



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

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

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

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: антитимоцитарний глобулін кролячий

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

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 19.03.2025.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 19.03.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ТИМОГЛОБУЛІН®, ліофілізований порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 25 мг № 1: по 1 флакону в картонній коробці;

РП UA/15575/01/01, термін дії необмежений з 03.11.2021.

Виробник - Джензайм Поліклоналс САС (виробництво нерозфасованого продукту, дозвіл на випуск серії), Франція.

Джензайм Ірланд Лімітед (первинна та вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії), Ірландія.

Заявник - Джензайм Юроп Б.В., Нідерланди

2) торговельна назва лікарського засобу:

ТИМОГЛОБУЛІН®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Antithymocyte immunoglobulin (rabbit)

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

діюча речовина: імуноглобулін проти тимоцитів людини кролячий; 1 флакон містить 25 мг імуноглобуліну проти тимоцитів людини кролячого. Після розчинення в 5 мл води для ін'єкцій 1 мл концентрату містить імуноглобуліну проти тимоцитів людини кролячого 5 мг/мл, що відповідає 25 мг/5 мл на 1 флакон;

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=94D3DFB9C8878EEDC225896300456B13>

допоміжні речовини: гліцин, натрію хлорид, маніт (Е 421);

5) форма випуску:

ліофілізований порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 25 мг № 1: по 1 флакону в картонній коробці;

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Тимоглобулін® зазвичай вводиться відповідно до терапевтичної схеми, що поєднує декілька імуносупресивних засобів. Перед інфузією необхідно внутрішньовенно ввести дозу кортикостероїдів та антигістамінних препаратів. Здійснювати повільну внутрішньовенну інфузію у вену великого калібру. Коригувати швидкість інфузії таким чином, щоб її загальна тривалість становила не менше 4 годин. Необхідна доза препарату Тимоглобулін® визначається відносно ваги пацієнта (таблиця 1).

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу

Схема застосування	Заявлений лікарський засіб
Спосіб введення	внутрішньовенна інфузія
<i>Профілактика гострої реакції відторгнення трансплантата</i>	
Доза	1–1,5 мг/кг маси тіла на добу (загальна доза 2–13,5 мг/кг)
Частота дозування	1 раз на добу
Середня тривалість курсу лікування	2–9 днів
<i>Лікування гострої реакції відторгнення трансплантата</i>	
Доза	1,5 мг/кг маси тіла на добу (загальна доза 4,5–21 мг/кг)
Частота дозування	1 раз на добу
Середня тривалість курсу лікування	3–14 днів

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

ТИМОГЛОБУЛІН®, ліофілізований порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 25 мг № 1: по 1 флакону в картонній коробці
РП UA/15575/01/01, термін дії необмежений з 03.11.2021.

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

Т-клітини виводяться з кровообігу за допомогою комплемент-залежного лізису і потім Fc-залежного механізму опсонізації, опосередкованого системою моноцитів та фагоцитів. Тимоглобулін® розпізнає більшість молекул, залучених у каскад активації Т-клітин під час відторгнення трансплантата, таких як CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR та HLA клас I.

Виснаження лімфоцитів представляє, імовірно, первинний механізм імуносупресії, спричинений імуноглобуліном проти тимоцитів людини кролячим.

Імуноглобулін проти тимоцитів людини кролячий, крім ефекту виснаження Т-клітин, запускає інші функції лімфоцитів, пов'язані з їхньою імуносупресивною активністю.

In vitro при концентрації, що становить приблизно 0,1 мг/мл, Тимоглобулін® активує Т-клітини та стимулює їхню проліферацію (у такий же спосіб для субпопуляцій CD4+ та CD8+) разом із синтезом інтерлейкіну IL-2 та інтерферону IFN-γ та експресією CD25. Ця мітогенна активність спочатку залучає CD2. При вищих концентраціях імуноглобулін проти тимоцитів людини кролячий інгібує проліферативні відповіді лімфоцитів на інші мітогени із посттранскрипційним блокуванням синтезу INF-γ та CD25, проте не зменшуючи секрецію IL-2.

Фармакотерапевтична група: L-антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імуносупресанти. Селективні імуносупресанти. Імуноглобулін антитимоцитарний (кролячий). Код АТХ L04A A04.

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

Імуносупресія при трансплантації: профілактика відторгнення трансплантата (при трансплантації нирки).

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні: імуносупресія при трансплантації: профілактика та лікування відторгнення трансплантата. Профілактика гострої та хронічної реакції «трансплантат проти хазяїна» після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Лікування резистентної до стероїдів гострої реакції «трансплантат проти хазяїна». Лікування апластичної анемії (гематологія).

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:

В досьє вказано, що відповідно до Постанови КМУ від 7 березня 2022 р. №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”, антитимоцитарний глобулін кролячий (далі - крАТГ) входить до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я в розділі “Лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим”², та входив до переліку лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації” до квітня 2024 року.

В досьє зазначено, що до специфікації Програми медичних гарантій на 2024 рік у розділ II. «Трансплантаційний період. Послуга 2», внесений пункт №12 «Проведення медикаментозної терапії, зокрема, імуносупресивної (індукційної терапії) упродовж періоду госпіталізації пацієнта/пацієнтки», що гарантує державне забезпечення даного виду лікування закладами охорони здоров'я, які заключили договір із Національною службою здоров'я України³.

Додатково в досьє було зазначено, що відповідно до чинного Наказу МОЗ №1832 від 07.10.2022 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки”, трансплантологія у вигляді пункту 3 “Трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації” є складовою Пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки⁴.

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)

Хронічна хвороба нирок – ушкодження нирок або зниження їх функції протягом 3 місяців і більше. Діагноз "хронічна хвороба нирок" (навіть при відсутності зниження швидкості клубочкової фільтрації) передбачає неминуче подальше прогресування процесу і покликаний привернути увагу лікаря. Саме потенційна можливість втрати функції нирок є найважливішим моментом у розумінні терміну "хронічна хвороба нирок"⁵.

² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#n14>

³ <https://contracting.nszu.gov.ua/kontraktuvannya/kontraktuvannya-2024-1699952970/vimogi-pmg-2024>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#n10>

⁵ <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/22282/1/%D0%A5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B0%20%D0%BD%D0%B8%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%BD%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%BD%D1%96%D1%81%D1%82%D1%8C%20%D1%83%D0%BA%D1%80.pdf>

Сучасна класифікація хронічної хвороби нирок заснована на швидкості клубочкової фільтрації (далі - ШКФ). Виділяють п'ять стадій хронічної хвороби нирок (таблиця 2).

Таблиця 2. Стадії хронічної хвороби нирок

Стадії ХХН	Характеристика	ШКФ (мл/хв/1,73)	Тактика
I	Нормальна або підвищена ШКФ	> 90	Спостереження у нефролога: діагностика та лікування основного захворювання, зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень
II	Помірне зниження ШКФ	89-60	Оцінка швидкості прогресування ХХН, діагностика і лікування
III	Середній ступінь зниження ШКФ	59-30	Профілактика, виявлення та лікування ускладнень
IV	Виражений ступінь зниження ШКФ	29-15	Підготовка до замісної терапії (вибір методу)
V	Вкрай виражене зниження ШКФ	< 15	Початок замісної терапії

За даними досьє, основна проблема будь-якої трансплантації — імунна відповідь організму реципієнта на трансплантат. Т-клітини реципієнта та антитіла борються з клітинами чужорідного органу. Причина реакцій відторгнення полягає в різній структурі поверхні клітин, зокрема відмінності антигенів гістосумісності (антигени HLA) клітинних мембран живих істот. Ця поверхнева структура визначається генетично, тому кожна людина має свою структуру клітинної поверхні. З цієї причини родичі часто є найбільш придатними донорами органів, оскільки є підвищена генетична схожість. Перші успішні трансплантації органів також були проведені з генетично однаковими близнюками.

Трансплантація нирки відноситься до найбільш радикальних способів лікування термінальних захворювань нирок. Будучи одним із видів замісної ниркової терапії, трансплантація дозволяє не тільки забезпечити високий рівень якості життя, знизити вартість лікування, зменшити ризику кардіоваскулярної летальності, але й вірогідно збільшити тривалість життя даної категорії пацієнтів з їх повною медичною, соціальною та трудовою реабілітацією⁶. Трансплантація нирки повинна бути розглянута для усіх пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.

Гостра реакція відторгнення зазвичай починається від декількох днів до тижнів. Відторгнення між 2-м та 5-м днем, на наступний день після операції ще називають прискореним відторгненням. В основному це ґрунтується на клітинному рівні інтерстиціального відторгнення (тобто відбувається інфільтрація органу цитотоксичними Т-лімфоцитами). Гостре відторгнення судин відбувається при трансплантації нирок, при цьому реципієнт синтезує антитіла IgG, спрямовані проти алоантигенів епітеліальних клітин донорного трансплантата⁷.

На сьогоднішній день несенсибілізовані реципієнти першого трансплантата (трупного і від живих донорів) можуть розраховувати щонайменше на 95% виживання пацієнта і 90% виживання трансплантата протягом першого року⁸. Після пересадки нирки розрізняють ранній і пізній (віддалений) післяопераційні періоди. Перші 3 місяці після трансплантації вважають

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883901/>

⁷ https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F_%D0%B2%D1%96%D0%B4%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F_%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%83

⁸ <https://europepmc.org/article/PMC/5619964>

раннім післяопераційним періодом, потім починається пізній післяопераційний період⁹. Найбільш критичними днями в плані посттрансплантаційних ускладнень вважається 3, 7, 14, 21 і 30 доба^{10,11}. Якщо розглянути ускладнення трансплантації нирки, то лідируючу позицію займає гостра реакція відторгнення пересаженого органу, яка, на думку різних авторів, зустрічається з частотою 40–70% серед усіх ускладнень, та найбільш часто відторгнення відбувається в терміни від 6 до 12 тижнів після операції^{12,13}. Більш ранні роботи показали значення епізодів гострого відторгнення для прогнозу в майбутньому хронічного відторгнення, а також виживання трансплантатів¹⁴. У разі відсутності даних про гостре відторгнення 5-річна виживаність трансплантата досягає 88%. Приблизно у 10% пацієнтів протягом першого року після трансплантації можлива дисфункція трансплантата¹⁵. Важливе значення в розвитку цього ускладнення має токсичність прийнятої імуносупресивної терапії пропорційно дозі і виду препарату. Рання діагностика і ретельне лікування ускладнень запобігає передчасній втраті трансплантата нирки і зменшує смертність пацієнтів^{16,17}.

За даними досьє метою імуносупресивної терапії є збереження трансплантата, шляхом пригнічення імунної відповіді організму на чужорідний орган. Для уникнення реакцій відторгнення, можна застосовувати різні комбінації ліків, що спрямовані на імуносупресію.

Імуносупресивну терапію можна класифікувати як індукційну терапію або підтримуючу терапію. **Індукційна терапія** — це режим інтенсивної імуносупресії, який використовується протягом 2 тижнів приблизно після трансплантації та може включати поліклональні або моноклональні антитіла. **Підтримуюча терапія** починається відразу після трансплантації і триває все життя¹⁸.

За даними досьє **цільовою популяцією** для застосування кРАТГ у режимі індукції імуносупресії є дорослі (окрім вагітних жінок) та діти із термінальною стадією ХХН групи високого імунологічного ризику з метою профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирки.

В досьє заявником були зазначені критерії високого імунологічного ризику у пацієнтів при трансплантації нирки за даними публікації *John Vella et al., 2024* “Kidney transplantation in adults: Induction immunosuppressive therapy”, до яких відносяться молодий вік пацієнта, повторні трансплантації, попередня вагітність, гемотрансфузії, несумісність по групі крові, відстрочена функція трансплантату, час холодової ішемії більше 24 годин, попередні відторгнення, пацієнти із регулярно позитивними результатами Cross-match, високий рівень вже існуючих антитіл (DSA, HLA-антитіла, невідповідності HLA)¹⁹.

Розрахунок попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі (далі - ЛЗ) у досьє було представлено на основі даних із європейських реєстрів з

⁹ Multiparametric Functional Magnetic Resonance Imaging for Evaluating Renal Allograft Injury / Yuan Meng Yu, Qian Qian Ni, Zhen Jane Wang, Meng Lin Chen, Long Jiang Zhang. Korean J Radiol. 2019. Vol. 20(6). P. 894–908.

¹⁰ Reviewing the pathogenesis of antibody-mediated rejection and renal graft pathology after kidney transplantation / Morozumi K., Takeda A., Otsuka Y. et al. Nephrology (Carlton). 2016. Vol. 21(1). P. 4-8. doi: 10.1111/nep.12777

¹¹ C1q Binding Activity of De Novo Dono-specific HLA Antibodies in Renal Transplant Recipients With and Without Antibody-mediated Rejection / Yell M., Muth B.L., Kaufman D.B. et al. Transplantation. 2015. Vol. 99. P. 1151–1155.

¹² C1q Binding Activity of De Novo Dono-specific HLA Antibodies in Renal Transplant Recipients With and Without Antibody-mediated Rejection / Yell M., Muth B.L., Kaufman D.B. et al. Transplantation. 2015. Vol. 9

¹³ Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions / Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al. Am. J. Transplant. 2008. Vol. 8. P. 753–60.

¹⁴ Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN') / Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al. Am. J. Transplant. 2007. Vol. 7. P. 518–626

¹⁵ Transplant glomerulopathy / Cosio F.G., Gloer J.M., Sethi S. et al. Am. J. Transplant. 2008. Vol. 8: P. 492–496.

¹⁶ Chronic allograft nephropathy / Jeffery T. Fletcher, Brian J. Nankivell, Stephen I. Alexander. Pediatr Nephrol. 2009. Vol. 24(8). P. 1465–1471.

¹⁷ Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, <https://www.surgery.org.ua/Documents/Details/a84862be-35b8-4cd9-8fc7-46aeffcc74ef>

¹⁸ NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta481/chapter/2-Clinical-need-and-practice>

¹⁹ John Vella, MD, FACP, FRCP, FASN, FAST, Daniel C Brennan, MD, FACP. Kidney transplantation in adults: Induction immunosuppressive therapy - UpToDate. 2024.

наступною екстраполяцією отриманих даних на загальну кількість населення України^{20,21}. Дані щодо населення України були використані з офіційного сайту Державної служби статистики²². На основі показника середньої потреби в трансплантації на рік у країнах ЄС було розраховано теоретичну потребу в трансплантації нирки по Україні, оскільки, за повідомленням заявника, такий підхід та методика ґрунтується на реальних даних та найбільш реалістичній картині щодо поширеності даної нозології.

Для визначення потенційної кількості пацієнтів, які можуть потребувати трансплантації нирки, заявником були використані наступні показники:

- кількість пацієнтів з ХХН 5 ст., що готові до трансплантації нирки, серед загальної кількості населення України на основі середнього значення кількості пацієнтів з європейських реєстрів, які потребують трансплантації нирки, за 2016-2022 роки;

- відсоток жінок серед хворих, який в середньому становить 53,6%²³ (2021-2022 роки);

- відсоток пацієнтів старше 51 року (не фертильних) – 14%²⁴;

- коефіцієнт народжуваності для визначення кількості вагітних, який становить 31,3 на 1000 жінок віком до 51 року у 2021 році²⁵;

- розрахований показник кількості дитячого населення від 0 до 17 років станом на 2021 рік серед загальної кількості населення України (18%)²⁶;

- частка осіб із групи високого імунологічного ризику, які готові до трансплантації, що становить 30% від всіх хворих на ХХН V стадії^{27,28,29,30}.

В досє зазначено, що для прогнозування популяції на 2023-2032 рр. було застосовано метод, при якому враховувалась когорта за 2022-й та попередні роки та приріст/тенденція, починаючи з 2016 року. Варто наголосити, при розрахунку потреби був врахований відтік населення із України у зв'язку з повномасштабною війною та темпи зниження населення. Таким чином, в таблиці 3 представлені прогностичні дані щодо розміру цільової популяції.

Таблиця 3. Прогнозована кількість цільової популяції

Рік	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
Орієнтовна кількість пацієнтів віком до 17 років	153	152	151	151	150	149	148	147	147
Орієнтовна кількість пацієнтів віком від 18 років	697	693	690	686	682	678	675	671	667

²⁰ https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=kidney&search_region=by+country&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=&search_collection=

²¹ <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tps00001/default/table?lang=en>

²² https://ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/ds.htm

²³ Статистичний збірник держстату України (стр.30,41). <https://shorturl.at/bchN9>

²⁴ <https://stat.gov.ua/sites/default/files/2023-10/D0%94%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D1%89%D0%BE%D1%80%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%20%27%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%A3%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%97%D0%BD%D0%B8%27.pdf>

²⁵ Статистичний збірник держстату України (стр.105). <https://shorturl.at/bchN9>

²⁶ <https://stat.gov.ua/sites/default/files/2023-10/D0%94%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D1%89%D0%BE%D1%80%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%20%27%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%A3%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%97%D0%BD%D0%B8%27.pdf>

²⁷ <https://stat.gov.ua/sites/default/files/2023-10/D0%94%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D1%89%D0%BE%D1%80%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%20%27%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%A3%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%97%D0%BD%D0%B8%27.pdf>

²⁸ Актуальні питання трансплантації нирки, стр.47-48. <https://shorturl.at/ehGS5>

²⁹ Kidney transplantation: evaluation and clinical outcome of 237 recipients at low, medium, high, or strong immunological risk of rejection. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507033/>

³⁰ Renal Transplantation in High Immunological Risk Patients: A Single-Center Experience. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405734/>

³¹ Six-year outcomes in broadly HLA-sensitized living donor transplant recipients desensitized with intravenous immunoglobulin and rituximab. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529314/>

³² Six-year outcomes in broadly HLA-sensitized living donor transplant recipients desensitized with intravenous immunoglobulin and rituximab. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529314/>

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

При розрахунку попередньої потреби охорони здоров'я заявником було враховано кількість пацієнтів з V стадією ХХН, проте за даними публікації Shogik et al., 2023 пацієнти з IV стадією ХХН зі ШКФ менше 30 мл/хв/1,73м² також можуть потребувати трансплантації нирки³¹. На запит уповноваженого органу клінічними фахівцями “Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова” НАМН України та КНП “Київська міська клінічна лікарня №1” зазначено, що пацієнти з IV стадією ХХН, за певних обставин, потребують трансплантації нирки.

В той же час, за результатом аналізу реальної клінічної практики в Україні клінічними фахівцями КНП “Київський міський центр нефрології та діалізу”, ДУ “Інститут серця МОЗ України” та КП “Волинська обласна клінічна лікарня” Волинської обласної ради було зазначено, що за даними Єдиної державної інформаційної системи трансплантації (ЄДІСТ) кількість пацієнтів, які потребують трансплантації нирки становить 1961 пацієнт (тобто є реальною кількістю пацієнтів з IV чи V стадією ХХН (які не є вагітними), що потребують трансплантації нирки).

З метою аналізу ситуації щодо кількості пацієнтів з високим імунологічним ризиком, які можуть потребувати трансплантації нирки, уповноважений орган звернувся до Спеціалізованої державної установи “Український центр трансплант-координації” (далі – СДУ “УЦТК”). Після звернення СДУ “УЦТК” з відповідними запитам до закладів охорони здоров'я, які виконали найбільшу кількість трансплантацій нирки у 2023 році, було отримано наступну інформацію (таблиця 4).

Таблиця 4. Аналіз ситуації щодо кількості пацієнтів з високим імунологічним ризиком, які можуть потребувати трансплантації нирки в Україні

Назва закладу охорони здоров'я	У якого відсотка пацієнтів з ХХН може бути встановлено високий імунологічний ризик?
“Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова” НАМН України	Високий імунологічний ризик може бути встановлений у 30-35% пацієнтів з ХХН.
НДСЛ “Охматдит” МОЗ України; КНП “Київська міська клінічна лікарня №1”	Реципієнти, будь-якої статі, віком до 18 років – 10% Реципієнти чоловіки старше 18 років – 15% Реципієнти жінки старше 18 років – 45%.
ДУ “Інститут серця МОЗ України”; КП “Волинська обласна клінічна лікарня” Волинської обласної ради	Згідно даних Мережі отримання та трансплантації органів (OPTN) за 2020 рік близько 12% пацієнтів на листі очікування мають високий імунологічний ризик.
КНП “Львівське територіальне медичне об'єднання “Багатпрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги”	Близько 25% пацієнтів з листа очікування КНП «1 територіальне медичне об'єднання м.Львова» можуть підлягати критеріям високого імунологічного ризику.
КНП “Київський міський центр нефрології та діалізу”	Приблизно у 80% пацієнтів з ХХН може бути встановлено високий імунологічний ризик.

Отже, за результатом аналізу реальної клінічної практики в Україні наданий заявником відсоток пацієнтів з високим імунологічним ризиком, які потребують трансплантації нирки, є співставним з даними клінічних фахівців.

³¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567755/>

Додатково клінічними фахівцями КНП “Київський міський центр нефрології та діалізу”, ДУ “Інститут серця МОЗ України”, КП “Волинська обласна клінічна лікарня” було зазначено, що діагностика щодо встановлення імунологічного ризику проводиться за кошти державного бюджету, а саме лімфоцитотоксичний комплементзалежний тест cross-match, визначення генотипу HLA методом ПЛР за 5-локусами, скринінговий тест на наявність антитіл до HLA, їх специфічності та розрахунок реактивних антитіл. Клінічними фахівцями також було наголошено, що при виборі індукційної терапії важливим є індивідуальний підхід, враховуючи ризик відторгнення трансплантата, потенційні ризики інфекцій і гематологічних порушень.

