankaew, T., Chaikittisophon, K., Ingsathit, A., McKay, G. J., et al. (2021). Efficacy and Safety of Conventional Antiviral Agents in Preventive Strategies for Cytomegalovirus Infection After Kidney Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Transplant. Int.* 34 (12), 2720–2734. doi: 10.1111/tri.14122

¹⁷Ruenroengbun N. et al. Efficacy and Safety of Antiviral Agents in Preventing Allograft Rejection Following CMV Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 1;12:865735. doi: 10.3389/fcimb.2022.865735. eCollection 2022

наявних на даний час противірусних засобів щодо відторгнення алотрансплантата після профілактики ЦМВ у пацієнтів групи високого ризику, яким була проведена трансплантація нирки. Оскільки у публікації були представлені результати порівняння валганцикловіру з плацебо у пацієнтів групи високого ризику, тому дана публікація була відібрана для подальшого аналізу та представлена у висновку.

Систематичний огляд з мережевим мета-аналізом *Ruenroengbun N. et al., 2021* був проведений з метою оцінки ризику-користі профілактики ЦМВ. До систематичного огляду були включені рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) та квазі-РКД, якщо вони проводились за участі дорослих реципієнтів трансплантованої нирки, порівнювали будь-яку пару наступних втручань (валганцикловір, валацикловір, ганцикловір, ацикловір та плацебо) для профілактики ЦМВ/преемптивної терапії та мали принаймні один результат (ЦМВ-інфекція або ЦМВ-захворювання).

Дослідження були виключені, якщо вивчали інші противірусні засоби (наприклад, цидофовір, бринцидофовір і фоскарнет), комбінації противірусних засобів з внутрішньовенною терапією імуноглобуліном або порівнювали той самий противірусний засіб із різними схемами.

Таким чином, в даному систематичному огляді з мережевим мета-аналізом схема PICO була визначена як:

досліджувана популяція - дорослі реципієнти трансплантованої нирки;

інтервенція - валганцикловір (900 мг один раз на день), валацикловір (2000 мг чотири рази на день), ганцикловір (1000 мг три рази на день пероральний, 2,5–5,0 мг/кг/доза один або два рази на день внутрішньовенно), ацикловір (200–800 мг чотири рази на день) та їх комбінації;

компаратор - будь-яке із зазначених втручань та плацебо;

результати - первинна клінічною кінцевою точкою була ЦМВ-інфекція, яка могла виникнути на ранній (тобто ≤ 6 місяців) або пізній фазі (> 6 місяців до 4 років) або ЦМВ-захворювання після трансплантації нирки. ЦМВ-інфекція була визначена як наявність реплікації вірусу, яка може бути виявлена за допомогою кількісної ПЛР із зворотною транскрипцією в реальному часі (qRT-PCR) або кількісного тестування ампліфікації нуклеїнових кислот (QNAT) незалежно від будь-яких клінічних симптомів. ЦМВ-захворювання являло собою наявність інфекції поряд з симптомами, що відносяться до ЦМВ-синдрому, або інвазивного захворювання тканин, або захворювання органів-мішеней, такого як пневмонія, шлунково-кишкові захворювання (езофагіт, гастрит, ентероколіт і коліт) тощо; **вторинною кінцевою точкою** була сукупність серйозних побічних реакцій, включаючи нейтропенію, тромбоцитопенію, лейкопенію, анемію та галюцинації.

Пошук був здійснений у базах PubMed, Embase, SCOPUS і Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL) без мовних обмежень до вересня 2020 року. За результатами пошуку було ідентифіковано

3726 публікацій, з яких 23 РКД та 1 квазі-РКД відповідали критеріям включення. Загалом в 19 дослідженнях вивчали профілактику та 5 досліджень - превентивні стратегії. Було 13, 6 та 5 досліджень, які повідомляли про результати через ≤ 6 місяців, >6 місяців до 4 років, і обидва періоди, відповідно.

Авторами публікації було проведено прямий мета-аналіз та мережевий (непрямий) мета-аналіз. Для проведення прямого мета-аналізу автори розраховували різниці ризику розвитку ЦМВ-інфекції/захворювання (risk difference, RD), а потім їх об'єднали з використанням моделі випадкових ефектів (при наявній гетерогенності $I^2 > 25\%$) або за допомогою моделі фіксованих ефектів (якщо гетерогенність була відсутня). Для кожного дослідження був застосований двоетапний непрямий мета-аналіз з моделлю узгодженості на основі оцінки відносних ефектів лікування (тобто RD) та їх дисперсії-коваріації. Багатофакторний мета-аналіз з використанням моделі випадкових ефектів застосовувався для об'єднання RD у різних дослідженнях. Валганцикловір з плацебо порівнювали шляхом непрямого мета-аналізу.