Таким чином, за результатами проведеного верифікаційного аналізу уповноваженим органом було встановлено, що розрахована потреба охорони здоров'я в заявленому ЛЗ в досьє є орієнтовною.

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

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі (окрім вагітних жінок) та діти із термінальною стадією ХХН групи високого імунологічного ризику, яким проводиться індукційна імуносупресивна терапія з метою профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирки.

Втручання (I, intervention) – крАТГ, ліофілізований порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій. 1 флакон містить 25 мг крАТГ. Для профілактики гострої реакції відторгнення трансплантата: 1–1,5 мг/кг маси тіла на добу протягом 2–9 днів після трансплантації нирки.

Компаратори (C, comparator):

- базиликсимаб, ліофілізат для розчину для ін'єкцій/інфузій, 1 флакон містить 20 мг базиликсимабу. Стандартна сумарна доза для дорослих і дітей з масою тіла більше 35 кг становить 40 мг, що вводиться двома дозами по 20 мг кожна. Для пацієнтів дитячого віку з масою тіла менше 35 кг рекомендована сумарна доза становить 20 мг, що вводиться двома дозами по 10 мг кожна;

- відсутність індукційної терапії (додатковий компаратор).

Кінцеві точки (O, outcomes) – гостре відторгнення/гостре відторгнення, підтверджене біопсією; виживаність/функція трансплантата/нирок; відстрочена функція трансплантата; інфекції/побічні ефекти, онкологічні ускладнення; смертність від усіх причин.

Тип дослідження (S, study type) - систематичні огляди та метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень, рандомізовані контрольовані дослідження, нерандомізовані контрольовані клінічні дослідження для дорослої популяції. Для дитячої популяції додатково розглядалися систематичні огляди спостережних досліджень, контрольовані спостережні проспективні або ретроспективні дослідження.

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

- наявність в Переліку лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі у розділі “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації” (затверджений Постановою Кабінетом Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216) до квітня 2024 року³². Також заявник звертає увагу на той факт, що в зазначеному переліку знаходились обидва лікарські засоби, як заявлений крАТГ, так і базиликсимаб, є єдиними “представниками” серед препаратів, які застосовуються/можуть застосовуватись для індукції імуносупресії, зокрема, при трансплантації нирки;

- наявність послуги “Проведення медикаментозної терапії, зокрема, імуносупресивної (індукційної терапії) упродовж періоду госпіталізації пацієнта/пацієнтки» в специфікації Програми медичних гарантій на 2024 рік у розділі II. «Трансплантаційний період. Послуга 2”;

³² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

- включений до 16 випуску Державного формуляра лікарських засобів в розділі 18.2. Імуносупресори (наказ МОЗ від 12.03.2024 № 418)³³;
- наявність закупівель за даними Proxima Research протягом 2023-2024 років та за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro у 2024 році;
- опитування профільних закладів охорони здоров'я України, проведене заявником, фахівці яких зазначили, що крАТГ та базиліксимаб в даний час найбільш широко використовуються для індукції імуносупресії при трансплантації нирок.
- міжнародні рекомендації щодо застосування базиліксимабу.

Додатково заявником представлена інформація з публікації “Особливості індукційної імуносупресивної терапії при трансплантації нирки” (О. С. Вороняк, Р. О. Зограб'ян, Д. В. Костюк. Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ)³⁴, в якій акцентується увага на тому, що основною метою індукційної терапії є саме запобігання гострому відторгненню в ранньому посттрансплантаційному періоді шляхом забезпечення високого рівня імуносупресії на момент трансплантації. Цю терапію починають до операції, інтраопераційно або одразу після операції і завершують протягом перших двох тижнів після трансплантації. Її застосування обов'язкове за наявності високого імунологічного ризику: у високосенсибілізованих пацієнтів, при повторній трансплантації, у пацієнтів, яким показана рання відміна кортикостероїдів, АВ0- чи HLA-несумісній трансплантації. Сучасні варіанти індукційної терапії в основному включають поліклональні антитимощадні глобуліни (крАТГ, тимоглобулін), моноклональні антитіла до рецептора ІІ-2 (ІІ-2RA), такі як базиліксимаб. Кожен із них має свої переваги і недоліки, а їх призначення залежить від конкретної клінічної ситуації.

На запит уповноваженого органу заявником було надано результати клінічної ефективності, безпеки, аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет застосування крАТГ в порівнянні з альтернативним (додатковим) компаратором для дорослих (окрім вагітних жінок) та дітей із термінальною стадією хронічної хвороби нирок групи високого імунологічного ризику з метою профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирки, враховуючи зміни, внесені до Переліку лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі, затвердженому Постановою КМУ “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” № 216 від 7 березня 2022 року під час проведення державної ОМТ та вилучення напряму “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації”.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора відсутність індукційної терапії у досьє були враховані наступні критерії:

- припущення щодо можливої відсутності доступу пацієнтів до індукційної терапії як крАТГ, так і базиліксимабом;
- поточні міжнародні протоколи лікування;
- дані аналітичних порталів щодо ринкової динаміки по ЛЗ (відсутність реалізації та власне фармакотерапевтичних аналогів/замін для індукції імуносупресії);
- дані опитування клінічних фахівців заявником.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору базиліксимабу в якості основного компаратора, обраного заявником, відповідно до настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова) та встановлено наступне.

З метою аналізу реальної клінічної практики щодо застосування базиліксимабу у пацієнтів, які потребують трансплантації нирки, уповноважений орган звернувся до клінічних фахівців профільних закладів охорони здоров'я. За результатами залучення експертів було підтверджено застосування базиліксимабу у зазначеній когорти пацієнтів (НДСЛ Охматдит, ДУ “Інститут серця міністерства охорони здоров'я України”, КП

³³ https://moz.gov.ua/uploads/9/47271-dn_1102_16062023_dod.pdf

³⁴ <https://pdfs.semanticscholar.org/6a1f/9a2ac18efcb190cdf4e561773d6bad2365b8.pdf>

“Волинська обласна клінічна лікарня” Волинської обласної ради, КНП “Львівське територіальне медичне об’єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», КНП “Київська міська клінічна лікарня №1”, КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”).

В той же час, на етапі проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій ЛЗ кРАТГ уповноваженим органом було встановлено, що ЛЗ базиліксимаб був вилучений в квітні 2024 року з Переліку лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі, затвердженому Постановою Кабінету міністрів України "Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них" №216 від 7 березня 2022 р. ЛЗ базиліксимаб також не включений до Національного переліку лікарських засобів. Тому уповноваженим органом було проведено аналіз щодо наявності закупівель ЛЗ базиліксимаб, в результаті якого було з’ясовано, що зазначений ЛЗ закуповується за кошти державного бюджету, проте доступ пацієнтів до зазначеного ЛЗ є обмеженим через незначну кількість закупівель. Таким чином на запит уповноваженого органу заявником було надано результати клінічної ефективності, безпеки, фармакоеконімічного аналізу та аналізу впливу на бюджет застосування кРАТГ в порівнянні з альтернативним компаратором (відсутність індукційної терапії) для дорослих (окрім вагітних жінок) та дітей із термінальною стадією ХХН групи високого імунологічного ризику з метою профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирки.

При аналізі міжнародних рекомендацій (Рекомендації Європейської асоціації урологів з трансплантації нирки, 2024³⁵; Європейський консенсус щодо ведення сенсифікованих реципієнтів трансплантованої нирки: дослідження Delphi, 2024³⁶; Рекомендації з клінічної практики щодо післяопераційного догляду за реципієнтами ниркового трансплантату, 2022³⁷; Клінічна практична рекомендація щодо догляду за реципієнтами трансплантованої нирки, 2009³⁸), уповноваженим органом було встановлено, що вибір індукційної терапії залежить від імунологічного ризику реципієнта трансплантованої нирки:

- при наявності низького та помірного імунологічного ризику застосовується базиліксимаб;

- при наявності високого імунологічного ризику застосовується кРАТГ.

Галузеві стандарти щодо трансплантації нирки у сфері охорони здоров'я України відсутні. Уповноваженим органом було проаналізовано інформацію щодо застосування індукційної терапії за даними публікації “Особливості індукційної імуносупресивної терапії при трансплантації нирки”, 2022 р.³⁹ та встановлено, що:

1) у дорослих пацієнтів з високим ризиком (рівень панель-реактивних антитіл (далі - PRA) вище 20%, повторна трансплантація, високий ризик відстроченої функції трансплантата) застосування кРАТГ знижує частоту гострого відторгнення та покращує результати трансплантації, проте ризик вірусних інфекцій та посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань збільшується;

2) у дорослих пацієнтів з низьким та стандартним імунологічним ризиком рекомендовано застосовувати базиліксимаб (менша кількість побічних ефектів, інфекційних та онкологічних ускладнень у віддаленому періоді);

3) індукційна терапія не проводиться у дорослих пацієнтів з низьким імунологічним ризиком (рівень PRA нульовий; при виконанні першої трансплантації нирки; за умови низького ризику відстроченої функції донорського органа – живий донор, донор за

³⁵ <https://uroweb.org/guidelines/renal-transplantation/chapter/introduction>

³⁶ <https://www.frontierspartnerships.org/articles/10.3389/ti.2024.12475/full>

³⁷ <https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/FINAL-Post-Operative-Care-Guideline-1.pdf>

³⁸ <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline-English.pdf>

³⁹ <https://pdfs.semanticscholar.org/6a1f/9a2ac18efcb190cdf4e561773d6bad2365b8.pdf>

стандартними критеріями; коротка тривалість холодової ішемії), а також у разі повної сумісності за HLA;

4) у дітей зі стандартним ризиком перевагу зазвичай надають антагоністам ІЛ–2RA, тоді як у пацієнтів із високим ризиком (рівень PRA вище 20%) при повторній трансплантації застосовуються антитимоцитарні глобуліни.

При опитуванні клінічних фахівців уповноваженим органом було встановлено, що кРАТГ також застосовується переважно для лікування пацієнтів з високим імунологічним ризиком, а для пацієнтів з низьким або стандартним ризиком використовується базиликсимаб. Також було зазначено, що в закладах ДУ “Інститут серця МОЗ України” та КНП “Львівське територіальне медичне об’єднання “Багато профільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги” через відсутність базиликсимабу індукційна терапія проводиться кРАТГ. Фахівцями НДСЛ “Охматдит” МОЗ України було зазначено, що у пацієнтів з високим імунологічним ризиком на момент трансплантації, в якості індукційної терапії використовується базиликсимаб.

Отже, враховуючи вищезазначене, базиликсимаб буде розглянутий в якості можливого компаратору для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування кРАТГ за визначеними показаннями, що відповідає сучасним підходам застосування індукційної терапії при проведенні трансплантації нирки, а порівняння з відсутністю індукційної терапії є прийнятним в умовах локальної клінічної практики системи охорони здоров’я України станом на дату підготовки проекту висновку.

Для виконання порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування кРАТГ в порівнянні із зазначеними компараторами заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

Результати пошуку для проведення аналізу клінічної ефективності та безпеки застосування кРАТГ в порівнянні з базиликсимабом для дорослих пацієнтів та дитячої популяції представлені в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати проведеного пошуку для проведення аналізу клінічної ефективності застосування кРАТГ в порівнянні з базиликсимабом для дорослих пацієнтів та дитячої популяції

Популяція	Компаратор базиликсимаб
Дорослі	дослідження NCT00235300 ⁴⁰ (публікація <i>Brennan et al., 2006</i> ⁴¹) та публікація <i>Lentine et al., 2015</i> ⁴²) - результати клінічної ефективності включені до фармакоекономічного аналізу та аналізу безпеки
Діти	<i>Custodio et al., 2024</i> ⁴³ - результати клінічної ефективності включено до фармакоекономічного аналізу та аналізу безпеки <i>Baron et al., 2007</i> ⁴⁴ - не включено до фармакоекономічного аналізу <i>Vilalta et al., 2009</i> ⁴⁵ - не включено до фармакоекономічного аналізу

⁴⁰ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00235300>

⁴¹ Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060068>

⁴² Lentine, K.L., Schnitzler, M.A., Xiao, H. et al. Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants. *Trials* 16, 365 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0891-y>

⁴³ Custodio LFP, Martins SBS, Viana LA, et al. Efficacy and safety of single-dose anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: A retrospective comparative cohort study. *Pediatr Transplant.* 2024;28(3):e14713. <https://doi.org/10.1111/ptr.14713>

⁴⁴ Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, et al. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. *Pediatr Transplant.* 2008;12(1):32-39. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00764.x>

⁴⁵ Vilalta R, Lara E, Madrid A, et al. Delayed graft function is reduced with antithymocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2373-2375. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.037>

Отже, оцінка порівняльної клінічної ефективності крАТГ та базиликсимабу для дорослих пацієнтів, представлена в досьє за результатами:

- дослідження II фази (NCT00235300⁴⁶), що описане в публікації *Brennan et al., 2006* “Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation” (далі - *Brennan et al., 2006*), в якій представлено однорічний зріз даних за участю 278 пацієнтів з Європи та США⁴⁷;

- публікації *Lentine et al., 2015* “Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants” (далі - *Lentine et al., 2015*), в якій представлено 10-річний зріз даних за участю 183 пацієнтів США з дослідження NCT00235300⁴⁸.

Відкрите, проспективне, рандомізоване (1:1), багатоцентрове дослідження NCT00235300 (публікація - *Brennan et al., 2006*) було проведено для порівняння безпеки та ефективності крАТГ та базиликсимабу щодо проведення індукційної терапії у пацієнтів із високим ризиком гострого відторгнення або затримки функції трансплантата та яким була пересаджена нирка від померлого донора. Пацієнти спостерігались протягом 12 місяців до моменту виключення з дослідження або до моменту, як були втрачені для подальшого спостереження.

В дослідженні приймали участь дорослі кандидати на трансплантацію нирки від померлих донорів. Високий ризик відторгнення або затримки функції трансплантата у реципієнта визначався відповідно до тривалості холодової ішемії та інших факторів ризику для донора та реципієнта. Один або декілька з цих факторів, які відповідають високому ризику гострого відторгнення або затримки функції трансплантата, були необхідними для відповідності вимогам для включення в дослідження. Базові та демографічні характеристики двох груп були подібними.

Для проведення індукційної терапії крАТГ (1,5 мг/кг маси тіла внутрішньовенно) пацієнти попередньо отримували ацетамінофен і дифенгідрамін. Лікування крАТГ було розпочато під час операції перед реперфузією трансплантата. Наступні дози вводились протягом 4 днів для отримання загальної дози 7,5 мг/кг. Базиликсимаб застосовувався в дозуванні 20 мг внутрішньовенно перед реперфузією трансплантата, друга інфузія вводилась на 4-й день (без премедикації та коригування дози). В якості підтримуючої імуносупресивної терапії пацієнти з обох груп лікування отримували циклоспорин (модифікований) від 6 до 8 мг/кг перорально, розділених на дві дози; мофетил мікофенолату 1,0 г перорально двічі на день та преднізон 7 мг/кг внутрішньовенно. В якості супутньої терапії пацієнтам, які отримували базиликсимаб, не дозволялось отримувати крАТГ, за винятком лікування гострого відторгнення, підтвердженого біопсією. Первинна імуносупресивна терапія такролімусом, азатіоприном, сиролімусом або іншими агентами була заборонена. Перехід на іншу імуносупресивну терапію було дозволено після задокументованого епізоду відторгнення.

Первинна кінцева точка:

- композитна точка (гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, втрата трансплантата або смерть).

Вторинні кінцеві точки:

- відсоток виникнення реакції гострого відторгнення, в тому числі, що потребувала застосування антитіл;

- відстрочена функція трансплантата;

- втрата трансплантата;

- смерть із зазначенням причини.

При проведенні верифікаційного аналізу уповноваженим органом було встановлено, що в публікації *Brennan et al., 2006* вторинні кінцеві точки не зазначені; авторами повідомляється, що було проаналізовано частоту показників клінічної ефективності, які були включені до складу композитної кінцевої точки. За даними реєстру клінічних випробувань

⁴⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00235300>

⁴⁷ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa060068#:~:text=The%20antithymocyte%20globulin%20group%2C%20as,%25%2C%20P%3D0.05>

⁴⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545548/>

ClinicalTrials.gov⁴⁹ до вторинних кінцевих точок відносились аналіз показників безпеки впродовж 12 місяців та оцінка ефективності, включаючи побічні реакції та загальну функцію трансплантованої нирки.

Усі епізоди гострого відторгнення були підтверджені біопсією з гістологічними характеристиками, описаними відповідно до критеріїв Банфа з використанням мікроскопії. Відстрочена функція трансплантата була визначена як потреба в діалізі протягом першого тижня після трансплантації. Знижену функцію трансплантата визначали як рівень креатиніну в сироватці крові, що перевищує 3,0 мг на децилітр на 5-й день, що не потребує лікування діалізом. В дослідженні також оцінювали безпеку за кількістю виникнення побічних реакцій та серйозних побічних реакцій.

Через 12 місяців первинну кінцеву точку було встановлено у 50,4% пацієнтів в групі крАТГ та 56,2% пацієнтів в групі базиліксимабу ($p = 0,34$). У групі крАТГ було менше пацієнтів із гострим відторгненням, підтвердженим біопсією, ніж у групі базиліксимабу (15,6% проти 25,5%, $p = 0,02$). Не було епізодів відторгнення зі ступенем III за класифікацією Банфа. Тяжкі відторгнення, які потребували лікування антитілами, спостерігалися рідше серед пацієнтів, які отримували крАТГ, ніж серед тих, хто отримував базиліксимаб (1,4% проти 8,0%, $p = 0,005$). Частота гострого відторгнення також істотно не відрізнялася між пацієнтами (в обох групах разом) у Сполучених Штатах і в Європі ($p = 0,28$).

Частота відстроченої функції трансплантата в групі крАТГ становила 40,4% і базиліксимабу 44,5% ($p = 0,54$); частота зниженої функції трансплантата 23,4% і 26,3% відповідно ($p = 0,49$). Середня кількість сеансів гемодіалізу була подібною в групі крАТГ та базиліксимабу ($3,2 \pm 3,0$ та $3,1 \pm 2,9$ відповідно; $p = 0,62$). Частота втрати трансплантата серед пацієнтів, які отримували крАТГ - 9,2%, хто отримував базиліксимаб - 10,2%, випадки смерті - 4,3% і 4,4% відповідно, групи були подібними за причинами втрати трансплантата та смерті. Через 12 місяців середнє значення, медіана та діапазон рівнів сироваткового креатиніну становили $2,0 \pm 1,45$, 1,7 та 0,7–12,0 мг на децилітр (177 ± 128 , 150 та 62–1061 ммоль на літр) у групі крАТГ та $1,8 \pm 0,75$, 1,7 і 0,8–6,6 мг на децилітр ($159 \pm 66,150$ і 71–583 ммоль на літр) у групі базиліксимабу ($p = 0,51$).

В досьє зазначено, що в дослідженні, яке представлено в публікації *Brennan et al., 2006*, в якості підтримуючої терапії застосовувався циклоспорин, в той час, як в Україні в складі потрійної імуносупресивної терапії більш поширеним є використання такролімусу відповідно до опитування клінічних фахівців, яке було проведено заявником. Відсутність засліплення, на думку авторів публікації, не впливала на якість отриманих даних, оскільки рандомізація пацієнтів у відповідні групи лікування проводилась в незалежному центрі, а кінцеві точки не підлягали суб'єктивній інтерпретації.

В публікації *Lentine et al., 2015*⁵⁰ представлені довгострокові результати спостереження протягом 10 років пацієнтів лише з США (через неможливість збору даних європейських пацієнтів) з дослідження NCT00235300, які були інтегровані з даними реєстру трансплантації OPTN. Вихідні характеристики були подібними серед учасників із США у двох групах порівняння.

Первинною 10-річною кінцевою точкою була потрійна композитна точка (відсутність відторгнення трансплантата, втрати трансплантата або смерті пацієнта).

Вторинні кінцеві точки включали гостре відторгнення; втрату трансплантата цензуровану за випадками смерті; втрату трансплантата з усіх причин, що оцінювали індивідуально через 10 років після трансплантації.

Смертність визначалась як дата смерті з будь-якої причини, як повідомлялось в ході дослідження або з реєстрів OPTN на основі даних центру трансплантації або національного реєстру SSDMF. Втрату трансплантата була визначена як перша зареєстрована дата повернення до підтримуючого діалізу або преємптивної повторної трансплантації. Час до моменту гострого відторгнення, втрати трансплантата та композитної потрійної кінцевої

⁴⁹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00235300>

⁵⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545548/>

точки були цензуровані через 10 років після трансплантації або при втраті спостереження за даними центру.

Діагноз злоякісного новоутворення, зафіксований у звітах про дослідження протягом 1 року після трансплантації та у звітах про подальше спостереження OPTN до 10 років, розглядався як кінцева точка безпеки. Час до виникнення злоякісного новоутворення розраховувався як час до дати першого повідомленого діагнозу раку, а також класифікувався як час до першого повідомленого лімфопроліферативного розладу після трансплантації, немеланомного раку шкіри або іншого діагнозу раку.

За результатами 1-річного зрізу даних, що описані у публікації *Lentine et al., 2015*, відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті (композитна кінцева точка) було встановлено у 80,0% пацієнтів з групи крАТГ та 68,5% в групі базиліксимабу (двосторонній $p = 0,04$), за даними 5-річного зрізу відсутність композитної точки була наявна у 57,6% пацієнтів в групі крАТГ проти 44,2% в групі базиліксимабу (двосторонній $p = 0,04$).

За даними публікації *Lentine et al., 2015* згідно з аналізом Каплана–Майєра через 10 років після трансплантації за оцінкою композитної точки (відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті) було встановлено у 32,6% і 24,0% пацієнтів у групах крАТГ і базиліксимабу відповідно (двосторонній $p = 0,09$). Порівняння крАТГ і базиліксимабу за композитною точкою відповідає критеріям не меншої ефективності навіть із межею еквівалентності 0% (однобічний $p = 0,04$). При типовій 10% еквівалентності ймовірність того, що крАТГ не поступається за ефективністю базиліксимабу для 10-річного ризику комбінованої кінцевої точки, перевищує 99% за результатами цього дослідження.

Через 1 рік у пацієнтів за даними публікації *Lentine et al., 2015*, які отримували крАТГ, спостерігалась тенденція до зниження частоти гострого відторгнення (14,3% проти 22,8%, двосторонній $p = 0,08$). Через 5 років після трансплантації кумулятивна частота гострого відторгнення була нижчою серед пацієнтів в групі крАТГ порівняно із базиліксимабом без досягнення статистично значущої різниці в результаті (21,0% проти 32,8%, відповідно, двосторонній $p = 0,07$). Після 5 років у жодного пацієнта не спостерігалось випадків гострого відторгнення, зареєстрованих у реєстрі (двосторонній $p = 0,07$). Результати щодо кількості гострих відторгень в обох групах порівняння при 10-річному спостереженні не змінилися в порівнянні з 5-річним.

Виживаність пацієнтів була чисельно та статистично однаковою в обох групах лікування через 5 років (крАТГ, 72,5%; базиліксимаб, 75,0%; $p = 0,64$) та еквівалентною через 10 років (крАТГ, 52,8%; базиліксимаб, 52,2%; $p = 0,92$). Виживаність трансплантата із цензуванням випадків смерті також була еквівалентною у двох групах протягом 10 років (крАТГ, 68,5%; базиліксимаб, 68,4%; двосторонній $p = 0,80$). Поєднуючи тенденції смертності та відмови трансплантата, виживаність трансплантата з усіх причин була загалом однаковою з часом серед обох груп порівняння, і через 10 років становила 34,3% в групі крАТГ проти 30,9% в групі базиліксимабу (двосторонній $p = 0,56$).

Серед обмежень в публікації *Lentine et al., 2015* в досьє було зазначено про неможливість оцінки результатів європейських пацієнтів з оригінального дослідження NCT00235300; відсутність повних даних щодо деяких результатів (гостре відторгнення, виживаність трансплантата).

До фармакоеконімічного аналізу порівняння клінічної ефективності застосування крАТГ та базиліксимабу у дорослих включено результати:

- щодо оцінки відстроченої функції трансплантату в групі крАТГ 40,4% і базиліксимабу 44,5%, $p = 0,54$ за даними публікації *Brennan et al., 2006*;
- щодо частоти гострого відторгнення через 1 рік 14,3% в групі крАТГ проти 22,8% в групі базиліксимабу, $p = 0,08$; через 5 років 21,0% в групі крАТГ проти 32,8% в групі базиліксимабу, відповідно, $p = 0,07$; через 10 років 21,0% в групі крАТГ та 32,8% в групі базиліксимабу, $p = 0,07$ (публікація *Lentine et al., 2015*).

Результати, які включені до фармакоеконімічного аналізу, щодо оцінки щорічної виживаності пацієнтів і трансплантату представлені в таблиці 6 (публікація *Lentine et al., 2015*).

Таблиця 6. Результати, які включені до фармакоекономічного аналізу, щодо оцінки щорічної виживаності дорослих пацієнтів і трансплантату за даними публікації *Lentine et al., 2015*

Вживаність пацієнтів				Вживаність трансплантата			
крАТГ	%	Базиліксимаб	%	крАТГ	%	Базиліксимаб	%
91	100%	92	100%	91	100%	92	100%
86	95%	88	96%	81	89%	79	86%
77	85%	85	92%	73	80%	71	77%
74	81%	81	88%	68	75%	65	71%
70	77%	74	80%	63	69%	58	63%
66	73%	69	75%	57	63%	54	59%
61	67%	64	70%	47	52%	45	49%
56	62%	61	66%	39	43%	41	45%
55	60%	57	62%	37	41%	33	36%
53	58%	54	59%	33	36%	30	33%
48	53%	48	52%	26	29%	24	26%

Отже, за даними заявника дані щодо порівняльної клінічної ефективності застосування крАТГ і базиліксимабу у дорослих реципієнтів ниркового трансплантату, було визначено за результатами публікації *Lentine et al., 2015*. За результатами 10-річного спостереження за порівнюваними групами хворих, не було встановлено статистично значущої різниці щодо виживаності трансплантата чи пацієнтів. Частота виникнення реакції гострого відторгнення через 1 рік у пацієнтів, які отримували крАТГ становила 14,3% проти 22,8% у пацієнтів які отримували базиліксимаб ($p = 0,08$). Через 5 років кумулятивна частота гострого відторгнення серед пацієнтів групи крАТГ порівняно із базиліксимабом становила 21,0% проти 32,8% ($p = 0,07$). Після 5 років у жодного пацієнта не спостерігалось випадків гострого відторгнення, отже 10-річна частота гострого відторгнення також становила 21,0% у групі крАТГ та 32,8% у групі базиліксимабу ($p = 0,07$).

Аналіз безпеки щодо застосування крАТГ проти базиліксимабу у дорослих (окрім вагітних жінок), яким проводиться індукційна імуносупресивна терапія з метою профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирки, представлено за даними публікацій *Brennan et al., 2006* та *Lentine et al., 2015*.

Відповідно до даних публікації *Brennan et al., 2006* при застосуванні крАТГ і ЛЗ порівняння (базиліксимаб) виникала однакова загальна частота побічних реакцій (далі - ПР) і серйозних ПР. Одразу після трансплантації лейкопенія та тромбоцитопенія були більш поширеними серед пацієнтів, які отримували крАТГ, ніж серед тих, хто отримував базиліксимаб ($p < 0,001$). До 14 дня суттєвих відмінностей не спостерігалось. Загалом частота інфекцій була вищою в групі крАТГ, ніж у групі базиліксимабу (85,8% проти 75,2%, $p = 0,03$). Зазначена різниця пояснюється більшою частотою інфекцій сечовивідних шляхів у групі крАТГ (39,0% проти 27,0% у групі базиліксимабу; $p = 0,04$) та не-ЦМВ-вірусних інфекцій (21,3% проти 11,7%; $p = 0,04$). Захворюваність на ЦМВ була нижчою в групі крАТГ, ніж у групі базиліксимабу (7,8% проти 17,5%, $p = 0,02$). Антибіотикопрофілактику проводили згідно з протоколом кожного центру, і її використовували у меншій кількості пацієнтів, які отримували крАТГ, ніж у пацієнтів, які отримували базиліксимаб (18,9% проти 30,9%, $p = 0,03$).

Між двома групами не було істотних відмінностей у частоті раку, включаючи посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання (далі - ПТЛЗ), хоча було 5 випадків раку в групі крАТГ і 1 у групі базиліксимабу. Всі види раку були успішно вилікувані, і жоден не був летальним під час спостереження.

За даними публікації *Lentine et al., 2015* сукупна частота будь-якого раку через 10 років після трансплантації була подібною ($p = 0,75$) серед пацієнтів, які отримували крАТГ або базиліксимаб у дослідженні, на рівні 9,5% і 8,1% відповідно. 10-річна частота виникнення раку шкіри (3,6% проти 1,1%, $p = 0,30$), ПТЛЗ (2,2% проти 0%, $p = 0,15$) та інших видів раку (6,0%

проти 6,9%, $p = 0,79$) також істотно не відрізнялися серед пацієнтів, рандомізованих на кРАТГ, порівняно з базиликсимабом.

Результати порівняння показників безпеки за даними публікацій *Brennan et al., 2006* і *Lentine et al., 2015* представлені в таблиці 7.

Таблиця 7. Результати порівняння показників безпеки за даними публікацій *Brennan et al., 2006* і *Lentine et al., 2015* для дорослих

Опис	<i>Brennan et al., 2006</i>		<i>Lentine et al., 2015</i>		Відносний ризик (95% CI)	Різниця ризиків (95% CI)
	кРАТГ (n = x) n (%)	базиликсимаб (n = x) n (%)	кРАТГ (n = x) n (%)	базиликсимаб (n = x) n (%)		
Загальна кількість пацієнтів	141	137	91	92	-	-
Середній вік реципієнта, років	51.3 ± 13.1	49.7 ± 13.0	49.6 ± 12.4	49.0 ± 13.0	-	-
Загальна кількість ПР	140 (99,3%)	135 (98,5%)	-	-	1.0076 (95% CI 0.9830, 1.0328)	0.75% (95% CI -1.69%, 3.19%)
Загальна кількість серйозних ПР	103 (73,0%)	99 (72,3%)	-	-	1.0109 (95% CI 0.8751, 1.1678)	0.79% (95% CI -9.69%, 11.27%)
Загальна кількість смертей	6 (4,3%)	6 (4,4%)	-	-	0.9716 (95% CI 0.3212, 2.9392)	-0.12% (95% CI -4.90%, 4.66%)
Всі інфекції	121 (85,8%)	103 (75,2%)	-	-	1.1414 (95% CI 1.0151, 1.2835)	10.63% (95% CI 1.39%, 19.88%)
Інфекції СВШ	55 (39%)	37 (27%)	-	-	1.4443 (95% CI 1.0238, 2.0375)	12.00% (95% CI 1.04%, 22.96%)
Підтверджені бактеріальні інфекції	74 (52,5%)	51 (37,2%)	-	-	1.4098 (95% CI 1.0781, 1.8436)	15.26% (95% CI 3.70%, 26.81%)
ЦМВ інфекція	11 (7,8%)	24 (17,5%)	-	-	0.4453 (95% CI 0.2270, 0.8736)	-9.72% (95% CI -1.96%, -17.47%)
не-ЦМВ вірусна інфекція	30 (21,3%)	16 (11,7%)	-	-	1.8218 (95% CI 1.0413, 3.1873)	9.60% (95% CI 0.96%, 18.23%)
Грибкові інфекції	20 (14,2%)	20 (14,6%)	-	-	0.9716 (95% CI 0.5476, 1.7241)	-0.41% (95% CI -8.67%, 7.84%)
Будь-яке новоутворення через 1 рік*	-	-	1,1%	1,1%	1.0110 (95% CI 0.0642, 15.9204)	No difference (95% CI -3.02%, 3.02%)
Будь-яке новоутворення через 5 років*	-	-	4,5 %	4,5 %	1.0110 (95% CI 0.2607, 3.9205)	No difference (95% CI -6.01%, 6.01%)
Будь-яке новоутворення через 10 років*	-	-	9,5 %	8,1 %	1.2998 (95% CI 0.5056, 3.3419)	1.40% (95% CI -6.81%, 9.61%)

*для розрахунку RR було розраховано кількість випадків в групі шляхом множення відсотку випадків на загальну кількість хворих з округленням до цілого, після чого пораховано RR; Risk difference розраховано за відсотковими значеннями.

Варто зауважити, що в моделі в MS Excel заявником не було враховано вартість лікування лейкопенії (33,3% в групі кРАТГ проти 14,6% в групі базиликсимабу) та тромбоцитопенії (10,6% в групі кРАТГ проти 5,8% в групі базиликсимабу) за даними публікації Brennan et al., 2006 без наданих обґрунтувань.

За результатами проведеної оцінки методологічної якості заявником було встановлено низький ризик систематичної помилки публікації *Brennan et al., 2006* при використанні інструменту «Risk Of Bias – 2 (RoB 2)»⁵¹. За допомогою інструменту ROBINS-I⁵² було встановлено помірний ризик систематичної помилки публікації *Lentine et al., 2015*.

⁵¹ <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>

⁵² <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-25#section-25-4>

Уповноваженим органом проаналізовано дослідження NCT00235300 (публікація Brennan et al., 2006) та публікацію Lentine et al., 2015, що представлено в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

За даними публікації Brennan et al., 2006, в якій представлені однорічні результати щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом, було встановлено наявність клінічної переваги без статистично значущої різниці в результатах за оцінкою чотирьохкомпонентної композитної кінцевої точки (гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, втрата трансплантата або смерть). Проте, клінічна перевага щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом зі статистично значущою різницею в результатах наявна за оцінками гострого відторгнення, підтвердженого біопсією (15,6% в групі кРАТГ проти 25,5% в групі базиліксимабу, $p = 0,02$) та гострого відторгнення, яке потребує лікування антитілами (1,4% проти 8%, $p = 0,005$), що свідчить про переваги застосування кРАТГ.

Додатково уповноваженим органом була знайдена публікація Alloway et al., 2019 “Rabbit anti-thymocyte globulin for the prevention of acute rejection in kidney transplantation”⁵³, в якій представлено повторний аналіз на основі індивідуальних даних пацієнтів з дослідження 1010 (NCT00235300, публікація Brennan et al., 2006)⁵⁴.

Метою вказаної публікації було представити результати повторного аналізу даних 2 клінічних досліджень (дослідження 1010 та TAXI⁵⁵) щодо використання кРАТГ для профілактики гострого відторгнення при трансплантації нирки в порівнянні з групою моноклональних антагоністів рецепторів інтерлейкіну-2 (далі - IL2-RA). Були розроблені нові плани статистичного аналізу для зазначених досліджень з новими заздалегідь визначеними аналізами, узгодженими з Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (далі - FDA), із загальною кінцевою точкою неефективності лікування через 1 рік. FDA визнало, що композитна чотирьохкомпонентна кінцева точка неефективності лікування, включаючи гостре відторгнення, підтвержене біопсією, втрату трансплантату, смерть або втрата пацієнтів для подальшого спостереження протягом 12 місяців після трансплантації, відповідає його критеріям.

За оцінкою зазначеної чотирьохкомпонентної композитної кінцевої точки, яка відрізнялась від чотирьохкомпонентної композитної кінцевої точки з публікації Brennan et al., 2006, було встановлено клінічну перевагу кРАТГ порівняно з базиліксимабом зі статистично значущою різницею в результаті ($p = 0,02$).

За результатом проведення аналізу безпеки кРАТГ та базиліксимабу відповідно до даних публікації Brennan et al., 2006 було встановлено подібний профіль безпеки щодо частоти виникнення загальної кількості ПР та серйозних ПР. Лейкопенія та тромбоцитопенія частіше виникали в групі кРАТГ в порівнянні з групою базиліксимабу. Частота виникнення всіх інфекційних ускладнень була вищою в групі кРАТГ, проте частота виникнення ЦМВ-інфекції та застосування антибіотиків з профілактичною метою була нижчою в зазначеній групі дослідження. Статистично значущої різниці щодо виникнення онкологічних захворювань за даними публікації Brennan et al., 2006 виявлено не було.

Оцінку методологічної якості дослідження NCT00235300, яке представлено в публікації Brennan et al., 2006, було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови) та було встановлено прийнятну методологічну якість.

В публікації Lentine et al., 2015 за участю пацієнтів США для оцінки показників клінічної ефективності використовувалась трьохкомпонентна композитна точка, яка відрізнялась від чотирьохкомпонентної композитної точки в публікації Brennan et al., 2006 відсутністю оцінки відстроченої функції трансплантата. За даними публікації Lentine et al., 2015 встановлено наявність клінічної переваги застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом

⁵³ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6767488/>

⁵⁴ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa060068>

⁵⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470677/>

щодо оцінки трьохкомпонентної композитної кінцевої точки (відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті): за даними першого та п'ятого років зі статистично значущою різницею в результатах; за 10-річним зрізом даних без статистично значущої різниці в результатах.

Серед живих пацієнтів з функціонуючим трансплантатом та доступними значеннями креатиніну в сироватці крові, середній показник ШКФ був подібним в обох групах дослідження.

В обох групах порівняння статистично значущої різниці щодо оцінки профілю безпеки встановлено не було.

Варто зазначити, що відсутність даних європейських пацієнтів після трансплантації нирки при проведенні індукційної терапії для аналізу довготривалого спостереження застосування кРАТГ суттєво могла не вплинути на оцінку результатів клінічної ефективності та безпеки, оскільки за однорічними даними (публікація *Brennan et al.*, 2006) не було встановлено суттєвої різниці між пацієнтами Сполучених Штатів Америки та Європи щодо оцінки частоти гострого відторгнення ($p = 0,28$).

Оцінку методологічної якості ретроспективного порівняльного когортного дослідження, яке представлено в публікації *Lentine et al.*, 2015, було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови) та було встановлено прийнятну методологічну якість.

Отже, за даними однорічного зрізу даних порівняльного аналізу клінічної ефективності кРАТГ та базиликсимабу (публікація *Brennan et al.*, 2006) за оцінкою 4-компонентної композитної кінцевої точки (гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, втрата трансплантату або смерть) було встановлено наявність клінічної переваги без статистично значущої різниці в результатах. Клінічна перевага зі статистично значущим результатом щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиликсимабом наявна за оцінкою гострого відторгнення, підтвердженого біопсією, та гострого відторгнення, яке потребувало застосування антитіл. На основі 10-річного зрізу даних публікації *Lentine et al.*, 2015 було встановлено наявність клінічної переваги без статистично значущої різниці в результаті за оцінкою 3-компонентної композитної кінцевої точки (відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті) щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиликсимабом. Гостре відторгнення відбувалось частіше в групі базиликсимабу (32,8%) порівняно з кРАТГ (21,0%), проте без статистично значущої різниці. Різниця щодо оцінки показників виживаності пацієнтів та виживаності трансплантату з усіх причин не встановлено.

Порівняльний аналіз клінічної ефективності застосування кРАТГ та базиликсимабу для дитячої популяції в дос'є представлено за даними публікацій:

- "Delayed Graft Function Is Reduced With Antithymocyte Globulin Induction in Pediatric Kidney Transplantation" (публікація *Vilalta et al.*, 2009)⁵⁶;

- "Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: A retrospective study" (публікація *Baron et al.*, 2007)⁵⁷;

- "Efficacy and safety of single-dose anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: A retrospective comparative cohort study" (публікація *Custodio et al.*, 2024)⁵⁸.

В публікації *Vilalta et al.*, 2009 представлено результати застосування індукційної терапії антитимоцитарним глобуліном порівняно з базиликсимабом у дітей, які отримали

⁵⁶ Vilalta R, Lara E, Madrid A, et al. Delayed graft function is reduced with antithymocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2373-2375. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.037>

⁵⁷ Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, et al. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. *Pediatr Transplant.* 2008;12(1):32-39. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00764.x>

⁵⁸ Custodio LFP, Martins SBS, Viana LA, et al. Efficacy and safety of single-dose anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: A retrospective comparative cohort study. *Pediatr Transplant.* 2024;28(3):e14713. <https://doi.org/10.1111/ptr.14713>

трансплантацію нирки від померлого донора. Заявником зазначено, що враховуючи обмежену інформацію щодо дизайну дослідження, характеристик пацієнтів, відсутність уточнення щодо походження антитимоцитарного глобуліну (кролячий, кінський, АТГ-Фрезеніус), невелику вибірку пацієнтів та високий ризик систематичної помилки, результати дослідження за даними публікації *Vilalta et al., 2009* не було включено до фармакоекономічного аналізу.

В публікації *Baron et al., 2007* представлено ретроспективний аналіз результатів застосування індукційної терапії крАТГ порівняно з відсутністю індукційної терапії, а також із застосуванням базиликсимабу у 88 пацієнтів дитячого віку. Показником ефективності в дослідженні було обрано кумулятивну виживаність без подій: реакції гострого відторгнення або смерть, до якої не було включено виживаність трансплантата, що на думку заявника могло вплинути на інтерпретацію отриманого результату. Заявником зазначено, що враховуючи гетерогенність базових характеристик пацієнтів (застосування крАТГ у високосенсибілізованих пацієнтів в порівнянні з групою відсутності індукції), невелику вибірку пацієнтів, які застосовували крАТГ, недоліки щодо вибору кінцевої точки, невелику вибірку пацієнтів та високий ризик систематичної помилки, результати публікації *Baron et al., 2007* не було включено до фармакоекономічного аналізу.

Отже, основні результати порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування крАТГ та базиликсимабу для дитячої популяції, які було включено до фармакоекономічного аналізу, представлено за даними публікації *Custodio et al., 2024*⁵⁹.

В публікації *Custodio et al., 2024* представлено результати одноцентрового, ретроспективного порівняльного когортного дослідження, яке охоплює всі трансплантації нирок, проведені дітям віком до 18 років, з 1 травня 2013 року по 31 квітня 2018 року. Метою дослідження було порівняння клінічної ефективності та безпеки одноразової дози крАТГ проти базиликсимабу у дітей з трансплантатом нирки.

З травня 2013 р. до 15 квітня 2015 року педіатричні пацієнти відповідно до протоколу лікарні отримували індукційну імуносупресивну терапію базиликсимабом з метою профілактики реакції гострого відторгнення при проведенні трансплантації нирки. З 15 квітня 2015 року протокол було змінено, відповідно до якого пацієнти отримували індукційну імуносупресивну терапію крАТГ.

Базіликсимаб (10 мг - 20 мг в залежності від ваги) післяопераційно та на 4-й день після трансплантації отримали 113 пацієнтів, 114 пацієнтів отримали крАТГ одноразово в дозі 3 мг/кг ваги внутрішньовенно 8 годин впродовж перших 24 годин після реваскуляризації трансплантата. В досьє вказано, що зазначене дозування крАТГ відрізняється від поширеного дозування в клінічній практиці. Усі пацієнти отримували метилпреднізолон, такролімус, азатіоприн або циклоспорин (оральний розчин), мікофенолат натрію або мофетил (застосовувались замість азатіоприну пацієнтам, які отримували зазначені ЛЗ до трансплантації для лікування ХХН).