У систематичному огляді з мережевим мета-аналізом *Ruenroengbun N. et al., 2021* представлені результати для профілактики ЦМВ-інфекції та преємптивної терапії окремо як для загальної популяції (загальна популяція включала пацієнтів, з яких 54,0%, 15,0%, 30,0% і 1,0% були D+/R+, D-/R+, D+/R- та D-/R-, відповідно), так і для групи високого ризику (D+/R-).

У загальній популяції валганцикловір порівняно з плацебо продемонстрував значно нижчий ризик розвитку ЦМВ-інфекції (об'єднана RD -0,36, 95% CI: від -0,54 до -0,18) та ЦМВ-захворювання (об'єднана RD -0,28, 95% CI: від -0,48 до -0,08); нижчий ризик раннього початку ЦМВ-інфекції (об'єднана RD -0,57, 95% CI: від -1,06 до -0,07) та пізньої ЦМВ-інфекції (об'єднана RD -0,32, 95% CI: від -0,58 до -0,07).

Для оцінки найкращого лікування щодо зниження загальної кількості ЦМВ-інфекцій та ЦМВ-захворювання було застосовано кумулятивну ймовірність рангування та метод SUCRA (surface under cumulative ranking curve). Щодо ризику розвитку ЦМВ-інфекції у загальній популяції валганцикловір мав найвищий рейтинг лікування з SUCRA 92,0; ганцикловір - 77,5; валацикловір - 55,3; ацикловір - 23,0; плацебо - 2,3, що свідчить про кращу клінічну ефективність валганцикловіру. Щодо ризику розвитку ЦМВ-захворювання у загальній популяції валганцикловір мав найвищий рейтинг лікування за SUCRA 90,5; валацикловір - 66,3; ганцикловір - 61,7; ацикловір - 28,5; плацебо - 3,26, що свідчить про кращу клінічну ефективність валганцикловіру.

У пацієнтів групи високого ризику результат за первинною клінічною кінцевою точкою був представлений щодо ризику розвитку ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання разом. В непрямий мета-аналіз було включено 12 РКД за участі пацієнтів високого ризику (D+/R-). Валганцикловір продемонстрував значно нижчий ризик розвитку ЦМВ-інфекції/захворювання порівняно з плацебо

серед пацієнтів високого ризику (D+/R-) з об'єднаною RD -0,42 (95% CI: від -0,84 до -0,1).

Щодо ризику розвитку ЦМВ-інфекції/захворювання серед пацієнтів групи високого ризику валганцикловір мав рейтинг за SUCRA 85,0; ганцикловір - 74,0; валацикловір - 51,2; ацикловір - 31,7; плацебо - 8,0, що свідчить про кращу клінічну ефективність валганцикловіру.

Зауважуємо, що у публікації *Ruenroengbun N. et al 2021* результати за вторинною кінцевою точкою (сукупності серйозних побічних реакцій) не представлено для пацієнтів групи високого ризику (D+/R-), наведені лише результати для загальної популяції. Загалом 6 РКД повідомляли про сукупність серйозних побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів, з частотою виникнення в діапазоні від 11,6% до 35,0%. Валганцикловір у загальній популяції пацієнтів порівняно з плацебо не мав статистично достовірної різниці щодо ризику сукупності серйозних побічних реакцій (об'єднана RD 0,131 (95% CI: від -0,037 до 0,299)).

У загальній популяції з точки зору безпеки (тобто зниження сукупності серйозних побічних реакцій, включаючи нейтропенію, тромбоцитопенію, лейкопенію, анемію та галюцинації) рейтинг валганцикловіру за SUCRA становив 6,3; валацикловіру - 47,0; плацебо - 50,5; ганцикловіру - 61,58; ацикловіру - 84,5.

Таким чином, у пацієнтів трансплантованої нирки групи високого ризику (D+/R-) валганцикловір порівняно з плацебо демонструє статистично значущу різницю щодо зниження ризику розвитку ЦМВ-інфекції/захворювання з об'єднаною RD -0,42 (95% CI: від -0,84 до -0,1). Показник RD відображає популяційну оцінку ефективності лікарського засобу, тобто число випадків, які можна попередити у порівнянні з групою порівняння, тобто у даному випадку валганцикловір забезпечує зниження ризику розвитку ЦМВ-інфекції/захворювання на 42 випадки на 100 пролікованих. Результати щодо сукупності серйозних побічних реакцій (включаючи нейтропенію, тромбоцитопенію, лейкопенію, анемію та галюцинації) не представлено у публікації для пацієнтів групи високого ризику, однак профіль безпеки лікарського засобу у цій групі потенційно може бути послідовним з профілем безпеки у загальній популяції, за даними якого валганцикловір порівняно з плацебо не має статистично достовірної різниці щодо сукупності серйозних побічних реакцій (об'єднана RD 0,131, 95% CI: від -0,037 до 0,299). У пацієнтів групи високого ризику валганцикловір мав максимальну ефективність щодо зниження частоти ЦМВ-інфекції/захворювання з найвищим рангом за SUCRA 85,0 (ганцикловір - 74,0; валацикловір - 51,2; ацикловір - 31,7; плацебо - 8,0).