Пацієнти в порівнюваних групах були схожі за характеристиками, за винятком більшої поширеності європеїдної раси в групі крАТГ (76% проти 59%, $p = 0,002$). Середній вік становив 12 років.

Первинною кінцевою точкою ефективності була композитна точка виживаності без вперше лікованого гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті впродовж перших 12 місяців після трансплантації.

Вторинні кінцеві точки ефективності включали частоту, час, тип, тяжкість і лікування епізодів гострого відторгнення.

Відсутність подій для оцінки композитної кінцевої точки (вперше ліковане гостре відторгнення, втрата трансплантата або смерть) була вищою в групі крАТГ (78% проти 61%, $p = 0,0025$; HR 2,08 (1,29–3,34, $p = 0,003$)) завдяки вищій кумулятивній виживаності без епізодів гострого відторгнення в групі крАТГ порівняно з групою базиликсимабу (81% проти 66%, $p = 0,007$).

⁵⁹ Custodio LFP, Martins SBS, Viana LA, et al. Efficacy and safety of single-dose anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: A retrospective comparative cohort study. *Pediatr Transplant.* 2024;28(3):e14713. <https://doi.org/10.1111/ptr.14713>

Гістологічна тяжкість епізодів гострого відторгнення також була нижчою в групі крАТГ. З перших епізодів гострого відторгнення, підтверджених біопсією (18% пацієнтів в групі крАТГ проти 32% в групі базиліксимабу, $p=0,002$), 50% були на граничному рівні (Banff borderline) в групі крАТГ порівняно з 37% у групі базиліксимабу. Частота перших лікованих випадків гострого відторгнення, підтвердженого біопсією (Банфф \geq IA), була нижчою в групі крАТГ (10% проти 21%, $p = 0,015$). Застосування крАТГ збільшило середній час до появи першого епізоду гострого відторгнення (77 проти 19 днів, $p = 0,004$). Індукція крАТГ була пов'язана з виникненням меншої кількості повторних епізодів гострого відторгнення порівняно з базиліксимабом (4% проти 13%, $p = 0,018$).

Не було встановлено різниці в 1-річній виживаності пацієнтів (100% проти 98%, $p = 0,154$) або трансплантата (96% проти 94%, $p = 0,350$) в групі крАТГ і базиліксимабу відповідно. Було 4 втрати трансплантата в групі крАТГ (1 тромбоз судин, 1 гостре відторгнення, 2 рецидиви фокального сегментарного гломерулосклерозу) і 5 у групі базиліксимабу (3 тромбози судин, 2 рецидиви фокального сегментарного гломерулосклерозу). Було 2 смерті, пов'язані з ПТЛЗ у групі базиліксимабу.

Також в досьє заявником вказано, що не було різниці в частоті виникнення відстроченої функції трансплантата (24% проти 23%, $p = 0,6$).

В досьє зазначені обмеження дослідження, яке представлено в публікації *Custodio et al., 2024*: відмінність дозування крАТГ від поширеного в клінічній практиці варіанту дозування; у складі підтримуючої терапії пацієнти переважно отримували азатіоприн, тоді як в клінічній практиці в Україні поширеним є використання мофетилу мікофенолату.

Отже, за висновками заявника, за результатами публікації *Custodio et al., 2024*, у дітей частота випадків гострого відторгнення, підтвердженого біопсією (Banff \geq IA), була нижчою в групі крАТГ порівняно із групою базиліксимабу (10% проти 21%, $p = 0,015$), виживаність без реакцій гострого відторгнення була вищою в групі крАТГ (81% проти 66%, $p = 0,007$) після одного року, 1-річна виживаність пацієнтів (100% проти 98%, $p = 0,154$) або трансплантата (96% проти 94%, $p = 0,350$) була також вищою в групі крАТГ порівняно із базиліксимабом, однак статистичної значущості досягнуто не було. Не було різниці в частоті виникнення відстроченої функції трансплантата (24% проти 23%, $p = 0,6$).

За результатами аналізу безпеки, які представлені в публікації *Custodio et al., 2024*, частота першої події виникнення ЦМВ-інфекції була подібною у групі крАТГ та групі базиліксимабу (32% проти 37%, $p = 0,457$), хоча пацієнти, які отримували крАТГ, мали нижчу частоту захворювання ЦМВ, ніж в групі базиліксимабу (35% проти 48%, $p=0,047$). Група крАТГ мала нижчу частоту інфікування вірусом Епштейна-Барра (далі - ВЕБ), ніж група базиліксимабу (1% проти 8%, $p = 0,009$). ПТЛЗ виникло у 1 (1%) пацієнта в групі крАТГ і у 3-х (3%) у групі базиліксимабу без статистично значущої різниці ($p = 0,309$). Рівень повторної госпіталізації протягом 30 днів не відрізнявся між групами (23% проти 24%, $p = 0,847$), але більша частка пацієнтів, які отримували базиліксимаб, була повторно госпіталізована для лікування інфекції сечовивідних шляхів. У групі крАТГ було 4 хірургічних ускладнення (1 розрив нирки, 1 сечова нориця та 2 гематоми).

Заявником зазначено, що за даними публікації *Custodio et al., 2024* пацієнти в групі крАТГ отримували знижену дозу імуносупресивної терапії, а саме разову інфузію крАТГ у дозі 3 мг/кг ваги, що могло вплинути на кількість інфекційних захворювань та кількість випадків ПТЛЗ, оскільки ці ускладнення зазвичай асоціюються з вираженим імуносупресивним ефектом індукційної терапії.

Результати щодо показників безпеки щодо застосування крАТГ в порівнянні з базиліксимабом для дитячої популяції, які було включено в подальший фармакоеконічний аналіз, в досьє представлені відповідно до даних публікації *Custodio et al., 2024* (таблиця 8).

Таблиця 8. Результати порівняння показників безпеки застосування крАТГ в порівнянні з базиліксимабом для дитячої популяції за даними публікації *Custodio et al., 2024*

Опис	Custodio et al., 2024			
	крАТГ n (%)	базиліксимаб n (%)	Відносний ризик (95% CI)	Різниця ризиків (95% CI)
Загальна кількість пацієнтів	114	113	-	-
Середній вік реципієнта, років	12.7 ± 4.1	12.2 ± 4.6	-	-
Загальна кількість смертей	0	2	0.1983 (95% CI 0.0096, 4.0844)	-1.77% (95% CI -4.72%, 1.18%)
ЦМВ інфекція	37 (32%)	42 (37%)	0.8732 (95% CI 0.6109, 1.2481)	-4.71% (95% CI -17.09%, 7.67%)
ВЕБ	1 (1%)	9 (8%)	0.1101 (95% CI 0.0142, 0.8552)	-7.09% (95% CI -12.36%, -1.81%)
ПТЛЗ	1 (1%)	3 (3%)	0.3304 (95% CI 0.0349, 3.1292)	-1.78% (95% CI -5.20%, 1.65%)
ЦМВ інфекція в перші 30 днів	7 (6,1%)	8 (7,1%)	0.8673 (95% CI 0.3254, 2.3120)	-0.94% (95% CI -7.40%, 5.52%)
Інфекції СВІШ в перші 30 днів	4 (3,5%)	10 (8,8%)	0.3965 (95% CI 0.1281, 1.2274)	-5.34% (95% CI -11.57%, 0.89%)
Інші інфекції в перші 30 днів	4 (3,5%)	5 (4,4%)	0.7930 (95% CI 0.2185, 2.8773)	-0.92% (95% CI -5.99%, 4.16%)

Отже, за висновками заявника обидві технології були співставні щодо виникнення інфекційних захворювань та злоякісних новоутворень.

За результатами проведеної оцінки методологічної якості за допомогою інструменту ROBINS-I заявником було встановлено помірний ризик систематичної помилки дослідження, яке представлено в публікації Custodio et al., 2024.

Уповноваженим органом було проаналізовано результати клінічної ефективності та безпеки застосування крАТГ в порівнянні з базиліксимабом для дитячої популяції за даними публікації Custodio et al., 2024.

До фармакоеконімічного аналізу було включено наступні результати дослідження (публікація Custodio et al., 2024):

- гостре відторгнення, підтверджене біопсією: 11 з 114 (10%) в групі крАТГ проти 24 з 113 (21%) в групі базиліксимабу ($p = 0,015$);
- відстрочена функція трансплантата: 24% в групі крАТГ проти 23% в групі базиліксимабу ($p = 0,6$);
- виживаність трансплантата за перший рік: 96% в групі крАТГ проти 94% в групі базиліксимабу ($p = 0,350$);
- виживаність пацієнта за перший рік: 100% в групі крАТГ проти 98% в групі базиліксимабу ($p = 0,154$).

Проте, варто зауважити, що відповідно до даних публікації Custodio et al., 2024, реципієнти повторної трансплантації, пацієнти з рівнем PRA $\geq 50\%$ та реципієнти кількох органів були виключені. Всі пацієнти, що були включені до дослідження отримали АВО-сумісний алотрансплантат нирки від живих або померлих донорів і мали негативний комплемент-залежний тест на цитотоксичність і не мали попередньо сформованих донор-специфічних антитіл HLA. Відповідно до базових характеристик включених пацієнтів переважна більшість (більше 80%) мали нульовий рівень PRA. Вищезазначені фактори не вказують про наявність високого імунологічного ризику у пацієнтів із зазначеного дослідження. В той же час, клінічних даних щодо застосування крАТГ в порівнянні з базиліксимабом у пацієнтів дитячого віку з високим імунологічним ризиком, заявником не було надано.

Також, варто зауважити, що в публікації Custodio et al., 2024 крАТГ застосовувався одноразово в дозуванні 3 мг/кг внутрішньовенно 8 годин протягом перших 24 годин після реваскуляризації трансплантата, в той час як в інструкції для медичного застосування крАТГ рекомендовано застосовувати в дозуванні 1-1,5 мг/кг маси тіла на добу протягом 2-9

днів після трансплантації нирки з метою профілактики гострої реакції відторгнення трансплантата. За результатами залучення клінічних фахівців уповноваженим органом було встановлено, що кРАТГ застосовується в дозуванні 1-2 мг/кг 1-9 днів при проведенні трансплантації нирки. Тому при застосуванні кРАТГ в локальних умовах України відповідно до інструкції для медичного застосування результати клінічної ефективності в порівнянні з базиліксимабом у пацієнтів дитячого віку можуть бути іншими.

Отже, представлені дані щодо наявності клінічної ефективності щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом мають розглядатись з обережністю, оскільки характеристики пацієнтів з дослідження не відповідають визначеній цільовій популяції в досьє щодо наявності високого імунологічного ризику, а також використаний режим застосування та дозування кРАТГ не є послідовним з інструкцією для медичного застосування та даних опитування клінічних фахівців.

За результатом проведення аналізу безпеки кРАТГ та базиліксимабу відповідно до даних публікації Custodio et al., 2024 не було встановлено статистично значущої різниці щодо частоти виникнення ПР. Найпоширенішими ПР, які зустрічались в групі кРАТГ, були виникнення ЦМВ-інфекції (наявність вірусу в організмі), захворювання на ЦМВ (клінічні прояви через інфекцію ЦМВ) та ВЕБ.

Оцінку методологічної якості ретроспективного порівняльного когортного дослідження, яке представлено в публікації Custodio et al., 2024, було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови) та було встановлено прийнятну методологічну якість.

Отже, за даними публікації Custodio et al., 2024 встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах щодо застосування кРАТГ проти базиліксимабу у дитячій популяції за оцінкою композитної кінцевої точки (гостре відторгнення, втрата трансплантата або смерть) при застосуванні дози 3 мг/кг внутрішньовенно 8 годин протягом перших 24 годин після реваскуляризації трансплантата. Статистично значущої різниці в результатах щодо оцінки відстроченої функції трансплантата, виживаності трансплантата та виживаності пацієнта протягом першого року за даними зазначеної публікації встановлено не було. Проте отримані результати щодо наявності клінічної переваги застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом у дітей мають розглядатись з обережністю, оскільки досліджувана популяція в публікації Custodio et al., 2024 не відповідає критеріям високого імунологічного ризику, а також через відмінний режим застосування та дозування кРАТГ.

Результати для проведення аналізу клінічної ефективності та безпеки застосування кРАТГ в порівнянні з відсутністю індукційної терапії, які було знайдено відповідно до пошукової стратегії для дорослих та дитячої популяції, представлені в таблиці 9.

Таблиця 9. Результати проведеного пошуку для проведення аналізу клінічної ефективності застосування кРАТГ в порівнянні з відсутністю індукційної терапії для дорослих пацієнтів та дитячої популяції

Популяція	Компаратор - відсутність індукційної терапії
Дорослі	<i>Thibaudin et al., 1998</i> ⁶⁰ - результати клінічної ефективності включені до фармакоеконічного аналізу та аналізу безпеки
Діти	<i>Sampaio et al., 2010</i> ⁶¹ - результати клінічної ефективності включено до фармакоеконічного аналізу <i>Baron et al., 2007</i> - результати включено до аналізу безпеки (кРАТГ проти відсутності індукції)

⁶⁰ Thibaudin, D., Alamartine, E., De Filippis, J. P., Diab, N., Laurent, B., & Berthoux, F. (1998). Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: A randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13(3), 711-715. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.3.711>

⁶¹ Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, et al. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant*. 2010;14(6):770-778. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01335.x>

Аналіз порівняльної клінічної ефективності та безпеки крАТГ в порівнянні з **відсутністю індукції** для **дорослих пацієнтів** в досьє представлено за даними публікації *Thibaudin et al., 1998* “Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin”, (далі - *Thibaudin et al., 1998*), в якій зазначені результати проспективного, рандомізованого, контрольованого дослідження. До дослідження, яке проводилось з 1991 по 1995 рік, було включено сенсibilізованих пацієнтів, які отримали 1-й або 2-й трансплантат від трупного або живого донора, навіть у випадку попередньо встановленого або поточного позитивного В-клітинного крос-матч тестування. З 89 рандомізованих пацієнтів 42 пацієнти отримували потрійну терапію без крАТГ і 47 пацієнтів отримували крАТГ на додаток до потрійної терапії.

Сенсibilізацію визначали за наявністю в сироватці крові пацієнта лімфоцитотоксичних антитіл не менше 5%. Рандомізацію стратифікували за максимальним рівнем PRA для отримання збалансованого розподілу незалежно від рівня сенсibilізації. Було встановлено 5 класів сенсibilізації пацієнтів: 5%<PRA<20%, 20%<PRA<40%, 40%<PRA<60%, 60%<PRA<80% і 80%<PRA<100%. Останній клас відносився до класичного визначення гіперсенсibilізованих пацієнтів. Базові характеристики пацієнтів були подібними. Пацієнти були рівномірно стратифіковані щодо рівня PRA в групі без індукції і групі крАТГ: 12 і 14 пацієнтів мали 5%<PRA<20%, 14 і 12 пацієнтів мали 20%<PRA<40%, 5 і 6 пацієнтів мали 40%<PRA<60%, 4 та 5 пацієнтів із 60%<PRA<80% і 7 та 10 пацієнтів із 80%<PRA<100% відповідно.

Застосування крАТГ в початковій дозі 1,25 мг/кг/добу проводилось протягом 10 днів. Для проведення імуносупресивної терапії в обох групах порівняння застосовувались циклоспорин 14 мг/кг/день, азатіоприн 2 мг/кг/добу та преднізолон 30 мг/добу. Азатіоприн застосовувався після припинення застосування крАТГ. Гостре відторгнення спочатку лікувалось високими дозами стероїдів, у випадках відсутності відповіді — ОКТ3 (муромонаб-CD3).

Первинною кінцевою точкою було визначено виникнення епізоду гострого відторгнення. Клінічний діагноз гострого відторгнення встановлювався у випадках відстроченої функції трансплантата або у випадках повторного підвищення рівня креатиніну в сироватці крові за наявності одного з наступного: виділення сечі <1 л/24 год, збільшення ваги >1 кг/24 год, больова чутливість трансплантата або низька екскреція натрію.

Вторинними кінцевими точками були ранні ПР, ускладнення, виживаність та функція трансплантата. Ранні ПР розглядалися протягом 3 тижнів після трансплантації, приділяючи особливу увагу лихоманці та гематологічній толерантності. Відстрочена функція трансплантата була визначена як потреба в діалізі протягом першого тижня. Кожна подія, що сталася протягом 3 місяців, розглядалась як ускладнення.

Ймовірні епізоди відторгнення становили 30 (71%) у групі потрійної терапії та 25 (53%) у групі крАТГ ($p = 0,008$). Також була наявна статистично значуща різниця за оцінкою частоти гострих відторгнень, підтверджених біопсією: 27 (64%) у групі потрійної терапії та 18 (38%) у групі крАТГ ($p = 0,02$). Середній термін початку першого епізоду гострого відторгнення становив 8 ± 8 днів у групі потрійної терапії проти 24 ± 45 днів у групі крАТГ ($p = 0,02$). Відсоток біопсій із судинними ураженнями був подібним у двох групах (33% проти 39%). Епізоди відторгнення аналізувались відповідно до рівня PRA. Клінічна перевага дещо відрізнялась в залежності від рівня сенсibilізації, проте у високосенсibilізованих пацієнтів не було продемонстровано значно більшої користі від застосування крАТГ в якості індукції. При об'єднанні пацієнтів в групи на основі найнижчого рівня PRA, спостерігалось значне зменшення епізодів відторгнення.

Середня тривалість спостереження становила 25 місяців. Виживаність трансплантата в групі потрійної терапії та в групі крАТГ становила 81% проти 94% через 6 місяців і 76% проти 89% через 12 місяців відповідно (Бреслоу: $p = 0,06$, Мантел–Кокс: $p = 0,04$). Причини втрати трансплантата були розподілені нерівномірно. З 12 випадків втрат трансплантата в групі потрійної терапії, 6 були неімунологічного характеру (2 хірургічні втрати, 1 рецидивуючий

гломерулонефрит і 3 летальні випадки), а в групі крАТГ була зафіксована 1 втрата трансплантата через венозний тромбоз. Гостре або хронічне відторгнення встановлено в 6 із 12 випадків втрат трансплантата в групі потрійної терапії (50%) і в 4 з 5 випадків втрат трансплантата в групі крАТГ (80%). Коли розрахунки виживаності трансплантата були цензуровані за неімунологічними випадками втрати трансплантата, було встановлено значно меншу різницю, проте зі збереженням переваги на користь крАТГ щодо оцінки однорічної виживаності трансплантата (84% для групи потрійної терапії та 91% для групи крАТГ).

При порівнянні функції трансплантата через 1 рік сироватковий креатинін становив 168 ± 77 ммоль/л у групі потрійної терапії проти 146 ± 56 ммоль/л у групі крАТГ (без статистично значущої різниці в результаті), проте кліренс інуліну становив 37 ± 15 мл/хв проти 49 ± 18 мл/хв відповідно ($p = 0,005$).

До фармакоеконічного аналізу включено результати клінічної ефективності застосування крАТГ в порівнянні з відсутністю індукційної терапії у дорослих пацієнтів за даними публікації *Thibaudin et al, 1998* щодо:

- частоти гострих відторгнень, підтверджених біопсією, 27 (64%) в групі потрійної терапії та 18 (38%) у групі крАТГ ($p = 0,02$);
- виживаності трансплантата в групі потрійної терапії 81% та в групі крАТГ – 94% через 6 місяців; 76% в групі потрійної терапії проти 89% в групі крАТГ через 12 місяців (Бреслоу: $p = 0,06$; Мантел–Кокс: $p = 0,04$);
- виживаності пацієнтів відповідно до причини втрати трансплантата (3 випадки смерті в групі без індукції).

В досьє були представлені обмеження дослідження (публікація *Thibaudin et al, 1998*): невелика кількість пацієнтів в порівнюваних групах, використання застарілих протоколів імуносупресивної терапії хворих, в тому числі, відсутність застосування такролімусу, що наразі поширений для подібних пацієнтів.

Отже, за висновками заявника дані щодо порівняльної клінічної ефективності застосування крАТГ і відсутності індукції у дорослих реципієнтів ниркового трансплантату, було визначено за результатами публікації *Thibaudin et al, 1998*. Частота підтверджених біопсією гострих відторгнень становила 64% у групі без індукції та 38% у групі крАТГ ($p = 0,02$); виживаність трансплантата – 76% проти 89% через 12 місяців відповідно (Бреслоу: $p = 0,06$; Мантел–Кокс: $p = 0,04$); 3 пацієнта (7,1%) в групі без індукції померли. Частота відстроченої функції трансплантата була співставною (33% та 28% в групах без індукції та крАТГ відповідно).

За результатами аналізу безпеки відповідно до даних публікації *Thibaudin et al., 1998* застосування крАТГ в порівнянні з відсутністю індукційної терапії для дорослої популяції було встановлено, що ПР були подібними в обох групах, окрім лейкопенії (43% проти 17%, $p = 0,007$) і тромбоцитопенії (32% проти 17%, $p = 0,008$). Не було встановлено різниці між групою потрійної терапії та групою крАТГ щодо виникнення лихоманки (26% проти 36%), ЦМВ-інфекції (40% проти 59%), інфекції ВЕБ та вірусу простого герпесу (4% проти 4%), серйозної бактеріальної інфекції (12% проти 13%), інфекції сечовивідних шляхів (26% проти 24%), гамапатії (12% проти 8%) та злоякісних новоутворень (7% проти 2%). Відстрочена функція трансплантата, яка може призвести до відторгнення, спостерігалася у 33% пацієнтів у групі потрійної терапії та у 28% пацієнтів у групі крАТГ (статистично значуща різниця в результатах відсутня).

В таблиці 8 наведено результати порівняння показників безпеки щодо застосування крАТГ в порівнянні з відсутністю індукційної терапії для дорослої популяції за даними публікації *Thibaudin et al., 1998*, що було включено в подальший фармакоеконічний аналіз.

Таблиця 8. Результати порівняння показників безпеки застосування крАТГ в порівнянні з відсутністю індукційної терапії для дорослої популяції за даними публікації *Thibaudin et al., 1998*

Опис	<i>Thibaudin et al., 1998</i>
------	-------------------------------

	крАТГ	відсутність індукції	Відносний ризик (95% CI)*	Відмінність ризиків (95% CI)
Загальна кількість пацієнтів	47	42	-	-
Середній вік реципієнта, років	47±12	46±13	-	-
Загальна кількість смертей	0	3	0.1280 (95% CI 0.0068, 2.4076)	-0.12% (95% CI -4.90%, 4.66%)
Лихоманка	36%	26%	1.3810 (95% CI 0.7326, 2.6036)	10.00% (95% CI -9.09%, 29.09%)
Інфекції СВШ	24%	26%	0.8936 (95% CI 0.4329, 1.8446)	2.00% (95% CI -20.03%, 16.03%)
Серйозні бактеріальні інфекції	13%	12%	1.0723 (95% CI 0.3529, 3.2587)	1.00% (95% CI -12.75%, 14.75%)
ЦМВ інфекція	59%	40%	1.4718 (95% CI 0.9519, 2.2759)	19.00% (95% CI -1.43%, 39.43%)
ВЕБ та вірус герпесу	4%	4%	0.8936 (95% CI 0.1316, 6.0668)	No difference (95% CI -8.16%, 8.16%)
Гамапатії	8%	12%	0.7149 (95% CI 0.2054, 2.4883)	-4.00% (95% CI -16.52%, 8.52%)
Злоякісні новоутворення	2%	7%	0.2979 (95% CI 0.0322, 2.7553)	-5.00% (95% CI -13.69%, 3.69%)

*для розрахунку RR було розраховано кількість випадків в групі шляхом множення відсотку випадків на загальну кількість хворих з округленням до цілого, після чого пораховано RR; Risk difference розраховано за відсотковими значеннями

Варто зауважити, що лейкопенію (43% в групі крАТГ проти 17% в групі відсутності індукції, $p = 0,007$) та тромбоцитопенію (32% в групі крАТГ проти 17% в групі відсутності індукції, $p = 0,008$) заявником не було включено до розрахунків вартості лікування ПР в моделі в MS Excel без обґрунтування.

Гамапатії, про які повідомляється в публікації *Thibaudin et al., 1998*, не було включено в подальший аналіз безпеки, оскільки зазначений вид ПР не вимагає лікування⁶².

За результатами проведеної оцінки методологічної якості заявником було встановлено помірний ризик систематичної помилки публікації *Thibaudin et al., 1998* при використанні інструменту «Risk Of Bias – 2 (RoB 2)».

Уповноваженим органом було проаналізовано результати клінічної ефективності та безпеки застосування крАТГ в порівнянні з відсутністю індукції для дорослих пацієнтів за даними публікації *Thibaudin et al., 1998*.

За даними рандомізованого проспективного порівняльного дослідження (*Thibaudin et al., 1998*) було встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах щодо застосування крАТГ в порівнянні з відсутністю індукції за оцінкою частоти гострих відторгнень, підтверджених біопсією ($p = 0,02$), а також за оцінкою можливих епізодів гострих відторгнень ($p = 0,008$). За оцінкою виживаності трансплантата наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результаті було встановлено для групи крАТГ в порівнянні з групою відсутності індукційної терапії відповідно до статистичного критерію Мантел-Кокс ($p = 0,04$), за статистичним критерієм Бреслоу статистично значуща різниця в результаті відсутня ($p = 0,06$).

За оцінкою функції трансплантата через 1 рік зберігалась клінічна перевага щодо рівнів кліренсу інуліну ($p = 0,005$) та сироваткового креатиніну (статистично значуща різниця в результатах відсутня).

⁶² <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mgus/diagnosis-treatment/drc-20352367#:~:text=more%20related%20information-,Treatment,the%20condition.%20Checkups%20likely%20will%20start%20six%20months%20after%20your%20diagnosis.,-Watchful%20waiting>

При проведенні верифікаційного аналізу базових характеристик пацієнтів за даними публікації *Thibaudin et al., 1998* уповноваженим органом було встановлено, що 63 пацієнти з загальної кількості пацієнтів (89 пацієнтів) мали рівень PRA більше 20%. Також в публікації зазначено, що в дослідженні приймали участь 29 пацієнтів, які отримали другий трансплантат та 20 пацієнтів, що мали позитивний результат В-клітинного крос-матч тестування. Таким чином, враховуючи наявні дані в публікації, більшість пацієнтів мали високий імунологічний ризик, що відповідає визначеній цільовій популяції заявником в досьє, однак у дослідженні високий імунологічний ризик не був одним з критеріїв включення.

За результатом проведення аналізу безпеки щодо застосування крАТГ та відсутності індукції відповідно до даних публікації *Thibaudin et al., 1998* не було встановлено статистично значущої різниці щодо частоти виникнення ПР, окрім лейкопенії ($p = 0,007$) та тромбоцитопенії ($p = 0,008$).

Оцінку методологічної якості рандомізованого проспективного дослідження, яке представлено в публікації *Thibaudin et al., 1998*, було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови) та було встановлено низьку методологічну якість, враховуючи відсутність інформації щодо розрахунку статистичної потужності, методів рандомізації та засліплення.

Отже, за даними публікації *Thibaudin et al., 1998* підтверджено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах щодо застосування крАТГ для дорослих пацієнтів в порівнянні з відсутністю індукційної терапії щодо оцінки частоти гострих відторгнень, виживаності трансплантата та функції трансплантата. Летальних випадків в групі застосування крАТГ впродовж дослідження встановлено не було. Проте, враховуючи низьку методологічну якість дослідження, отримані результати варто інтерпретувати з обережністю.

З метою представлення результатів порівняльної клінічної ефективності щодо застосування крАТГ та відсутності індукції для дитячої популяції в досьє було проаналізовано результати дослідження реальних даних відповідно до публікації “Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen” (далі - *Sampaio et al., 2010*⁶³).

За даними публікації *Sampaio et al., 2010*, використовуючи базу даних OPTN/UNOS станом на 20 серпня 2008 р., було відібрано 4250 пацієнтів молодше 21 року, які перенесли трансплантацію нирки протягом 2004–2007 років. Відібрана когорта (69% від загальної кількості пацієнтів) була розділена на 3 групи відповідно до типу індукції: відсутність індукції (20,5% пацієнтів), антитіла до рецептора інтерлейкіну 2 (базиліксимаб або даклізумаб, 43,3% пацієнтів; далі - IL-2RA) і крАТГ (36,2% пацієнтів). Всі пацієнти отримували потрібну імуносупресивну терапію та стероїди. На основі даних публікації *Sampaio et al., 2010* в досьє представлено аналіз результатів клінічної ефективності застосування крАТГ для дитячої популяції в порівнянні з групою пацієнтів, які не отримували індукційну терапію.

Було порівняно вихідні характеристики реципієнта, донора та трансплантата, а також підтримуючі імуносупресивні препарати при виписці. Повідомлялось про ранню (6 місяців і 1 рік) і пізню (3 роки) загальну виживаність трансплантата та виживаність пацієнтів, а також співвідношення ризику, пов'язаного з гострим відторгненням і втратою трансплантата. Загальна втрата трансплантата визначалася як повернення до діалізу, повторна трансплантація або смерть із функціонуючим трансплантатом.

Для оцінки ймовірності розвитку гострого відторгнення використовували моделі логістичної регресії. Для створення кривих виживаності використовувався метод Каплана-Мейєра, для аналізу втрати трансплантата використовувалась регресійна модель Кокса.

⁶³ Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, et al. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant.* 2010;14(6):770-778. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01335.x>

В досьє вказано, що найбільш клінічно значущими відмінностями пацієнтів були вищий відсоток повторної трансплантації, рівень PRA>20, трансфузії перед трансплантацією та дві несумісності HLA DR у групі крАТГ порівняно з групою відсутності індукції. Група відсутності індукції мала найвищий відсоток превентивних трансплантацій та проміжні значення повторної трансплантації та середнього значення рівня PRA порівняно з групами IL2-RA та крАТГ. Таким чином, заявником вказано, що крАТГ вірогідно використовувався в високосенсибілізованій групі, тоді як відсутність індукції в менш імуносенсибілізованій групі. Більшість реципієнтів після виписки отримували такролімус та мофетилу мікофенолат. Всі реципієнти при виписці отримували інгібітор кальциневрину та стероїди. За даними реєстру інформація щодо дозування індукційної терапії була недоступна.

Вищий рівень частоти випадків відстроченої функції трансплантата спостерігався в групі крАТГ без статистично значущої різниці в результатах в порівнянні з групою без індукції. Епізоди гострого відторгнення під час виписки, через 6 місяців, через 1 рік і використання антитіл для лікування епізодів відторгнення в 1 рік істотно не відрізнялись між групами дослідження. Після проведення коригування з урахуванням спотворюючих факторів, застосування крАТГ не було пов'язано зі зниженою ймовірністю гострого відторгнення при виписці, через 6 місяців і 1 рік порівняно з групою без індукції.

Не було встановлено різниці у виживаності пацієнтів між групами дослідження. Виживаність пацієнтів становила приблизно 99% наприкінці першого року та 96% наприкінці третього року в обох групах дослідження (крАТГ проти відсутності індукції). Загальна виживаність трансплантата за нескоригованою кривою Каплана–Мейєра становила через 6 місяців 97% в групі без індукції проти 98% в групі крАТГ; через 1 рік 94% в групі без індукції проти 96% в групі крАТГ; через 3 роки 85% в групі без індукції проти 86% в групі крАТГ.

Обмеженнями зазначеного дослідження, яке представлено в публікації *Sampaio et al., 2010*, є:

- участь пацієнтів до 21 року;
- відсутність інформації щодо дозування ЛЗ;
- призначення крАТГ в групі високосенсибілізованих пацієнтів порівняно із групою відсутності індукції, що могло вплинути на отримані результати;
- в дослідженні не було проаналізовано зв'язок застосування індукційної імуносупресивної терапії із ризиком розвитку інфекційних захворювань через обмеженість інформації в реєстрі.

Отже, за висновками заявника у дітей, за результатами публікації *Sampaio et al., 2010*, виживаність пацієнтів становила приблизно 99% наприкінці першого року та 96% наприкінці третього року в обох групах порівняння. Загальна виживаність трансплантата за нескоригованою кривою Каплана–Мейєра становила 94% та 96% через рік; 85% та 86% через 3 роки відповідно для груп без індукції та крАТГ. Також заявником в досьє були надані результати щодо оцінки частоти виникнення реакції гострого відторгнення і відстроченої функції трансплантата в групах без індукції і крАТГ становила 13,3% проти 13,9% і 4,4% проти 6,8% відповідно.

Оцінку методологічної якості публікації *Sampaio et al., 2010* в досьє проведено не було.

В досьє вказано, що в дослідженні реальних даних для дитячої популяції, яке представлено в публікації *Sampaio et al., 2010*, не було проаналізовано показники безпеки застосування крАТГ проти відсутності індукції, а саме виникнення інфекційних захворювань або онкологічних ускладнень, через що дослідження, яке представлено в публікації *Sampaio et al., 2010*, не було включено до аналізу показників безпеки.

Результати щодо аналізу показників безпеки застосування крАТГ в порівнянні з відсутністю індукційної терапії у дитячої популяції в досьє було представлено за даними публікації *Baron et al., 2007* (таблиця 10).

Таблиця 10. Результати порівняння показників безпеки крАТГ проти відсутності індукції у дитячої популяції за даними публікації *Baron et al., 2007*

Опис	Baron et al., 2007			
	крАТГ n (%)	відсутність індукції n (%)	Відносний ризик (95% CI)*	Відмінність ризиків (95% CI)
Загальна кількість пацієнтів	12	47	-	-
Середній вік реципієнта, років	14.5±4.8	14.1±5.2	-	-
ЦМВ інфекція	1 (8%)	6 (13%)	0.6528 (95% CI 0.0866, 4.9204)	-4.43% (95% CI -22.75%, 13.89%)
ПТЛЗ	0 (0%)	2 (4%)	0.7385 (95% CI 0.0377, 14.4508)	-4.26% (95% CI -16.45%, 7.94%)

Уповноваженим органом проаналізовано ретроспективне дослідження за даними публікації *Samraio et al., 2010*, що представлено в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

До фармакоекономічного аналізу були включені результати з публікації *Samraio et al., 2010* щодо оцінки:

- гострого відторгнення за перший рік 13,9% в групі крАТГ проти 13,3% в групі відсутності індукції (при проведенні верифікації уповноваженим органом було встановлено, що показник гострого відторгнення для групи відсутності індукційної терапії за даними публікації *Samraio et al., 2010*, становить 13,8%);

- відстроченої функції трансплантата 6,8% в групі крАТГ проти 4,4% в групі відсутності індукції (при проведенні верифікації уповноваженим органом було встановлено, що показник відстроченої функції трансплантата для групи відсутності індукційної терапії за даними публікації *Samraio et al., 2010*, становить 5,2%);

- загальної виживаності трансплантата за перший рік становить 96% в групі крАТГ проти 94% в групі відсутності індукції; через три роки 86% в групі крАТГ проти 85% в групі відсутності індукції;

- виживаності на кінець 1 року становить 99% та через три роки 96% в обох групах порівняння.

За даними оцінки результатів щодо виживаності пацієнтів дитячого віку (*p*-значення не представлено) та загальної виживаності трансплантата (*p* = 0,42) не було встановлено різниці між групами крАТГ та відсутності індукції.

За даними оцінки відстроченої функції трансплантата та середнього рівня креатиніну відсутня клінічна перевага в групі крАТГ в порівнянні з групою відсутності індукції. За даними оцінки гострих відторгнень, гострих відторгнень через 6 місяців, через 1 рік та гострих відторгнень, які потребували застосування антитіл, не було встановлено наявності переваги в групі крАТГ в порівнянні з групою відсутності індукції.

Варто зауважити, що досліджувані групи порівняння були неспівставні за етнічною приналежністю (*p*=0,007), кількістю часу на діалізі (*p*=0,004), кількістю повторних трансплантацій (*p*<0,001), середнім піковим рівнем PRA (*p*=0,04), застосуванням інгібіторів кальциневрину (такролімус, циклоспорин) та іншими показниками.

Також, при проведенні верифікаційного аналізу уповноваженим органом було встановлено, що серед досліджуваних 1060 пацієнтів в групі крАТГ та 600 пацієнтів в групі відсутності індукції, піковий рівень PRA>20% було встановлено у 42,5% в групі крАТГ та 34,5% в групі відсутності індукції, а кількість повторних трансплантацій було проведено у 17,92% та 9,17% пацієнтів відповідно, що свідчить про нерівномірний розподіл високосенсибілізованих пацієнтів в групах дослідження. Таким чином, вищезазначені фактори можуть свідчити про ймовірність наявності високого імунологічного ризику не у всієї когорти досліджуваних пацієнтів.

Враховуючи відсутність даних щодо частоти виникнення ПР в публікації *Samraio et al., 2010*, аналіз безпеки щодо застосування крАТГ проти відсутності індукції для дитячої популяції заявником представлено на основі публікації *Baron et al., 2007*. За даними публікації

Baron et al., 2007 було встановлено, що ЦМВ інфекції та ПТЛЗ частіше виникали в групі відсутності індукції.

Оцінку методологічної якості ретроспективного порівняльного когортного дослідження, яке представлено в публікації *Sampaio et al., 2010*, було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови) та було встановлено прийнятну методологічну якість, оскільки незважаючи на ретроспективний аналіз даних, гетерогенність базових характеристик пацієнтів, використання даних великої вибірки пацієнтів з реєстру OPTN/UNOS забезпечує статистичну потужність та можливість узагальнення результатів щодо оцінки отриманих результатів клінічної ефективності.

Отже, за результатами аналізу показників клінічної ефективності застосування кРАТГ в порівнянні з відсутністю індукції за даними ретроспективного дослідження (публікація *Sampaio et al., 2010*) у реципієнтів трансплантованої нирки молодше 21 року не було встановлено клінічної переваги досліджуваного ЛЗ. Проте отримані результати варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи нерівномірний розподіл високосенсибілізованих пацієнтів.

Загальні висновки порівняльної клінічної ефективності та безпеки

Варто зауважити, що композитні кінцеві точки використовуються в дослідженнях індукційної терапії при трансплантації нирки для оцінки ефективності лікування та дозволяють накопичувати дані за більш короткий проміжок часу шляхом поєднання кількох клінічно значущих параметрів, які збільшують частоту подій⁶⁴. Тому використання композитних точок дозволяє отримати комплексну оцінку ефективності індукційної терапії, оскільки враховує декілька важливих аспектів результату лікування одночасно.

Підсумовуючи вищезазначену інформацію, за даними представленого аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом було встановлено:

- за даними однорічного зрізу даних (публікація **Brennan et al., 2006**) за участі дорослих пацієнтів було встановлено наявність клінічної переваги застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом без статистично значущої різниці в результатах за оцінкою чотирьохкомпонентної композитної точки (гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, втрата трансплантату або смерть), а також наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею щодо оцінки гострого відторгнення, підтвердженого біопсією, та гострого відторгнення, яке потребує лікування антитілами; варто зауважити, що за даними дослідження, яке представлено в публікації *Alloway et al., 2019*, було встановлено клінічну перевагу зі статистично значущою різницею в результаті ($p = 0,02$) щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом за оцінкою чотирьохкомпонентної кінцевої точки, відмінної від чотирьохкомпонентної кінцевої точки (*Brennan et al., 2006*). За період 10-річного спостереження (публікація **Lentine et al., 2015**) наявна клінічна перевага щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом за оцінкою трьохкомпонентної композитної точки (відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті), гострого відторгнення, проте без статистично значущої різниці в результатах для дорослих пацієнтів. Переваг щодо показників виживаності пацієнтів та втрати трансплантата з усіх причин встановлено не було. Лейкопенія та тромбоцитопенія частіше виникали в групі кРАТГ в порівнянні з групою базиліксимабу за однорічними даними публікації *Brennan et al., 2006*. За десятирічним зрізом даних щодо оцінки побічних реакцій статистично значущої різниці в результатах встановлено не було;

- за даними ретроспективного дослідження (**Custodio et al., 2024**) встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах щодо застосування кРАТГ проти базиліксимабу за оцінкою композитної кінцевої точки (гостре відторгнення, втрата трансплантата або смерть) для дітей, проте досліджувана популяція

⁶⁴ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10900533/>

не відповідає критеріям високого імунологічного ризику, а режим застосування та дозування кРАТГ, що були застосовані в дослідженні, відрізняється від рекомендованого інструкцією для медичного застосування. Профіль безпеки кРАТГ є порівнюваним з базиліксимабом.

За даними представленого аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки щодо застосування кРАТГ в порівнянні з **відсутністю індукції** було встановлено:

- за даними рандомізованого проспективного дослідження застосування кРАТГ (Thibaudin et al, 1998) значно нижчу частоту гострих відторгнень, кращу функцію трансплантата та вищу виживаність трансплантата мали дорослі пацієнти після трансплантації нирки, які отримували кРАТГ, порівняно з тими, хто не отримував кРАТГ. Варто зауважити, що більшість пацієнтів мали високий імунологічний ризик, однак це не було одним з критеріїв включення пацієнтів у дослідження. Статистично значущу різницю було встановлено щодо частоти виникнення лейкопенії та тромбоцитопенії. Проте, отримані результати варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи низьку методологічну якість дослідження;

- за даними ретроспективного дослідження (Sampaio et al., 2010) не було встановлено статистично значущої різниці в результатах клінічної ефективності для пацієнтів дитячої популяції, проте отримані результати варто інтерпретувати з обережністю, оскільки розподіл високосенсибілізованих пацієнтів є нерівномірним. За даними публікації Baron et al., 2007 було встановлено, що ЦМВ інфекції та ПТЛЗ частіше виникали в групі відсутності індукції.

Підтримуюча імуносупресивна терапія, яка застосовувалась в наданих заявником дослідженнях (Brennan et al., 2006, Custodio et al., 2024, Thibaudin et al, 1998 та Sampaio et al., 2010) відрізнялась, враховуючи різні роки проведення досліджень та зміни в підходах до лікування.

Важливо підкреслити необхідність індивідуального підходу до вибору індукційної терапії, враховуючи ризик відторгнення трансплантату, потенційні ризики інфекцій і гематологічних порушень.

ЛЗ кРАТГ включений до чинного **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)⁶⁵.

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти, що регламентують проведення трансплантації нирки від померлого чи живого родинного донора, імуносупресивної терапії (зокрема індукційної) станом на дату публікації висновку уповноваженого органу в Україні.