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації *Ruenroengbun N. et al., 2021* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology

Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)¹⁸. Пошук досліджень був проведений у базах даних PubMed, Embase, SCOPUS та CENTRAL. Пошук, підбір та вилучення даних були проведені незалежними експертами. Усі розбіжності між експертами були вирішені шляхом обговорення. Експерти незалежно один від одного оцінювали ризик упередженості кожного дослідження за допомогою інструменту Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2). В публікації представлено характеристики включених та виключених досліджень. Для аналізу даних було використане програмне забезпечення STATA версії 16.0. Дослідження було зареєстровано в PROSPERO (CRD42019145845). Автори заявили про відсутність конфлікту інтересів та відсутність фінансування. Автори публікації зазначають про наявність ризику систематичної похибки практично для всіх включених досліджень. У систематичному огляді для оцінки гетерогенності результатів при їх об'єднанні обрали більш жорсткий статистичний підхід з пороговим рівнем похибки $p < 0,1$ (традиційно $p < 0,05$), проте пояснення даного методологічного підходу в публікації відсутнє. Методологічна якість публікації є прийнятною.

Систематичний огляд з мережевим мета-аналізом *Ruenroengbun N. et al., 2022*¹⁹ було проведено з метою оцінити та рангувати порівняльну ефективність та сукупність основних побічних реакцій доступних на даний час протівірусних засобів щодо відторгнення алотрансплантата після профілактики ЦМВ-інфекції у пацієнтів з високим ризиком.

Критерії включення до систематичного огляду були РКД будь-якою мовою, якщо вони відповідали наступним вимогам:

- 1) учасниками були дорослі реципієнти ниркового трансплантату, які отримали протівірусні засоби для профілактики ЦМВ-інфекції;
- 2) у дослідженнях порівнювали будь-які з наступних втручань: валганцикловір, ганцикловір, валацикловір, ацикловір або будь-яке плацебо;
- 3) первинною кінцевою точкою була частота підтвердженого біопсією гострого відторгнення алотрансплантата (biopsy-proven acute rejection, BPAR), а вторинною кінцевою точкою була сукупність основних побічних реакцій;
- 4) повнотекстова публікація, дані були доступні для отримання;
- 5) дослідження було опубліковано в журналі, що рецензується, або в реєстрі клінічних досліджень.

У представленому систематичному огляді з мережевим мета-аналізом схема PICO була визначена як:

досліджувана популяція - дорослі реципієнти трансплантованої нирки з високим ризиком;

¹⁸<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

¹⁹Ruenroengbun N. et al. Efficacy and Safety of Antiviral Agents in Preventing Allograft Rejection Following CMV Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 1;12:865735. doi: 10.3389/fcimb.2022.865735. eCollection 2022.

інтервенція - ацикловір, ганцикловір, валацикловір, валганцикловір;

компаратор - будь-які з зазначених противірусних засобів або плацебо;

результати - **первинною кінцевою точкою** була частота підтвердженого біопсією гострого відторгнення алотрансплантата (BPAR); **вторинною кінцевою точкою** була сукупність серйозних побічних реакцій, включаючи нейтропенію, тромбоцитопенію, лейкопенію, анемію та галюцинації.

Пошук був проведений у базах даних MEDLINE, Embase, SCOPUS та CENTRAL, а також у списках посилань вибраних досліджень до грудня 2021 року для опублікованих та рецензованих публікацій РКД, що оцінюють ефективність профілактичних засобів ЦМВ у пацієнтів із високим ризиком після трансплантації нирки.

До систематичного огляду з мережевим мета-аналізом було включено 13 РКД, у яких порівнювали противірусні профілактичні засоби з плацебо/лікарськими засобами порівняння. У дослідженнях приймали участь пацієнти з високим ризиком після трансплантації нирки, яким було призначено режим профілактики ЦМВ-інфекції. У 13 дослідженнях повідомлялося про BPAR, а у 6 дослідженнях вивчалася сукупність серйозних побічних реакцій. Час спостереження у дослідженнях варіювався від 6 до 12 місяців.

Автори оцінили ризик систематичної похибки за допомогою інструменту Cochrane Risk of Bias 2.0. Для рангування противірусних засобів з точки зору ефективності та безпеки була застосована поверхня під кумулятивною кривою рангування (SUCRA - surface under cumulative ranking curve). Згрупований ранговий графік був використаний для надання переваг запобігання BPAR та щодо безпеки відповідно до SUCRA. Двостороннє значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим, крім тесту на гетерогенність, у якому застосовувалося значення $p < 0,1$. Pr (probability of being the best treatment) - ймовірність бути найкращим лікуванням.