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

1. Рекомендації Європейської асоціації урологів з трансплантації нирки (EAU Guidelines on Renal Transplantation), 2024^{66,67}

Рекомендований стандартний режим початкової імуносупресії є ефективним та добре переноситься^{68,69,70,71}. Призначається більшості пацієнтів і складається з наступних ЛЗ:

- інгібітори кальциневрину (переважно такролімус, або циклоспорин);
- мікофенолат (мікофенолат мофетил або мофетилу мікофенолат натрію з кишковорозчинною оболонкою);
- стероїди (преднізолон або метилпреднізолон);

⁶⁵ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

⁶⁶ <https://uroweb.org/guidelines/renal-transplantation/chapter/introduction>

⁶⁷ <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/pocket-guidelines/EAU-Pocket-on-Renal-Transplantation-2024.pdf>

⁶⁸ [https://www.eu-openscience.europanurology.com/article/S1569-9056\(16\)30082-3/fulltext](https://www.eu-openscience.europanurology.com/article/S1569-9056(16)30082-3/fulltext)

⁶⁹ Kidney Disease Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 3: S1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845597>

⁷⁰ Bamoulid, J., et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. Transpl Int, 2015. 28: 891. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752992>

⁷¹ Jones-Hughes, T., et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. Health Technol Assess, 2016. 20: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27578428>

- індукційна терапія (перевага надається базиліксимабу у пацієнтів з низьким і стандартним ризиком, антитимоцитарний глобулін (АТГ) застосовується у пацієнтів з високим ризиком).

Для початкової профілактики відторгнення застосовується комбінована терапія інгібітором кальциневрину (переважно такролімусом), мікофенолатом, стероїдами та індукційним агентом (базиліксимаб або антитимоцитарний глобулін), сила рекомендації - сильна.

Антитіла, що виснажують Т-клітини, можна використовувати для індукційної терапії у пацієнтів з високим імунологічним ризиком, сила рекомендації - слабка.

2. Європейський консенсус щодо ведення сенсibilізованих реципієнтів трансплантованої нирки: дослідження Delphi (European Consensus on the Management of Sensitized Kidney Transplant Recipients: A Delphi Study), 2024⁷²

Для індукційної терапії рекомендується застосування ЛЗ, які виснажують лімфоцити, алектумумаб або АТГ замість ІL-2RAs.

3. Рекомендації з клінічної практики щодо післяопераційного догляду за реципієнтами ниркового трансплантату (Clinical Practice Guideline Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient), 2017/2022⁷³

Індукційна терапія біологічними агентами повинна проводитись у всіх реципієнтів трансплантованої нирки; у пацієнтів з низьким імунологічним ризиком індукційна терапія, як правило, включатиме антагоніст рецептора інтерлейкіну-2; реципієнтам з високим імунологічним ризиком можуть призначатись антитіла, які виснажують Т-лімфоцити (1B).

Індукційна терапія антитілами, які виснажують Т-лімфоцити, також може бути корисною для пацієнтів з низьким імунологічним ризиком з метою уникнення використання стероїдів або інгібіторів кальциневрину (1C).

4. Хвороба нирок: Покращення глобальних результатів (KDIGO) Клінічна практична рекомендація щодо догляду за реципієнтами трансплантованої нирки (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients), 2009⁷⁴

Сила рекомендації (1 - сильна, 2 - слабка) та якість доказів (А - висока, В - помірна, С - низька) представлено у керівництві за системою оцінки GRADE.

Індукційна терапія

Рекомендовано починати використовувати комбінацію імуносупресивних ЛЗ до або під час трансплантації нирки (1A).

Рекомендовано включати індукційну терапію біологічним агентом як частину початкової імуносупресивної схеми у реципієнтів після трансплантації нирки (1A):

- рекомендовано використовувати інтерлейкін-2-RA (ІL2-RA) в якості першої лінії індукційної терапії (1B);

- для реципієнтів після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком пропонується використовувати ЛЗ, який виснажує лімфоцити, замість ІL2-RA (2B).

Лікування гострого відторгнення

Рекомендовано застосовувати кортикостероїди для початкового лікування гострого клітинного відторгнення (1D):

- пропонується додати або відновити застосування підтримуючих доз преднізолону у пацієнтів, які не приймають стероїди, після епізоду відторгнення (2D);

- пропонується застосування антитіл, які виснажують лімфоцити, або ОКТ3 (антитіла проти Т-клітин, муромонаб) для лікування гострого клітинного відторгнення, яке не відповідає на лікування кортикостероїдами, та повторного гострого клітинного відторгнення (2C).

⁷² <https://www.frontierspartnerships.org/articles/10.3389/ti.2024.12475/full>

⁷³ <https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/FINAL-Post-Operative-Care-Guideline-1.pdf>

⁷⁴ <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline-English.pdf>

Пропонується лікування гострого відторгнення, опосередкованого антитілами, однією або кількома з наступних альтернатив, з або без кортикостероїдів (2С): плазмообмін; внутрішньовенний імуноглобулін; антитіла до CD20; антитіла, які виснажують лімфоцити.

Отже, за даними третинних джерел для проведення індукційної терапії у пацієнтів із термінальною стадією ХХН групи високого імунологічного ризику з метою профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирки перевага надається застосуванню антитимоцитарного глобуліну (ATG).

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 крАТГ порівняно із базиліксимабом та відсутністю індукції заявником використано метод “витрати-ефективність”, в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування крАТГ. Заявником обґрунтовано вибір методу фармакоеконічного аналізу “витрати-ефективність” та “витрати-користь” проведеним оглядом економічних досліджень. В усіх знайдених публікаціях використовувалися методи “витрати-ефективність” та “витрати-користь”.

Звертаємо увагу, що обґрунтування вибору методу фармакоеконічного аналізу має відбуватись відповідно до наявних доказових даних в клінічному розділі досьє щодо показників клінічної ефективності та безпеки порівнюваних медичних технологій, оскільки згідно з Настановою метод фармакоеконічного аналізу завжди обирається відповідно до виявленого та виміряного результату для здоров'я. Проте обрані заявником методи фармакоеконічного аналізу є прийнятними з огляду на наявну статистично значущу різницю у показниках клінічної ефективності між заявленою медичною технологією та базиліксимабом (у дорослих гостре відторгнення, підтверджене біопсією, траплялось у 15,6% пацієнтів в групі крАТГ проти 25,5% в групі базиліксимабу, $p = 0,02$, а гостре відторгнення, яке потребувало лікування антитілами, - у 1,4% проти 8,0% відповідно, $p = 0,005$; у дітей частота випадків гострого відторгнення, підтвердженого біопсією ($Banff \geq IA$), була нижчою в групі крАТГ порівняно із групою базиліксимабу: 10% проти 21%, $p=0,015$). Використання методів “витрати-ефективність” та “витрати-користь” для порівняння крАТГ та відсутності індукції також зумовлене різницею в ефективності технологій (частота підтверджених біопсією гострих відторгнень у дорослих: 64% у групі без індукції та 38% у групі крАТГ ($p=0,02$); у дітей частота виникнення реакції гострого відторгнення і відстроченої функції трансплантата в групах без індукції і крАТГ склала 13,8% проти 13,9% і 5,2% проти 6,8% відповідно).

Розроблена модель Маркова передбачає перебування пацієнта в одному з трьох можливих станів: “Функціонуючий трансплантат” (Functioning graft), “Діаліз” (Dialysis), “Смерть” (Death). Модель не передбачала можливість отримання пацієнтами, що перейшли в стан “Діаліз”, повторної трансплантації нирки. Модель передбачає можливий перехід зі стану “Функціонуючий трансплантат” в стан “Діаліз”, зі стану “Функціонуючий трансплантат” в стан “Смерть” та зі стану “Діаліз” в стан “Смерть”. Модель не передбачає рух у зворотному напрямку.

Модель також враховувала ймовірність виникнення у пацієнтів відстроченої функції трансплантата (Delayed graft function, DGF), що передбачає необхідність застосування діалізу у якості замісної ниркової терапії зазвичай протягом тижня після трансплантації⁷⁵, реакції гострого відторгнення (Acute rejection, AR), що є відносно поширеним ускладненням у пацієнтів, особливо серед пацієнтів високого ризику, протягом першого року після трансплантації. Для врахування довгострокових наслідків індукційної імуносупресивної терапії, заявником було доповнено модель даними реального світу щодо щорічних показників втрати трансплантата та смертності пацієнтів, коли зазначені відомості не були відомі з основних досліджень, відповідно до звітів Європейських реєстрів хворих з трансплантованою

⁷⁵<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/delayed-graft-function>

ниркою, відповідно до рекомендацій клінічних експертів. В моделі також враховувались довгострокові наслідки підвищеної ймовірності виникнення онкологічних захворювань у пацієнтів, що перебували в стані “Функціонуючий трансплантат” і отримували підтримуючу імуносупресію.

Розрахунки базуються на марківських ланцюгах з 1-річними циклами та часовим горизонтом у 10 років. Часовий горизонт обумовлений клінічними особливостями стану після трансплантації та тим, що саме термін 1 та 10 років після трансплантації є визначальним у виникненні можливих ускладнень.

Результати фармакоеконічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 11.

Таблиця 11. Результати фармакоеконічного аналізу антитимоцитарного глобуліну кролячого із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> антитимоцитарний глобулін кролячий (крАТГ) на додаток до підтримуючої імуносупресивної терапії: такролімус, мофетилу мікофенолат, метилпреднізолон.</p> <p><i>Компаратори:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) базиліксимаб на додаток до підтримуючої імуносупресивної терапії: такролімус, мофетилу мікофенолат, метилпреднізолон (основний компаратор); 2) відсутність індукції, тобто виключно підтримуюча імуносупресивна терапія: такролімус, мофетилу мікофенолат, метилпреднізолон (додатковий компаратор). <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі (окрім вагітних) та діти із термінальною стадією ХХН групи високого імунологічного ризику, яким проводиться індукційна імуносупресивна терапія з метою профілактики відторгнення трансплантату при трансплантації нирки.</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 10 років, довжина циклу - 1 рік.</p> <p>Середній вік дорослих у моделі становить 54 роки (середньозважений вік за даними публікації Tanriover, 2016⁷⁶, в якій проаналізовано реєстр UNOS (United Network for Organ Sharing Registry) за період з 2000 по 2012 рік, та щорічного звіту британського реєстру UKRR (UK Renal Registry) за 2022 рік).</p> <p>Середній вік дітей у моделі становить 13 років (середньозважений вік за даними публікацій Raid 2021^{77,78}, в яких аналізувались</p>

⁷⁶Tanriover B, Jaikaransingh V, MacConnara MP, Parekh JR, Levea SL, Ariyamuthu VK, Zhang S, Gao A, Ayvaci MUS, Sandikci B, Rajora N, Ahmed V, Lu CY, Mohan S, Vazquez MA. Acute Rejection Rates and Graft Outcomes According to Induction Regimen among Recipients of Kidneys from Deceased Donors Treated with Tacrolimus and Mycophenolate. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Sep 7;11(9):1650-1661. doi: 10.2215/CJN.13171215.

⁷⁷Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric live-donor-kidney transplant-recipients' outcomes by immunosuppression induction received in the United States. Pediatr Transplant. 2021 Aug;25(5):e13925. doi: 10.1111/ptr.13925.

⁷⁸Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric deceased-donor kidney transplant recipients outcomes by immunosuppression induction received in the United States. Pediatr Transplant. 2021 Aug;25(5):e13928. doi: 10.1111/ptr.13928.

		<p>STRT/OPTN (Scientific registry of transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network) дані щодо дітей з первинним трансплантатом нирки від живого донора та від мертвого донора за період з 2000 по 2018 роки, ретроспективного дослідження 40 років роботи відділення педіатричної нефрології в Севільї⁷⁹ та щорічного звіту UKRR за 2022 рік⁸⁰).</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки:</p> <p>1) ймовірності переходів дорослих пацієнтів між станами Маркова для порівняння кРАТГ та базиліксимабу були визначені на основі клінічних показників ефективності, представлених у публікації Lentine, 2015⁸¹ та Brennan, 2006⁸², а для дітей - із публікації Custodio, 2024⁸³.</p> <p>2) для порівняння кРАТГ з відсутністю індукції для застосування у дорослих пацієнтів - з публікації Thibaudin, 1998⁸⁴, а для дітей - із публікації Sampaio, 2010⁸⁵ та Baron, 2007⁸⁶ (безпека).</p> <p>Дані щодо корисності: дані щодо якості життя для станів моделі та щодо зниження якості життя при виникненні ускладнень, було взято з публікації Morton et al.2009⁸⁷.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 10 річного горизонту моделювання було отримано наступні результати:</p> <p>1) порівняно із базиліксимабом</p> <ul style="list-style-type: none">• дорослі: 6,54 YLG для кРАТГ та 6,82 YLG для базиліксимабу, 4,78 QALY для кРАТГ та 4,89 QALY для базиліксимабу;• діти: 8,38 YLG для кРАТГ та 8,22 YLG для базиліксимабу, 6,28 QALY для кРАТГ та 6,16 QALY для базиліксимабу. <p>Застосування кРАТГ порівняно з базиліксимабом забезпечує додаткові 0,16 YLG та 0,13 QALY для дітей, враховуючи дисконтування, при застосуванні у дорослих кРАТГ є менш ефективним ніж базиліксимаб.</p> <p><i>Згідно з моделі заявника, яка була побудована на основі даних ретроспективного 10-річного спостереження (Lentine et al., 2015), у групі базиліксимабу більше пацієнтів у кількісному значенні</i></p>
--	--	---

⁷⁹ Fijo J, Sánchez-Moreno A. Life after a pediatric kidney transplant. Nefrologia (Engl Ed). 2023 Sep-Oct;43(5):606-615. doi: 10.1016/j.nefro.2023.10.006.

⁸⁰ <https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%2026th%20Annual%20Report%20Chapter%208%20-%20C%26YP%20-%202024-07-07.pdf>

⁸¹ Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC. Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants. Trials. 2015 Aug 19;16:365. doi: 10.1186/s13063-015-0891-y.

⁸² Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl J Med. 2006 Nov 9;355(19):1967-77. doi: 10.1056/NEJMoa060068.

⁸³ Custodio LFP, Martins SBS, Viana LA, Cristelli MP, Requião-Moura L, Chow CYZ, Camargo SFDN, Nakamura MR, Foresto RD, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana J. Efficacy and safety of single-dose anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: A retrospective comparative cohort study. Pediatr Transplant. 2024 May;28(3):e14713. doi: 10.1111/ptr.14713

⁸⁴ Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP, Diab N, Laurent B, Berthoux F. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. Nephrol Dial Transplant. 1998 Mar;13(3):711-5. doi: 10.1093/ndt/13.3.711

⁸⁵ Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. Pediatr Transplant. 2010 Sep 1;14(6):770-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01335.x

⁸⁶ Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, Baqai W, Weissman J, Franco E, Zuppan C, Concepcion W. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. Pediatr Transplant. 2008 Feb;12(1):32-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00764.x

⁸⁷ Morton RL, Howard K, Webster AC, Wong G, Craig JC. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jul;24(7):2258-69. doi: 10.1093/ndt/gfp174.

		<p>залишаються живими, але у них виникає більше гострих відторгнень (тобто пацієнти знаходяться на діалізі і тому в довгостроковій перспективі на них виникає більше витрат), але оскільки пацієнти продовжують жити - ефективність базиліксимабу вважається вищою, оскільки вимірюється в dodаних роках життя.</p> <p>2) порівняно із відсутністю індукції</p> <ul style="list-style-type: none"> • дорослі: 7,93 LYG для крАТГ та 7,25 LYG для відсутності індукції, 5,85 QALY для крАТГ та 5,26 QALY для відсутності індукції; • діти: 8,25 LYG для крАТГ та 8,25 LYG для відсутності індукції, 6,15 QALY для крАТГ та 6,12 QALY для відсутності індукції. <p>Застосування крАТГ порівняно з відсутністю індукції забезпечує додаткові 0,68 LYG та 0,59 QALY для дорослих та 0,002 LYG та 0,03 QALY для дітей, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вартість курсу терапії лікарськими засобами; • витрати на додаткові/супутні лікарські засоби та/або медичні вироби (премедикація); • витрати на діагностику/лабораторні дослідження, що необхідні перед застосуванням лікарського засобу; • вартість лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення. <p>Непрямі витрати не були включені в аналіз.</p> <p>Ціна на антитимоцитарний глобулін кролячий представлена з Реєстру оптово-відпускних цін та становить 6 393,8 грн за упаковку (ліофілізований порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 25 мг; №1) відповідно до наказу МОЗ України від від 14.02.2024 № 250.</p> <p>Спосіб застосування при профілактиці гострої реакції відторгнення трансплантата: 1-1,5 мг/кг маси тіла на добу протягом 2–9 днів після трансплантації нирки.</p> <p>Ціну лікарського засобу порівняння (базиліксимаб) було визначено за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro⁸⁸, яка становила 49 281,39 грн (ліофілізат для розчину для ін'єкцій 20 мг флакон з розчинником (вода для ін'єкцій) по 5 мл в ампулах, № 1).</p> <p>Оскільки додатковою технологією порівняння була визначена відсутність індукційної імуносупресивної терапії, ціна зазначеної технології не піддавалась визначенню.</p> <p>Вартість курсу застосування крАТГ для дорослих становить 126 277,55 грн, а курсу базиліксимабу - 98 562,78 грн. Для дітей витрати на застосування крАТГ становлять 53 920,46 грн, а базиліксимабу - 70 506,52 грн.</p> <p>1) порівняно з базиліксимабом</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати за результатами моделювання для дорослих: <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 1 227 522,88 грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (базиліксимаб)</p>

⁸⁸ <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-02-20-003670-a>

		<p>на горизонт моделювання 10 років з дисконтуванням 3%: 1 379 581,39 грн. Різниця витрат порівняно із базиліксимабом: -152 058,51 грн.</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати за результатами моделювання для дітей: <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 762 711,88 грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (базиліксимаб) на горизонт моделювання 10 років з дисконтуванням 3%: 771 352,18 грн. Різниця витрат порівняно із базиліксимабом: -8 640,31 грн.</p> <p>2) порівняно з відсутністю індукції</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати за результатами моделювання для дорослих: <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 1 432 867,87 грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (відсутність індукції) на горизонт моделювання 10 років з дисконтуванням 3%: 1 293 526,28 грн. Різниця витрат порівняно із відсутністю індукції: 139 341,59 грн.</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати за результатами моделювання для дітей: <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: 816 129,02 грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (відсутність індукції) на горизонт моделювання 10 років з дисконтуванням 3%: 793 091,79 грн. Різниця витрат порівняно із відсутністю індукції: 23 037,23 грн.</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER:</p> <p>1) порівняно із базиліксимабом</p> <ul style="list-style-type: none"> • дорослі: менш ефективна та менш витратна технологія; • діти: більш ефективна та менш витратна технологія (домінуюча технологія). <p>2) порівняно із відсутністю індукції</p> <ul style="list-style-type: none"> • дорослі: 204 776,10 грн/LYG, 236 117,98 грн/QALY; • діти: 12 580 975,86 грн/LYG, 672 844,69 грн/QALY. <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний та ймовірнісний аналізи чутливості. Результати однофакторного аналізу представлені у вигляді діаграми-торнадо. Межі варіабельності показників були визначені за верхньою і нижньою межею конфіденційних інтервалів, або, у разі відсутності даних щодо конфіденційних інтервалів, було застосовано зміну показника $\pm 20\%$. Параметрами, що найбільше впливають на інкрементальний показник ефективності витрат ICER/QALY:</p> <p>1) при порівнянні з базиліксимабом для дорослих - показник корисності у стані “Діаліз”, показник корисності при функціонуючому трансплантаті на наступні роки, тривалість застосування крАТГ, вартість діалізу, горизонт аналізу; для дітей - рівень смертності при застосуванні крАТГ на 1-й рік, тривалість застосування крАТГ, швидкість втрати трансплантата при застосуванні базиліксимабу на 1-й рік, горизонт аналізу, швидкість втрати трансплантата при застосуванні крАТГ на 1-й рік;</p>

		<p>2) при порівнянні з відсутністю індукції для дорослих - горизонт аналізу, тривалість застосування крАТГ, рівень втрати трансплантата при відсутності індукції протягом 1 року, вартість імуносупресивної терапії, показник корисності при функціонуєчому трансплантаті на наступні роки;</p> <p>для дітей - швидкість втрати трансплантата при застосуванні крАТГ на 3-й рік, рівень втрати трансплантата без індукції на 3-й рік, показник корисності у стані “Діаліз”, тривалість застосування крАТГ, горизонт аналізу.</p> <p>В результаті проведеного ймовірного аналізу чутливості, заявником було встановлено, що крАТГ забезпечує додаткові роки життя, скориговані на якість, в 100% випадків при порівнянні із відсутністю індукції в когорті дорослих та в більше ніж 80% в когорті дітей. При порівнянні із базиліксимабом в когорті дорослих крАТГ забезпечує додаткові роки життя, скориговані на якість лише в приблизно 12% випадків, а в когорті дітей майже в 100% випадків. При цьому, за показником ICER/QALY, було отримано наступні результати: порівняно із відсутністю індукції в когорті дорослих крАТГ є витратно-ефективною або домінуючою технологією в більше ніж 50% випадків; порівняно із відсутністю індукції в когорті дітей крАТГ є витратно-ефективною або домінуючою технологією в майже 30% випадків; порівняно із базиліксимабом в когорті дорослих крАТГ є витратно-ефективною або домінуючою технологією в трохи більше ніж 11% випадків; порівняно із базиліксимабом в когорті дітей крАТГ є витратно-ефективною або домінуючою технологією в більше ніж 90% випадків.</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>1. При побудові моделі заявником було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - припускається, що захворюваність на онкологічні захворювання буде однаковою між порівнюваними технологіями і залежатиме від кількості хворих, що перебувають в стані “Функціонуєчий трансплантат” і отримують підтримуючу імуносупресію; - припускається, що тривалість онкологічного захворювання для моделювання зниження показників якості життя складатиме один цикл; - припускається, що поширеність цукрового діабету, а також нові випадки цукрового діабету після трансплантації (NODAT) будуть однакові в усіх групах пацієнтів, і, отже, його вплив на витрати, на функцію трансплантата та смертність ігнорується для спрощення моделювання; - підвищений ризик анемії не моделювався для пацієнтів, які перебувають на діалізі; - показники QALY в дитячій популяції для станів “Функціонуєчий трансплантат” і “Діаліз” буде співставним із QALY у дорослих, та не буде змінюватись залежно від віку пацієнта; - в моделі не оцінювалась функція нирки щодо показників рівня креатиніну або швидкості клубочкової фільтрації. <p>2. Обмеження аналізу:</p> <p>Реальна смертність пацієнтів і втрата трансплантата може відрізнятись від показників, що використані в моделі, оскільки немає достатньої кількості довгострокових порівняльних досліджень високої методологічної якості, а показники з реєстрів можуть</p>

		занадто усереднювати результати. Відсутність пожиттєвого горизонту (lifetime) через невизначеності та обмеження моделювання на такому тривалому періоді саме в розрізі теми “Трансплантація та ускладнення”. В багатьох міжнародних звітах/дослідженнях горизонт відповідав такому, що використаний в моделі, адже тривалість в 11 років і більше після пересадки нирок втрачає клінічну актуальність.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування крАТГ порівняно з базиліксимабом забезпечує додаткові 0,16 LYG та 0,13 QALY для дітей, враховуючи дисконтування, при застосуванні у дорослих крАТГ є менш ефективним ніж базиліксимаб. Порівняно з відсутністю індукції застосування крАТГ забезпечує додаткові 0,68 LYG та 0,59 QALY для дорослих та 0,002 LYG та 0,03 QALY для дітей, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування крАТГ для профілактики відторгнення трансплантата (при трансплантації нирки) у дорослих (1 227 522,88 грн) є меншими за сукупні витрати на базиліксимаб (1 379 581,39 грн) на 152 058,51 грн, та на 8 640,31 грн меншими при застосуванні у дітей (762 711,88 грн проти 771 352,18 грн відповідно). При порівнянні з додатковим компаратором витрати на крАТГ (1 432 867,87 грн) є більшими порівняно із витратами у разі відсутності індукції (1 293 526,28 грн) на 139 341,59 грн для дорослих пацієнтів та на 23 037,23 грн більшими при застосуванні у дітей (816 129,02 грн та 793 091,79 грн відповідно).

Згідно моделі заявника крАТГ порівняно із базиліксимабом для профілактики відторгнення трансплантата (при трансплантації нирки) у дорослих є менш ефективною та менш витратною технологією, а при застосуванні у дітей крАТГ порівняно з базиліксимабом - більш ефективною та менш витратною технологією (домінуючою технологією).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні крАТГ для профілактики відторгнення трансплантата (при трансплантації нирки) порівняно із відсутністю індукції у дорослих становить 204 776,10 грн/LYG та 236 117,98 грн/QALY; а у дітей - 12 580 975,86 грн/LYG та 672 844,69 грн/QALY.

Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні розрахований показник ICER/QALY при застосуванні крАТГ для дорослих порівняно із відсутністю індукції знаходиться в межах 3 ВВП на душу населення, що відповідає ефективним витратам, при застосуванні для дітей ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення, що відповідає неефективним витратам.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2022 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁸⁹

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

Стосовно порівняння із базиліксимабом:

1. При порівнянні крАТГ з базиліксимабом для дорослих пацієнтів показник гострого відторгнення трансплантату на 1, 5 та 10 роки заявником було отримано з публікації *Lentine, 2015* (таблиця 2 у публікації), всі інші проміжні значення були розраховані шляхом рівномірного розподілу різниці між показниками (щороку відсоток зростає на однакове значення між роками 1-5 та 5-10). Такий підхід є некоректним, оскільки у публікації *Lentine, 2015* наявні криві Каплана-Мейєра для показника гострого відторгнення (рисунок 3(A) у публікації), де відображено щорічні дані щодо гострого відторгнення трансплантату у групі крАТГ та базиліксимабу. Зокрема, наприклад, на рисунку 3(A) публікації *Lentine, 2015* відображено, що у групі крАТГ показник гострого відторгнення у 4 та 5 році не відрізняється, проте за розрахунками заявника у 4 році цей показник є нижчим, ніж у 5 році.

⁸⁹ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Проте, оскільки показник гострого відторгнення у роки 1, 5 та 10 перенесені коректно, цей фактор змінить показник ICER, проте не змінить статус технології за результатом фармакоекономічного аналізу, тобто кРАТГ залишиться менш ефективним та менш витратним порівняно з базиліксимабом.

Варто зауважити, що при розрахунку витрат на застосування кРАТГ порівняно із базиліксимабом заявником не було враховано наступні ПР з публікації Brennan et al., 2006: лейкопенія (33,3% в групі кРАТГ проти 14,6% в групі базиліксимабу), тромбоцитопенія (10,6% в групі кРАТГ проти 5,8% в групі базиліксимабу) без обгрунтування виключення цих побічних реакцій з моделі, що теж могло вплинути на результат фармакоекономічного аналізу.

2. Дані щодо порівняльної клінічної ефективності кРАТГ та базиліксимабу для дітей були отримані заявником із ретроспективного порівняльного когортного дослідження (публікація Custodio, 2024), проте дозування та режим застосування кРАТГ у даному дослідженні не відповідають зазначеним в інструкції для медичного застосування в Україні, оскільки метою дослідження була оцінка ефективності та безпеки базиліксимабу порівняно із однією дозою кРАТГ (3 мг/кг), тоді як в інструкції для медичного застосування в Україні зазначено дозування 1–1,5 мг/кг маси тіла на добу протягом 2–9 днів. Крім того, розрахунок витрат заявником було проведено для дозування відповідно до інструкції для медичного застосування, що створює невідповідність між розрахунком витрат та показниками клінічної ефективності та безпеки.

Таким чином, дані клінічної ефективності та безпеки, а відповідно і результати аналізу ефективності витрат порівняння кРАТГ з базиліксимабом для дітей можуть відрізнитись при використанні рекомендованих інструкцією режиму, тривалості застосування та дозування кРАТГ.

3. Для проведення порівняння кРАТГ із базиліксимабом для дітей (Custodio, 2024), заявником було використано однорічні результати порівняння кРАТГ із базиліксимабом, та перенесено їх на часовий горизонт фармакоекономічного аналізу (10 років).

Варто зазначити, що екстраполяція даних однорічних показників ефективності та безпеки на 10 років створює великий ступінь невизначеності щодо результатів фармакоекономічного аналізу. З огляду на короткий часовий горизонт у дослідженні з публікації Custodio, 2024, а також на те, що гостре відторгнення, втрата трансплантату та смертність пацієнтів не є сталими показниками, уповноважений орган вважає некоректним використання однорічних показників для розрахунку витрат та ефективності на роки 2-10 фармакоекономічного аналізу.

Незважаючи на це, при порівнянні кРАТГ із базиліксимабом для дітей за умови застосування однорічного часового горизонту, кРАТГ залишиться більш ефективною та менш витратною технологією, тобто статус технології не зміниться.

Стосовно порівняння із відсутністю індукції:

4. Для проведення порівняння кРАТГ із відсутністю індукції для дорослих (Thibaudin, 1998), заявником також було використано однорічні результати порівняння кРАТГ із відсутністю індукції, та перенесено їх на часовий горизонт фармакоекономічного аналізу (10 років).

Як уже було зазначено вище, екстраполяція даних однорічних показників ефективності та безпеки на 10 років створює великий ступінь невизначеності щодо результатів фармакоекономічного аналізу. З огляду на короткий часовий горизонт у дослідженні з публікації Thibaudin, 1998, а також на те, що гостре відторгнення, втрата трансплантату та смертність пацієнтів не є сталими показниками, уповноважений орган вважає некоректним використання однорічних показників для розрахунку витрат та ефективності на роки 2-10 фармакоекономічного аналізу.

Крім того, при порівнянні кРАТГ із відсутністю індукції для дорослих показник рівня смертності після трансплантації нирки у 2-10 роки горизонту моделювання був отриманий

відповідно до локальних даних в Україні⁹⁰, проте в модель цей показник внесений як “смерть з функціонуючим трансплантатом” (DWFT, death with functioning kidney transplant). Варто зазначити, що у вищезазначеній публікації відсутня інформація стосовно того, що пацієнти помирають саме із функціонуючим трансплантатом, а також те, що цей показник не враховує смертність впродовж першого року після трансплантації, тобто відображає смертність з другого по десятий роки.

У разі використання однорічного часового горизонту у фармакоеконічному аналізі, показник ICER для кРАТГ порівняно із відсутністю індукції для дорослих зростає та становитиме 1 605 547,96 грн/LYG та 1 344 779,89 грн/QALY (при базовому значенні 204 776,10 грн/LYG та 236 117,98 грн/QALY), а статус ефективності витрат кРАТГ із ефективного (в межах 3 ВВП на душу населення) стає неефективним (ICER/QALY перевищує 5 ВВП на душу населення).

5. Для розрахунку витрат на лікування побічних реакцій при проведенні порівняння кРАТГ із відсутністю індукції для дорослих заявником було використано дані із публікації Thibaudin, 1998, проте не враховано такі побічні реакції як тромбоемболія і лейкопенія. У публікації Thibaudin, 1998 зазначено, що застосування кРАТГ викликало більше випадків лейкопенії порівняно із відсутністю індукції (43% проти 17%, $p=0,007$) і тромбоемболії (32% проти 17%, $p=0,008$), інші ж побічні реакції були подібними в обох групах (інші побічні реакції були враховані заявником у фармакоеконічному аналізі).

Таким чином, неврахування витрат та показників зниження корисності від виникнення лейкопенії та тромбоемболії незначно завищує його ефективність, тобто врахування таких побічних реакцій призвело б до незначного збільшення показника ICER.

6. При розрахунку ефективності витрат кРАТГ порівняно із відсутністю індукції у дітей заявником перенесено результати клінічної ефективності та безпеки із публікації Samraio, 2010, проте значення ймовірності гострого відторгнення та відстроченої функції трансплантата для пацієнтів, яким не проводиться індукція обрано з показників групи індукції базиликсимабом/ даклізумабом (IL-2RA), а не групи відсутності індукції (NoIND).

Крім того, в публікації Samraio, 2010 представлено результат з часовим горизонтом 3 роки, тому для років 4-10 часового горизонту фармакоеконічного аналізу заявником використано показники 5-річної кумулятивної втрати трансплантату, кумулятивної смертності та смертності на діалізі для дітей з трансплантацією нирки за даними реєстрів країн з низьким рівнем доходу із публікації Bonthuis, 2020⁹¹. Такий підхід створює багато невизначеностей з огляду на те, що припускає однакову смертність та втрату трансплантата у групі заявленого лікарського засобу та компаратора, а перерахунок з кумулятивного показника станом на п'ятий рік на щорічний для років 4-10 часового горизонту аналізу створює припущення, що ймовірності виникнення подій будуть однаковими щороку.

Якщо обмежити часовий горизонт до 3 років, що відповідає наявним клінічним даним, і коректно перенести ймовірність виникнення подій для групи відсутності індукції ICER для кРАТГ порівняно із відсутністю індукції для дітей зростає з 672 844,69 грн/QALY до 1 657 586,69 грн/QALY.

Стосовно всіх представлених сценаріїв:

7. Заявником при проведенні фармакоеконічного аналізу було використано ціну на кРАТГ із Реєстру оптово-відпускних цін, яка становить 6393,8 грн за упаковку (ліофілізований порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 25 мг; №1). Відповідно до рекомендацій Настанови для вибору ціни рекомендовано надавати перевагу реальній закупівельній ціні з перспективи системи охорони здоров'я (платника). Відповідно до даних

⁹⁰ Гришук, С., Кільницька, О., & Яремова, М. (2023). ЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ. *Економіка та суспільство*, (47). <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2023-47-45>

⁹¹ Bonthuis M, Cuperus L, Chesnaye NC, Akman S, Melgar AA, Baiko S, Bouts AH, Boyer O, Dimitrova K, Carmo CD, Grenda R, Heaf J, Jahnukainen T, Jankauskiene A, Kaltenegger L, Kostic M, Marks SD, Mitsioni A, Novljan G, Palsson R, Parvex P, Podracka L, Bjerre A, Seeman T, Slavicek J, Szabo T, Tönshoff B, Torres DD, Van Hoec KJ, Ladfors SW, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ. Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe. *Kidney Int*. 2020 Aug;98(2):464-475. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.029. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32709294.

завершених тендерів системи електронних закупівель Prozorro, ціна заявленого лікарського засобу без ПДВ є вищою, ніж зазначено у Реєстрі оптово-відпускних цін (зокрема, в останньому завершеному тендері ціна становила 6 703,99 грн⁹²). Крім того, з огляду на те, що лікарський засіб подається для включення до Національного переліку основних лікарських засобів, необхідним є врахування постачальницько-збутової надбавки.

Проте зміна ціни в моделі за інших сталих умов не змінює висновок за результатами аналізу ефективності витрат для жодного зі сценаріїв, тобто незначно впливає на результати фармакоеконічного аналізу.

8. Заявником при проведенні фармакоеконічного аналізу не врахована локальна загальновікова смертність в Україні. Оскільки середній вік дорослих у моделі становить 54 роки, різниця між смертністю, яка спостерігалась у дослідженнях та загальновіковою смертністю в Україні може вплинути на результати фармакоеконічного аналізу. Проте з огляду на короткий часовий горизонт аналізу вплив загальновікової смертності, ймовірно, буде незначним.

9. Для розрахунку витрат на лікування гострого та хронічного відторгнення трансплантату заявником включено витрати на імуноглобулін людини нормальний, проте даний лікарський засіб включено до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216 та Національного переліку основних лікарських засобів, постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (зі змінами), за іншими показаннями, а саме - лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим, лікування первинних (вроджених) імунодефіцитів та хвороби Кавасакі.

Таким чином, для лікування гострого та хронічного відторгнення трансплантату нирки імуноглобулін людини нормальний не забезпечується за державний кошт з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Виключення витрат на імуноглобулін людини нормальний призведе до зростання показників ICER (для сценаріїв порівняння з відсутністю індукції для дорослих та дітей) у середньому приблизно на 7%, для інших сценаріїв статус технології не зміниться.

Висновки за результатами аналізу

Отже, за результатами проведеної оцінки фармакоеконічного аналізу уповноваженим органом було встановлено, що кРАТГ порівняно із базиліксимабом:

- для дорослих буде менш витратним та менш ефективним;

- для дітей буде менш витратним і більш ефективним для часового горизонту аналізу у 1 рік, проте дані клінічної ефективності та безпеки, а відповідно і результати аналізу ефективності витрат порівняння кРАТГ з базиліксимабом для дітей можуть відрізнятись при використанні рекомендованих інструкцією режиму, тривалості застосування та дозування кРАТГ.

Порівняно із відсутністю індукції - більш ефективний та більш витратний:

- для дорослих - орієнтовний ICER для часового горизонту аналізу у 1 рік становить 1 344 779,89 грн/QALY, але може бути більшим;

- для дітей - 1 657 586,69 грн/QALY з часовим горизонтом аналізу у 3 роки.

Варто зауважити, що надійні довгострокові результати клінічної ефективності та безпеки для кРАТГ наявні лише для порівняння кРАТГ та базиліксимабу для дорослих, а порівняно із відсутністю індукції у дорослих і дітей та порівняно із базиліксимабом у дітей довгострокові дані є невизначеними з огляду на відсутність інформації. Проте оскільки за даними міжнародних джерел відторгнення найбільш часто відбувається в терміни від 6 до 12 тижнів після операції, короткострокові результати, представлені вище, на думку

⁹² <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-11-22-013045-a>

уповноваженого органу теж можуть бути використані для прийняття рішення щодо відшкодування.

Крім того, дозування, тривалість та інтервал застосування кРАТГ є мінливими та визначаються індивідуально, оскільки дозування та інтервали між введеннями можуть бути адаптовані відповідно до індивідуального перебігу захворювання. З огляду на це, значення ICER є варіабельним через значну залежність від індивідуальних характеристик пацієнта та перебігу захворювання.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні кРАТГ порівняно із відсутністю індукції для дорослих відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу та з урахуванням зменшення часового горизонту аналізу відповідно до наявних даних можливе, якщо ціна на лікарський засіб кРАТГ, використана в моделі, буде знижена не менше ніж на 45,6% до рівня 3 478,83 грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на 63,2% до рівня 2 355,97 грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

Порівняно із відсутністю індукції для дітей досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні можливе, якщо ціна кРАТГ, використана в моделі, буде знижена не менше ніж на 44,9% до рівня 3 520,48 грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на 56,8% до рівня 2 760,62 грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування кРАТГ порівняно із застосуванням базиліксимабу та порівняно із відсутністю індукції на підставі змодельованих прямих недисконтованих медичних витрат для імуносупресії при трансплантації: профілактика відторгнення трансплантата (при трансплантації нирки).

Заявником було побудовано сценарії як повного, так і поступового переходу цільової когорти пацієнтів до застосування кРАТГ. З огляду на те, що відповідно до листа до додаткової угоди завершеного тендеру UA-2023-07-04-008115-а системи публічних закупівель Prozorro базиліксимаб виключено із специфікації товарів, оскільки даний лікарський засіб знаходиться у дефектурі у зв'язку з тривалою відсутністю на фармацевтичному ринку України, а також на те, що відповідно до додаткових угод закупівлі заявленого лікарського засобу у 2023 році не були здійснені, уповноваженим органом надалі буде представлено тільки сценарій повного переходу на застосування кРАТГ у порівнянні з базиліксимабом. Крім того, оскільки відсутність індукції не є активним втручанням, у висновку представляється лише повний перехід на кРАТГ порівняно з відсутністю індукції.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до проведеного регресійного аналізу прогнозу кількості пацієнтів, яким необхідна імуносупресія при трансплантації: профілактика відторгнення трансплантата (при трансплантації нирки), в Україні орієнтовна кількість нових пацієнтів, яким може бути показане застосування кРАТГ, за розрахунками заявника буде становити 701 дорослий та 154 дітей на перший рік, 697 дорослих та 153 дітей на другий рік, 693 дорослих та 152 дітей на третій рік, 690 дорослих та 151 дитина на четвертий рік і 686 дорослих та 151 дитина на п'ятий рік аналізу.

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, також впливають на результати аналізу впливу на бюджет.

Таким чином, невизначеність щодо довгострокових результатів порівняльної клінічної ефективності кРАТГ порівняно із відсутністю терапії у дорослих та дітей, а також порівняно із базиліксимабом у дітей впливає на невизначеність результатів аналізу впливу на бюджет в Україні у довгостроковій перспективі та, відповідно, ступеня додаткового впливу

на бюджет крАТГ. Таким чином, проведений заявником аналіз впливу на бюджет з використанням змодельованих витрат крАТГ порівняно із відсутністю індукції у дорослих та дітей, а також порівняно із базиліксимабом у дітей не представляється у висновку у повному обсязі. Надалі аналіз впливу на бюджет для порівняння крАТГ з відсутністю індукції для дорослих та порівняно з базиліксимабом для дітей буде представлено шляхом порівняння витрат на когорту пацієнтів виключно на перший рік аналізу, а порівняння з відсутністю індукції для застосування у дітей - на три роки аналізу, що відповідає наявним клінічним даним.

Аналіз впливу на бюджет для крАТГ порівняно із базиліксимабом у дорослих був проведений з урахуванням параметрів і результатів змодельованого аналізу. Врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічне число живих і померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції не враховувались показники смертності.

Результати аналізу впливу на показники бюджету крАТГ порівняно із базиліксимабом у дорослих наведено у таблиці 12.

Таблиця 12. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування крАТГ у дорослих порівняно із базиліксимабом за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування	701	697	693	690	686
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують базиліксимаб	701	697	693	690	686
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати крАТГ	0	0	0	0	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор - базиліксимаб	0	0	0	0	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких	701	697	693	690	686

планується використовувати крАТГ					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Сценарій 1 – витрати у схемі лікування без крАТГ (з базиликсимабом), грн	182 301 419,51	285 260 213,67	391 452 867,40	494 188 628,43	589 608 637,38
Сценарій 2 – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом - крАТГ, грн	197 215 402,68	282 182 448,52	362 027 201,01	441 461 732,17	519 576 225,84
- з них незмодельовані витрати на крАТГ, грн	88 520 562,55	88 015 452,35	87 510 342,15	87 131 509,50	86 626 399,30
Додатковий вплив на бюджет/ заощадження (зі знаком мінус), грн*	14 913 983,17*	-3 077 765,15*	-29 425 666,40*	-52 726 896,26*	-70 032 411,54*

*у групі базиликсимабу більше пацієнтів у кількісному значенні залишаються живими, але у них виникає більше гострих відторгнень (тобто пацієнти знаходяться на діалізі і тому в довгостроковій перспективі на них виникає більше витрат), але оскільки пацієнти продовжують жити - ефективність базиликсимабу вважається вищою, оскільки вимірюється в доданих роках життя. У перший рік витрати на крАТГ вищі з огляду на те, що прямі витрати виключно на лікарський засіб загалом, більші, ніж для базиликсимабу

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм повного переходу на крАТГ для дорослих порівняно із базиликсимабом встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні крАТГ у перший рік аналізу, що становить 14 913 983,17 грн, а у наступні роки аналізу передбачаються заощадження у розмірі від 3 077 765,15 грн до 70 032 411,54 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 повного переходу дорослих пацієнтів протягом 5 років на застосування крАТГ ("сценарій 2") вплив на бюджет крАТГ буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн) у всі роки аналізу.