Авторами публікації було проведено прямий та непрямий мета-аналізи. Прямий мета-аналіз порівнянь між профілактичними противірусними засобами для ЦМВ-інфекції та плацебо або лікарськими засобами порівняння проводився шляхом об'єднання RD, якщо було включено принаймні три дослідження. Якщо гетерогенність була присутня, то мета-аналіз проводили з використанням моделі випадкових ефектів, у випадку відсутності гетерогенності застосовувалася модель фіксованих ефектів. Для непрямих порівнянь було застосовано мережевий мета-аналіз для визначення ефектів лікування для всіх можливих порівнянь між профілактичними противірусними засобами. Двоетапний мережевий мета-аналіз був проведений для оцінки RD усіх методів лікування з використанням інформації з порівнянь із спільними компараторами для підвищення потужності тесту шляхом об'єднання прямих і непрямих порівнянь. Валганцикловір з плацебо був порівняний шляхом непрямого порівняння.

Оскільки сформульоване клінічне питання уповноваженого органу має на меті вивчити порівняльну клінічну ефективність та безпеку валганцикловіру порівняно саме з плацебо, то з публікації *Ruenroengbun N. et al 2022* у висновку нижче представлені лише результати такого порівняння.

Результати щодо частоти ВРАР у систематичному огляді з мережевим мета-аналізом представлені за даними 13 досліджень ($n=1613$), що включали 7 прямих порівнянь 5 видів лікування. Загалом валганцикловір, валацикловір та ганцикловір продемонстрували статистично кращі результати порівняно з плацебо. Валганцикловір порівняно з плацебо показав найнижчу частоту ВРАР з об'єднаною RD $-0,21$ (95% CI: від $-0,36$ до $-0,05$).

За кінцевою точкою сукупність серйозних побічних реакцій валганцикловір порівняно з плацебо не мав статистично достовірної різниці з об'єднаною RD $-0,11$ (95% CI: від $-0,29$ до $0,06$).

З точки зору зниження частоти ВРАР рейтинг валганцикловіру за SUCRA становив $84,2$ ($Pr=58,0$), валацикловіру - $74,8$ ($Pr=31,0$), ганцикловіру - $46,3$ ($Pr=16,0$), ацикловіру - $32,5$ ($Pr=2,0$), плацебо - $12,2$ ($Pr=0,0$). З точки зору ризику виникнення серйозних побічних реакцій рейтинг валганцикловіру за SUCRA становив $88,5$ ($Pr=77,0$), валацикловіру - $28,2$ ($Pr=2,0$), ганцикловіру - $36,0$ ($Pr=1,0$), ацикловіру - $68,2$ ($Pr=20,0$), плацебо - $29,0$ ($Pr=0,0$).

Отже, результати представленого систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Ruenroengbun N. et al 2022* засновані на даних 13 РКД за участі 1613 дорослих реципієнтів групи високого ризику після трансплантації нирки, які отримували протівірусні засоби для профілактики ЦМВ-інфекції. Валганцикловір порівняно з плацебо продемонстрував статистично значуще зниження частоти ВРАР (об'єднана RD $-0,21$, 95% CI: від $-0,36$ до $-0,05$), тобто валганцикловір забезпечує зниження частоти ВРАР на 21 випадок на 100 пролікованих та знижував сукупність серйозних побічних реакцій, але без статистично достовірної різниці у результаті (об'єднана RD $-0,11$, 95% CI: від $-0,29$ до $0,06$), тобто число побічних реакцій зменшиться на 11 на 100 пролікованих. У пацієнтів групи високого ризику валганцикловір мав максимальну ефективність щодо частоти ВРАР з найвищим рангом за SUCRA $84,2$ (валацикловір - $74,8$; ганцикловір - $46,3$; ацикловір - $32,5$; плацебо - $12,2$) та щодо ризику виникнення серйозних побічних з рангом за SUCRA $88,5$ (валацикловір - $28,2$; ганцикловір - $36,0$; ацикловір - $68,2$; плацебо - $29,0$).

Звертає на себе увагу, що у пацієнтів з високим ризиком після трансплантації нирки, при лікуванні валганцикловіром різниця у ризику виникнення сукупності серйозних побічних реакцій (включаючи нейтропенію, тромбоцитопенію, лейкопенію, анемію та галюцинації) порівняно з плацебо не була статистично достовірною та ці результати є послідовними з результатами, які отримані у вищеописаному систематичному огляді з мережевим мета-

аналізом *Ruenroengbun N. et al 2021* для загальної популяції пацієнтів після трансплантації нирки.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації *Ruenroengbun N. et al 2022*, за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)²⁰. Досліджуване клінічне питання було чітко сформульоване. Протокол огляду зареєстровано в міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів PROSPERO (CRD42019145845). Пошук було здійснено у базах даних MEDLINE, Embase, SCOPUS і CENTRAL. Пошук та відбір досліджень було здійснено не менше ніж двома незалежними експертами. Розбіжності були вирішені шляхом обговорення з третім експертом. Усі аналізи проводили за допомогою програмного забезпечення STATA® версії 16.0. Авторами публікації на початковому етапі було визначено ризик упередженості оцінок за допомогою інструменту Cochrane Risk of Bias 2. Високий ризик упередженості був в 5 з 13 включених досліджень за методом рандомізації, в 1 з 13 досліджень за оцінкою (критеріями оцінки) результатів та у 3 з 13 досліджень за упередженістю оцінок загального характеру. Методологічна якість публікації є прийнятною.

Враховуючи відсутність систематичних оглядів та/або мета-аналізів щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки валганцикловіру та плацебо (відсутністю профілактики) для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів (окрім нирки) від ЦМВ-позитивних донорів уповноваженим органом була розроблена додаткова стратегія пошуку первинних досліджень у базі даних PubMed database.

Досліджувана популяція – ЦМВ-негативні пацієнти, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів (окрім нирки) від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R–).

Досліджуваний лікарський засіб – валганцикловір, 900 мг 1 раз на добу.

Компаратор – плацебо (відсутність профілактики).

Основні досліджувані результати – ризик розвитку ЦМВ-інфекції, ризик розвитку ЦМВ-захворювання, смертність, відторгнення алотрансплантату, безпека.

Критерії включення: рандомізовані та квазірандомізовані клінічні дослідження II - IV фази, контрольовані клінічні дослідження II - IV фази з вивчення ефективності та безпеки валганцикловіру для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів (окрім нирки) від ЦМВ-позитивних донорів, англійською мовою, з відкритим доступом до повнотекстової публікації

²⁰<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

Критерії виключення: дослідження на тваринах, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, не порівняльні дослідження, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції, публікації з платним доступом до повного тексту.

Ключові слова пошуку: transplant patients, transplantation, transplantability, transplantable, transplanted, transplanting, transplantations, transplanter, transplanters, transplants, transplant, cytomegaloviruses, cytomegalovirus, placebo, placebos, valganciclovir.

Роки пошуку - не обмежувались. Застосовувались оператори Boolean - AND та OR. Застосовувались наступні фільтри: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial.

В результаті пошуку за визначеними критеріями із застосуванням вищезазначених фільтрів в базі даних PubMed не було знайдено публікацій, які б відповідали зазначеним елементам схеми PICO.

У листі зверненні МОЗ щодо проведення державної ОМТ за скороченою процедурою надані дані з рецензованих джерел наукової літератури щодо випадків відторгнень та важких ускладнень інфекційного походження (в т. ч. пов'язаних з ЦМВ-інфекцією), які виникатимуть у реципієнтів в перший рік після трансплантації з частотою 23,4% та 25,5% відповідно. При цьому інфекційні ускладнення є основною причиною смерті пацієнтів у п'ятирічний період після трансплантації солідних анатомічних матеріалів і становить 43,2% у структурі загальної смертності після таких трансплантацій. Під час проведення пошуку порівняльної клінічної ефективності за визначеною у схемі PICO уповноваженого органа кінцевою точкою смертність у вільному доступі не було знайдено вторинних джерел доказових даних. Уповноважений орган зазначає, що для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою "Порядком проведення державної оцінки медичних технологій", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок) передбачено представлення порівняльного аналізу ефективності (результативності), безпеки медичної технології на основі відкритої інформації.

Обмеженням представлення у висновку даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки також є той факт, що у відкритому доступі не було виявлено доказових даних з інформацією щодо застосування валганцикловіру порівняно з плацебо для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію будь-яких паренхіматозних органів (окрім трансплантації нирки) від ЦМВ-позитивних донорів, хоча відповідно до інструкції для медичного застосування заявлений лікарський засіб показаний для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено

трансплантацію будь-яких паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів.

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

Відповідно до п. 7 Порядку 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 оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні на основі відкритої інформації.

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

Метою аналізу є оцінка впливу на показники бюджету внаслідок включення лікарського засобу валганцикловір до Національного переліку для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів.

Метод аналізу впливу на показники бюджету включає розрахунок додаткових витрат на валганцикловір порівняно з відсутністю профілактики з перспективи державного платника з часовим горизонтом в один рік. Аналіз було проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби та визначеної популяції відповідно до даних, що були надані у зверненні МОЗ України, а саме додатках до листів МОЗ України від 10.11.2022 №29/26584/2-22 та від 17.04.2023 №29/9793/2-23. Результати аналізу витрат на один день та на річний курс застосування валганцикловіру на одного пацієнта представлено у таблиці 2. Враховуючи те, що найбільш поширеною практикою є застосування валганцикловіру, плацебо являє собою відсутність профілактики, тому вважається, що витрати на плацебо відсутні.

Відповідно до листа МОЗ України від 01.05.2023 №24-04/11307/2-23 для проведення розрахунків було використано граничні оптово-відпускні ціни (ГрОВЦ) в перерахунку на визначену добову дозу (DDD) ЛЗ валганцикловір відповідно до наказу МОЗ України від 06.01.2023 № 26 “Про затвердження реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають

реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 02 січня 2023 року”.

У додатку до листа МОЗ України від 10.11.2022 №29/26584/2-22 заявлена кількість пацієнтів, які потребують профілактики ЦМВ-інфекції, становить 270 осіб. Дана кількість пацієнтів була розрахована із використанням інформації щодо кількості проведених трансплантацій в Україні у 2021 році за даними СДУ “УЦТК”²¹ шляхом віднімання від загальної кількості трансплантацій відсотку D-/R- пацієнтів (13%), який був отриманий за даними міжнародних публікацій (Weigand, et al. 2010²² та Vutien, et al. 2021²³).

В той же час, відповідно до інструкції для медичного застосування, лікарський засіб валганцикловір показаний для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-). Крім того, у листі МОЗ України від 17.04.2023 №29/9793/2-23 зазначено щодо відсутності точної інформації від закладів охорони здоров'я щодо кількості ЦМВ-негативних пацієнтів, яким провели трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) в Україні, а також вказано на неможливість скласти точний розрахунок потреби у профілактиці ЦМВ-інфекції у зв'язку з проведенням трансплантації солідних анатомічних матеріалів ЦМВ-негативним пацієнтам від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) та які потребуватимуть застосування валганцикловіру в 2023 році, тому уповноваженим органом було проведено орієнтовний розрахунок кількості пацієнтів із використанням джерел, наданих МОЗ України.

За даними СДУ “УЦТК”²⁰ у 2022 році було проведено 384 трансплантації, а відповідно до публікації Vutien, et al. 2021²², частка ЦМВ-негативних пацієнтів, які потребуватимуть профілактики ЦМВ-інфекції після трансплантації паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) становить 22%. Таким чином орієнтовна кількість пацієнтів, які можуть потребувати профілактики ЦМВ-інфекції після трансплантації паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) в Україні може становити 84 пацієнти.

Оскільки для пацієнтів, які перенесли пересадку паренхіматозних органів, крім нирок, максимальна тривалість профілактики ЦМВ-інфекції валганцикловіром, зазначена у інструкції для медичного застосування, становить 100 днів (починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 100 днів після трансплантації), для проведення розрахунків було використано

²¹ <https://utcc.gov.ua/statystyka/>

²² Weigand K, Schnitzler P, Schmidt J, Chahoud F, Gotthardt D, Schemmer P, Stremmel W, Sauer P. Cytomegalovirus infection after liver transplantation incidence, risks, and benefits of prophylaxis. *Transplant Proc.* 2010 Sep;42(7):2634-41. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.04.025. PMID: 20832559.

²³ Vutien P, Perkins J, Biggins SW, Reyes J, Imlay H, Limaye AP. Association of Donor and Recipient Cytomegalovirus Serostatus on Graft and Patient Survival in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* 2021 Sep;27(9):1302-1311. doi: 10.1002/lt.26045. Epub 2021 Jul 31. Erratum in: *Liver Transpl.* 2022 Jul;28(7):1266. PMID: 33687777; PMCID: PMC9121742.

тривалість профілактики, що становить 100 днів. Відповідно до інструкції для медичного застосування рекомендована тривалість профілактики ЦМВ-інфекції валганцикловіром для пацієнтів після трансплантації нирки становить 100 днів (починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 100 днів після трансплантації), проте може бути продовжена до 200 днів після трансплантації, тому для проведення розрахунків було використано максимальну тривалість профілактики, що становить 200 днів.

Таблиця 2. Аналіз витрат на один день та на річний курс лікування валганцикловіром на одного пацієнта

Параметр	Валганцикловір
Склад діючих речовин	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить валганцикловіру 450,0 мг у вигляді валганцикловіру гідрохлориду 496,3 мг
Форма випуску та дозування	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 450 мг по 60 таблеток у пляшці; по 1 пляшці у картонній упаковці
Схема застосування	Рекомендована доза становить 900 мг (2 таблетки по 450 мг) один раз на добу, починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 100 днів після трансплантації
Рекомендоване ВООЗ значення DDD, мг	900 ²⁴
Вартість добової дози, грн	825,5874 ²⁵
Максимальна кількість застосувань в рік, днів	100 (трансплантація паренхіматозних органів, крім нирок) 200 (трансплантація нирки)

²⁴ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J05AB14

²⁵ Наказ МОЗ України від 06.01.2023 № 26 "Про затвердження реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 02 січня 2023 року": <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-06012023--26-pro-zatverdzhennja-reestru-granichnih-optovo-vidpusknh-cin-na-likarski-zasobi-jaki-pidljagajut-reimbursacii-za-programuju-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannja-naselennja-standom-na-02-sichnja-2023-roku>

Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	82 558,74 (100 днів) 165 117,48 (200 днів)
-----------------------------------	---

Отже, враховуючи вартість добової дози валганцикловіру, що становить 825,5874 грн, річні витрати на одного пацієнта при застосуванні валганцикловіру становлять 82 558,74 грн при тривалості лікування, що становить 100 днів, та 165 117,48 грн при тривалості лікування, що становить 200 днів.

Результати аналізу впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік представлено у таблиці 3 відповідно до даних, що були надані у зверненні МОЗ. Орієнтовна кількість пацієнтів, що можуть потребувати застосування заявленого лікарського засобу, тобто кількість ЦМВ-негативних пацієнтів, які потребуватимуть профілактики ЦМВ-інфекції після трансплантації паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів, становить 84 пацієнти.

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні валганцикловіру

Показник	Значення
Кількість пацієнтів, осіб	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 10.11.2022 № 29/26584/2-22)	84
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, яким не застосовують профілактику	84
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (валганцикловір)	0
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, яким не застосовують профілактику	0
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (валганцикловір)	84
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	

Сценарій 2 – витрати на лікування заявленим лікарським засобом (валганцикловір), грн	6 934 934,16 (100 днів) 13 869 868,30 (200 днів)
Сценарій 1 – витрати за умови відсутності профілактики, грн	0
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу валганцикловір порівняно з відсутністю профілактики, грн	6 934 934,16 (100 днів) 13 869 868,30 (200 днів)

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні вказують на те, що витрати на річний курс лікування цільової популяції валганцикловіром становлять 6 934 934,16 грн при тривалості лікування, що становить 100 днів, або 13 869 868,30 грн при тривалості лікування, що становить 200 днів. Додатковий вплив на бюджет внаслідок закупівлі/відшкодування вартості лікарського засобу валганцикловір становитиме 6 934 934,16 грн при тривалості лікування, що становить 100 днів, або 13 869 868,30 грн при тривалості лікування, що становить 200 днів.

Потенційний вплив на показники бюджету, що відповідає витратам на лікування досліджуваним лікарським засобом, було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Таким чином, було встановлено, що закупівля/відшкодування вартості валганцикловіру матиме незначний вплив на бюджет (не перевищуватиме 20 млн грн) та не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Слід зауважити, що на дату проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарський засіб валганцикловір включено до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації”, затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року та до Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року, затвердженого наказом МОЗ України від 21.02.2023 № 351, тобто заявлений лікарський засіб наразі забезпечується за державний кошт, тому для розрахунку додаткового впливу на бюджет валганцикловіру у сценарії 1

(відсутність профілактики) було використано припущення, що в Україні профілактика не забезпечується за кошти державного бюджету.

Обмеженням аналізу є відсутність точної кількості пацієнтів, які можуть потребувати профілактики ЦМВ-інфекції після трансплантації паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) в Україні та екстраполяція даних стосовно частки пацієнтів з високим ризиком (D+/R-) із міжнародних публікацій, у яких досліджувались пацієнти, яким було проведено трансплантацію печінки.

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) 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

Станом на 08.05.2023 відповідно до звернення МОЗ України від 10.11.2022 № 29/26584/2-22 та від 17.04.2023 № 29/9793/2-23 проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу валганцикловір для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів щодо можливості включення лікарського засобу до Національного переліку на виконання підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення та лікування пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів. У чотирнадцятому випуску Державного формуляра лікарських засобів, затверджене наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011, відсутній лікарський засіб валганцикловір.

За даними міжнародних рекомендацій наукових товариств лікарський засіб валганцикловір рекомендований для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (Практичне клінічне керівництво KDIGO по веденню пацієнтів з трансплантованою ниркою, 2009; Треті міжнародні консенсусні рекомендації щодо лікування цитомегаловірусу при трансплантації паренхіматозних органів, 2018; Рекомендації Європейської асоціації урологів (EAU) щодо трансплантації нирки, 2021; Керівництво Великої Британії щодо профілактики та лікування цитомегаловірусної інфекції та захворювання після трансплантації паренхіматозних органів, 2022).

Порівняльну клінічну ефективність валганцикловіру з плацебо уповноваженим органом проаналізовано та представлено у висновку за даними систематичного огляду з мережевим мета-аналізом *Ruenroengbun N. et al, 2021* (прийнятної методологічної якості) та *Ruenroengbun N. et al 2022* (прийнятної методологічної якості). У вказаних вторинних джерелах доказових даних вивчалась клінічна ефективність та безпеки валганцикловіру для профілактики ЦМВ-інфекції у пацієнтів, яким проведено трансплантацію нирки. У пацієнтів трансплантованої нирки з високим ризиком (D+/R-) валганцикловір порівняно з плацебо продемонстрував значно нижчий ризик розвитку ЦМВ-інфекції/захворювання з об'єднаною RD -0,42 (95% CI: від -0,84 до -0,1); найнижчу частоту підтвердженого біопсією гострого відторгнення алотрансплантата з об'єднаною RD -0,21 (95% CI: від -0,36 до -0,05) та не мав статистично достовірної різниці щодо сукупності серйозних побічних реакцій з об'єднаною RD -0,11 (95% CI: від -0,29 до 0,06).

Встановлено, що річні витрати на закупівлю/відшкодування вартості валганцикловіру на одного пацієнта, враховуючи вартість добової дози валганцикловіру, що становить 825,5874 грн відповідно до реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення (825,5874 грн за добову дозу, 900 мг) становлять 74 302,87 грн. Результати аналізу впливу на показники бюджету в Україні свідчать про те, що додаткові витрати для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів, а саме для 84 осіб, становитимуть 6 241 440,74 грн.

Потенційний вплив на показники бюджету, що відповідає витратам на

лікування досліджуваним лікарським засобом, було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Таким чином, було встановлено, що закупівля/відшкодування вартості валганцикловіру матиме незначний вплив на бюджет (не перевищуватиме 20 млн грн) та не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Відповідно до даних у листі МОЗ України від 17.04.2023 № 29/9793/2-23, з посиланням на спеціалізовану державну установу «Український центр трансплант-координації», інформація щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть профілактики відторгнення трансплантата у 2023 році не збирається на постійній основі у зв'язку з відсутністю вимог чинного законодавства, тому існує невизначеність щодо кількості ЦМВ-негативних пацієнтів, яким провели трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) в Україні. Також у листі МОЗ України зазначено, що відсутня точна інформація від закладів охорони здоров'я щодо кількості пацієнтів, які потребували профілактики відторгнення трансплантата після алогенної трансплантації нирки, а також кількості ЦМВ-негативних пацієнтів, яким провели трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) в Україні, але у більшості випадків після трансплантації проводиться профілактика валганцикловіром незалежно від ЦМВ-статусу. Проте, уповноважений орган наголошує, що державна ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу валганцикловір проводилась за показанням профілактика ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів, як було визначено у зверненні МОЗ України.

Таким чином, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу валганцикловір до Національного переліку для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів, відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування валганцикловіру для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів (Практичне клінічне керівництво KDIGO по веденню пацієнтів з трансплантованою ниркою, 2009; Треті міжнародні консенсусні рекомендації щодо лікування цитомегаловірусу при трансплантації паренхіматозних органів, 2018; Рекомендації Європейської асоціації урологів

(EAU) щодо трансплантації нирки, 2021; Керівництво Великої Британії щодо профілактики та лікування цитомегаловірусної інфекції та захворювання після трансплантації паренхіматозних органів, 2022);

- результати порівняльної клінічної ефективності і безпеки валганцикловіру порівняно з плацебо (відсутність профілактики) у вільному доступі наявні лише для пацієнтів після трансплантації нирки (у пацієнтів групи високого ризику після трансплантації нирки валганцикловір порівняно з плацебо продемонстрував значно нижчий ризик розвитку ЦМВ-інфекції/захворювання (Ruenroengbun N. et al, 2021); значне зниження частоти підтвердженого біопсією гострого відторгнення алотрансплантату та не мав статистично достовірної різниці щодо сукупності серйозних побічних реакцій (Ruenroengbun N. et al, 2022);

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (закупівля/відшкодування вартості валганцикловіру для 84 пацієнтів матиме незначний вплив на бюджет та не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, враховуючи вартість добової дози валганцикловіру відповідно до реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення; додаткові витрати на закупівлю/відшкодування вартості валганцикловіру становитимуть 6 934 934,16 грн при тривалості лікування, що становить 100 днів, або 13 869 868,30 грн при тривалості лікування, що становить 200 днів);

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки» визначено, що одним з пріоритетних напрямів є доступність основних (життєво необхідних) лікарських засобів; до пріоритетних напрямів належить трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації);

- орієнтовна, розрахована уповноваженим органом за даними міжнародних джерел, кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування валганцикловіром, може становити 84 особи, враховуючи показання для медичного застосування, а саме профілактика ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів;

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації» в 2022 році в Україні було проведено 384 трансплантації, з яких 274 були трансплантації нирки);

- наявність генеричних лікарських засобів на ринку України для валганцикловіру (таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 450 мг).

Враховуючи вищевикладене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу валганцикловір (таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 450 мг) до Національного переліку основних лікарських засобів за показанням профілактика ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів (нирки) від ЦМВ-позитивних донорів. З метою визначення точної потреби в лікарському засобі валганцикловір для профілактики ЦМВ-інфекції у зв'язку з проведенням трансплантації солідних анатомічних матеріалів ЦМВ-негативним пацієнтам від ЦМВ-позитивних донорів (D+/R-) необхідним є впровадження обов'язкового скринінгу всіх реципієнтів і донорів.

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.