При проведенні аналізу впливу на бюджет для крАТГ порівняно із базиликсимабом для цільової популяції 154 дітей заявником було розраховано, що витрати при використанні сценарію відсутності крАТГ (коли всі пацієнти застосовують виключно базиликсимаб) становитимуть 22 308 823,59 грн, а при використанні виключно крАТГ (100% перехід з базиликсимабу на крАТГ) витрати становитимуть 19 286 166,22 грн, з них 7 985 577,27 грн - витрати на заявлений лікарський засіб. Таким чином, повний перехід на крАТГ для дітей порівняно з базиликсимабом може призвести до заощаджень у розмірі 3 022 657,37 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 повного переходу дітей у перший рік з базиліксимабу на застосування кРАТГ вплив на бюджет кРАТГ буде незначним (не перевищуватиме 20 млн грн).

Варто наголосити, що вищезазначені результати аналізу впливу на бюджет порівняння кРАТГ з базиліксимабом у дітей є релевантними для дозування кРАТГ із дослідження Custodio, 2024 (для однієї дози кРАТГ 3 мг/кг), тому при використанні рекомендованих інструкцією режиму, тривалості застосування та дозування кРАТГ дані клінічної ефективності та безпеки, а відповідно і результати аналізу ефективності витрат та впливу на бюджет (з огляду на використання витрат з моделі Маркова) порівняння кРАТГ з базиліксимабом для дітей можуть відрізнятись.

При проведенні аналізу впливу на бюджет для кРАТГ порівняно із відсутністю індукції для цільової популяції 701 дорослого пацієнта заявником було розраховано, що витрати при використанні сценарію відсутності індукції становитимуть 128 553 269,82 грн, а при використанні виключно кРАТГ (100% перехід з відсутності індукції на кРАТГ) витрати становитимуть 210 099 702,60 грн, з них 88 520 562,55 грн - витрати на заявлений лікарський засіб. Таким чином, повний перехід на кРАТГ для дорослих порівняно з відсутністю індукції може призвести до додаткових витрат у розмірі 81 546 433,78 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 повного переходу дорослих пацієнтів у перший рік з відсутності індукції на застосування кРАТГ вплив на бюджет кРАТГ буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

Варто зауважити, що кРАТГ не є новою технологією, оскільки лікарський засіб був наявний в Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою № 216 від 7 березня 2022 р. "Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них" за напрямком "Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації" та закуповувався централізовано ДП "Медичні закупівлі України", тому представлений вплив на бюджет є орієнтовним з урахуванням припущення, що кРАТГ раніше не застосовувався пацієнтами.

Результати аналізу впливу на показники бюджету кРАТГ порівняно із відсутністю індукції у дітей наведено у таблиці 13.

Таблиця 13. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування кРАТГ у дітей порівняно із відсутністю індукції

	Рік		
	Рік 1	Рік 2	Рік 3
Кількість пацієнтів			
Кількість нових пацієнтів дитячого віку, які потребують лікування	154	153	152
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів дитячого віку із відсутністю індукції	154	153	152
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів дитячого віку, для яких планується використовувати кРАТГ	0	0	0

Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів дитячого віку із відсутністю індукції	0	0	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів дитячого віку, для яких планується використовувати крАТГ	154	153	152
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн			
Сценарій 1 – витрати у схемі лікування без крАТГ, грн	10 491 125,59	22 122 608,45	35 088 454,35
Сценарій 2 – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом - крАТГ, грн	18 162 101,74	28 846 561,70	41 127 556,86
- з них незмодельовані витрати на крАТГ, грн	7 985 577,27	7 933 722,87	7 881 868,47
Додатковий вплив на бюджет, грн	7 670 976,15	6 723 953,25	6 039 102,51

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм повного переходу на крАТГ для дітей порівняно із відсутністю індукції встановлено, що додатковий вплив на бюджет при застосуванні крАТГ може становити від 6 039 102,51 грн до 7 670 976,15 грн залежно від року аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу дітей протягом 5 років на застосування крАТГ (“сценарій 2”) вплив на бюджет крАТГ буде незначним (не перевищуватиме 20 млн грн) у всі роки аналізу.

Таким чином, застосування крАТГ призводить до вищих витрат порівняно із відсутністю індукції як у дорослих, так і у дітей, проте вплив на бюджет є незначним при застосуванні крАТГ для цільової популяції дітей та середнім для цільової популяції дорослих. Порівняно із базиліксимабом при застосуванні у дорослих на перший рік передбачаються додаткові витрати, а у наступні роки - заощадження, а також середній вплив на бюджет у всі роки аналізу; при застосуванні у дітей крАТГ порівняно із базиліксимабом призводить до заощаджень бюджету, а вплив на бюджет є незначним.

Оскільки оцінюваною цільовою популяцією є як діти, так і дорослі, вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні для всієї популяції пацієнтів відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет для крАТГ незалежно від медичної технології порівняння на перший рік аналізу буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

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

Цільовою популяцією, що була визначена заявником, є дорослі (окрім вагітних жінок) та діти із термінальною стадією ХХН групи високого імунологічного ризику з метою профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирки в якості індукційної терапії.

Для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого ЛЗ крАТГ компараторами заявником було визначено базиліксимаб та відсутність індукції, що є прийнятним для умов локальної клінічної практики системи охорони здоров'я України.

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності застосування крАТГ **проти базиліксимабу** в досьє для **дорослих пацієнтів** із високим ризиком гострого відторгнення представлено за даними відкритого, проспективного, рандомізованого, багатоцентрового дослідження NCT00235300 (*Brennan et al., 2006*) і публікації *Lentine et al., 2015* прийнятної методологічної якості. За результатами однорічного зрізу даних (*Brennan et al., 2006*) за оцінкою чотирьохкомпонентної композитної точки (гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, втрата трансплантата або смерть) та 10-річного аналізу (*Lentine et al., 2015*) за оцінкою трьохкомпонентної композитної точки (відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті) заявником встановлено наявність клінічної переваги, проте без статистично значущої різниці в результаті, що є коректним. Статистично значущу різницю в результатах було отримано за оцінкою частоти гострих відторгнень, підтверджених біопсією (15,6% у групі крАТГ проти 25,5% у групі базиліксимабу, $p = 0,02$) та гострих відторгнень, які потребували лікування антитілами (1,4% проти 8,0%, $p = 0,005$), на основі однорічного зрізу (*Brennan et al., 2006*). Варто зауважити, що при оцінці трьохкомпонентної композитної точки за результатами 1-річного та 5-річного зрізу даних було встановлено клінічну перевагу щодо застосування крАТГ зі статистично значущою різницею в результаті (*Lentine et al., 2015*).

За однорічним зрізом даних (*Brennan et al., 2006*) було встановлено подібний профіль безпеки щодо оцінки загальної кількості ПР та серйозних ПР, окрім виникнення інфекційних захворювань. За даними довгострокового спостереження (*Lentine et al., 2015*) статистично значущої різниці в результатах щодо виникнення онкологічних захворювань в обох групах порівняння не було (9,5% проти 8,1%, $p = 0,75$).

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності застосування крАТГ **проти базиліксимабу** в досьє у **пацієнтів дитячого віку** представлено за даними одноцентрового, ретроспективного порівняльного когортного дослідження прийнятної методологічної якості (*Custodio et al., 2024*) та встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею щодо оцінки композитної кінцевої точки, що включала гостре відторгнення, втрату трансплантата або смерть ($p=0,003$); частоти випадків гострого відторгнення, підтвердженого біопсією ($p=0,015$); часу до появи першого епізоду гострого відторгнення ($p=0,004$); виникнення меншої кількості повторних епізодів гострого відторгнення порівняно з базиліксимабом ($p=0,018$). За результатами аналізу безпеки не було встановлено статистично значущої різниці щодо частоти виникнення побічних реакцій в обох групах порівняння, окрім ВЕБ, які виникали частіше в групі базиліксимабу. Однак, варто зауважити, що популяція в дослідженні не відповідає критеріям високого імунологічного ризику, а враховуючи відмінні тривалість застосування та дозування крАТГ в дослідженні порівняно з інструкцією для медичного застосування, результати щодо клінічної ефективності та безпеки можуть бути іншими в локальних умовах України. В той же час, заявником не було надано інших релевантних доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності застосування крАТГ та базиліксимабу у заявленій цільовій популяції.

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності застосування **крАТГ проти відсутності індукційної терапії** в досьє у дорослих пацієнтів представлено за даними проспективного, рандомізованого, контрольованого дослідження (*Thibaudin et al., 1998*), що було оцінено заявником як дослідження прийнятної методологічної якості. Заявником було встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах щодо оцінки ймовірних епізодів відторгнення ($p=0,008$); частоти гострих відторгнень, підтверджених біопсією ($p=0,02$); виживаності трансплантата через 6 місяців та через 12 місяців (Бреслоу: $p=0,06$; Мантел–Кокс: $p=0,04$). За результатами аналізу безпеки лейкопенія та тромбоцитопенія виникала частіше в групі крАТГ в порівнянні з групою відсутності індукції. Лихоманка, ЦМВ-інфекції, інфекції ВЕБ та вірусу простого герпесу, серйозні бактеріальні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, гамапатії та злоякісні новоутворення

виникали в обох групах порівняння без суттєвої різниці в результатах. Проте, враховуючи низьку методологічну якість дослідження, встановлену уповноваженим органом, представлені результати мають розглядатись з обережністю.

Варто зауважити, що більшість пацієнтів, включених до дослідження (*Thibaudin et al., 1998*), мали високий імунологічний ризик, що відповідає визначеній цільовій популяції в досьє, однак високий імунологічний ризик не був одним з критеріїв включення пацієнтів до дослідження.

Результати щодо порівняльної клінічної ефективності застосування крАТГ **проти відсутності індукційної терапії** в досьє у пацієнтів дитячого віку представлено за даними ретроспективного дослідження (*Sampaio et al., 2010*). За результатами аналізу публікації *Sampaio et al., 2010* не було встановлено клінічної переваги досліджуваного лікарського засобу в порівнянні з відсутністю індукційної терапії. За даними публікації *Baron et al., 2007* було встановлено, що ЦМВ інфекція та ПТЛЗ частіше виникали в групі відсутності індукції в порівнянні з крАТГ. Проте отримані результати варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи нерівномірний розподіл високосенсибілізованих пацієнтів.

За результатами проведеної оцінки фармакоеконічного аналізу уповноваженим органом було встановлено, що заявником було некоректно використано короткострокові показники клінічної ефективності та безпеки крАТГ для розрахунку витрат та ефективності на 10 років часового горизонту фармакоеконічного аналізу для порівняння крАТГ із відсутністю індукції у дорослих та дітей та для порівняння крАТГ із базиліксимабом для застосування у дітей.

Уповноваженим органом було обмежено часовий горизонт аналізу заявника відповідно до наявних клінічних даних та встановлено, що крАТГ порівняно із базиліксимабом для дорослих буде менш витратним та менш ефективним, а для дітей буде менш витратним і більш ефективним (домінуюча технологія) для часового горизонту аналізу у 1 рік. Проте дані клінічної ефективності та безпеки, а відповідно і результати аналізу ефективності витрат порівняння крАТГ з базиліксимабом для дітей можуть відрізнятись при використанні рекомендованих інструкцією режиму, тривалості застосування та дозування крАТГ. Порівняно із відсутністю індукції для дорослих - орієнтовний ICER для часового горизонту аналізу у 1 рік становить 1 344 779,89 грн/QALY (неефективні витрати), але може бути більшим; а для дітей 1 657 586,69 грн/QALY (неефективні витрати) з часовим горизонтом аналізу у 3 роки.

Варто зауважити, що надійні довгострокові результати клінічної ефективності та безпеки для крАТГ наявні лише для порівняння крАТГ та базиліксимабу для дорослих, а порівняно із відсутністю індукції у дорослих і дітей та порівняно із базиліксимабом у дітей довгострокові дані є невизначеними з огляду на відсутність інформації. Проте оскільки за даними міжнародних джерел відторгнення найбільш часто відбувається в терміни від 6 до 12 тижнів після операції, короткострокові результати, представлені вище, теж можуть бути використані для прийняття рішення щодо відшкодування.

Крім того, дозування крАТГ та тривалість застосування можуть бути адаптовані відповідно до індивідуального перебігу захворювання, тому значення ICER також значно залежить від індивідуальних характеристик кожного пацієнта та, у зв'язку з цим, є варіабельним.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є орієнтовним та послідовним з аналізом впливу на показники бюджету.

На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що застосування крАТГ призводить до вищих витрат порівняно із відсутністю індукції як у дорослих (81 546 433,78 грн), так і у дітей (від 6 039 102,51 грн до 7 670 976,15 грн залежно від року аналізу), проте вплив на бюджет є незначним при застосуванні крАТГ для цільової популяції дітей та середнім для цільової популяції дорослих.

Порівняно із базиліксимабом при застосуванні у дорослих на перший рік передбачаються додаткові витрати (14 913 983,17 грн), а у наступні роки - заощадження (від 3 077 765,15 грн до 70 032 411,54 грн) та середній вплив на бюджет у всі роки аналізу. При

застосуванні у дітей крАТГ порівняно із базиликсимабом призводить до заощаджень бюджету (3 022 657,37 грн), а вплив на бюджет заявленого лікарського засобу є незначним.

Оскільки оцінюваною цільовою популяцією є як діти, так і дорослі, вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні для всієї популяції пацієнтів відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет для крАТГ незалежно від медичної технології порівняння на перший рік аналізу буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

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

Відповідно до пп.1 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу антитимоцитарний глобулін кролячий (станом на 28.02.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу ТИМОГЛОБУЛІН[®], ліофілізований порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 25 мг № 1, по 1 флакону в картонній коробці, РП UA/15575/01/01, термін дії необмежений з 03.11.2021) в якості імуносупресії при трансплантації для профілактики відторгнення трансплантата (при трансплантації нирки) щодо можливості включення препарату ТИМОГЛОБУЛІН (антитимоцитарний глобулін кролячий) до переліків лікарських засобів, які закуповуються за кошти державного бюджету.

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

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності антитимоцитарного глобуліну кролячого в якості імуносупресії при трансплантації для профілактики відторгнення трансплантата (при трансплантації нирки), Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативність):

Провівши вивчення дослідження NCT00235300 (публікація *Brennan et al., 2006*) та публікацію *Lentine et al., 2015*, встановлено наступне.

За даними публікації *Brennan et al., 2006*, в якій представлені однорічні результати щодо застосування крАТГ в порівнянні з базиликсимабом, було встановлено наявність клінічної переваги без статистично значущої різниці в результатах за оцінкою чотирьохкомпонентної композитної кінцевої точки (гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, втрата трансплантата або смерть). Проте, клінічна перевага щодо застосування крАТГ в порівнянні з базиликсимабом зі статистично значущою різницею в результатах наявна за оцінками гострого відторгнення, підтвердженого біопсією (15,6% в групі крАТГ проти 25,5% в групі базиликсимабу, $p=0,02$) та гострого відторгнення, яке потребує лікування антитілами (1,4% проти 8%, $p=0,005$), що свідчить про переваги застосування крАТГ.

У публікації *Alloway et al., 2019* “Rabbit anti-thymocyte globulin for the prevention of acute rejection in kidney transplantation” представлено повторний аналіз на основі індивідуальних даних пацієнтів з дослідження 1010 (NCT00235300, публікація *Brennan et al., 2006*). Метою вказаної публікації було представити результати повторного аналізу даних 2 клінічних

досліджень (дослідження 1010 та TAXI) щодо використання крАТГ для профілактики гострого відторгнення при трансплантації нирки в порівнянні з групою моноклональних антагоністів рецепторів інтерлейкіну-2. Були розроблені нові плани статистичного аналізу для зазначених досліджень з новими задалегідь визначеними аналізами, узгодженими з Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), із загальною кінцевою точкою неефективності лікування через 1 рік. FDA визнало, що композитна чотирьохкомпонентна кінцева точка неефективності лікування, включаючи гостре відторгнення, підтвержене біопсією, втрату трансплантату, смерть або втрату пацієнтів для подальшого спостереження протягом 12 місяців після трансплантації, відповідає його критеріям.

За оцінкою зазначеної чотирьохкомпонентної композитної кінцевої точки, яка відрізнялась від чотирьохкомпонентної композитної кінцевої точки з публікації *Brennan et al., 2006*, було встановлено клінічну перевагу крАТГ порівняно з базиліксимабом зі статистично значущою різницею в результаті ($p=0,02$).

В публікації *Lentine et al., 2015* за участю пацієнтів США для оцінки показників клінічної ефективності використовувалась трьохкомпонентна композитна точка, яка відрізнялась від чотирьохкомпонентної композитної точки в публікації *Brennan et al., 2006* відсутністю оцінки відстроченої функції трансплантата. За даними публікації *Lentine et al., 2015* встановлено наявність клінічної переваги застосування крАТГ в порівнянні з базиліксимабом щодо оцінки трьохкомпонентної композитної кінцевої точки (відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті): за даними першого та п'ятого років зі статистично значущою різницею в результатах; за 10-річним зрізом даних без статистично значущої різниці в результатах.

Серед живих пацієнтів з функціонуючим трансплантатом та доступними значеннями креатиніну в сироватці крові, середній показник ШКФ був подібним в обох групах дослідження.

В обох групах порівняння статистично значущої різниці щодо оцінки профілю безпеки встановлено не було.

Варто зазначити, що відсутність даних європейських пацієнтів після трансплантації нирки при проведенні індукційної терапії для аналізу довготривалого спостереження застосування крАТГ суттєво могла не вплинути на оцінку результатів клінічної ефективності та безпеки, оскільки за однорічними даними (публікація *Brennan et al., 2006*) не було встановлено суттєвої різниці між пацієнтами Сполучених Штатів Америки та Європи щодо оцінки частоти гострого відторгнення ($p=0,28$).

Отже, за даними однорічного зрізу даних порівняльного аналізу клінічної ефективності крАТГ та базиліксимабу (публікація *Brennan et al., 2006*) за оцінкою 4-компонентної композитної кінцевої точки (гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, втрата трансплантату або смерть) було встановлено наявність клінічної переваги без статистично значущої різниці в результатах. Клінічна перевага зі статистично значущим результатом щодо застосування крАТГ в порівнянні з базиліксимабом наявна за оцінкою гострого відторгнення, підтвердженого біопсією, та гострого відторгнення, яке потребувало застосування антитіл. На основі 10-річного зрізу даних публікації *Lentine et al., 2015* було встановлено наявність клінічної переваги без статистично значущої різниці в результаті за оцінкою 3-компонентної композитної кінцевої точки (відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті) щодо застосування крАТГ в порівнянні з базиліксимабом. Гостре відторгнення відбувалось частіше в групі базиліксимабу (32,8%) порівняно з крАТГ (21,0%), проте без статистично значущої різниці. Різниці щодо оцінки показників виживаності пацієнтів та виживаності трансплантату з усіх причин не встановлено.

Безпечність:

За результатом проведення аналізу безпеки крАТГ та базиліксимабу відповідно до даних публікації *Brennan et al., 2006* було встановлено подібний профіль безпеки щодо частоти виникнення загальної кількості ПР та серйозних ПР. Лейкопенія та тромбоцитопенія частіше виникали в групі крАТГ в порівнянні з групою базиліксимабу. Частота виникнення всіх

інфекційних ускладнень була вищою в групі кРАТГ, проте частота виникнення ЦМВ-інфекції та застосування антибіотиків з профілактичною метою була нижчою в зазначеній групі дослідження. Статистично значущої різниці щодо виникнення онкологічних захворювань за даними публікації *Brennan et al., 2006* виявлено не було.

Варто зауважити, що композитні кінцеві точки використовуються в дослідженнях індукційної терапії при трансплантації нирки для оцінки ефективності лікування та дозволяють накопичувати дані за більш короткий проміжок часу шляхом поєднання кількох клінічно значущих параметрів, які збільшують частоту подій. Тому використання композитних точок дозволяє отримати комплексну оцінку ефективності індукційної терапії, оскільки враховує декілька важливих аспектів результату лікування одночасно.

Підсумовуючи вищезазначену інформацію, за даними представленого аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом було встановлено:

- за даними однорічного зрізу даних (публікація *Brennan et al., 2006*) за участі дорослих пацієнтів було встановлено наявність клінічної переваги застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом без статистично значущої різниці в результатах за оцінкою чотирьохкомпонентної композитної точки (гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, втрата трансплантату або смерть), а також наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею щодо оцінки гострого відторгнення, підтвердженого біопсією, та гострого відторгнення, яке потребує лікування антитілами; варто зауважити, що за даними дослідження, яке представлено в публікації *Alloway et al., 2019*, було встановлено клінічну перевагу зі статистично значущою різницею в результаті ($p = 0,02$) щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом за оцінкою чотирьохкомпонентної кінцевої точки, відмінної від чотирьохкомпонентної кінцевої точки (*Brennan et al., 2006*). За період 10-річного спостереження (*Lentine et al., 2015*) наявна клінічна перевага щодо застосування кРАТГ в порівнянні з базиліксимабом за оцінкою трьохкомпонентної композитної точки (відсутність гострого відторгнення, втрати трансплантата або смерті), гострого відторгнення, проте без статистично значущої різниці в результатах для дорослих пацієнтів. Переваг щодо показників виживаності пацієнтів та втрати трансплантата з усіх причин встановлено не було. Лейкопенія та тромбоцитопенія частіше виникали в групі кРАТГ в порівнянні з групою базиліксимабу за однорічними даними публікації *Brennan et al., 2006*. За десятирічним зрізом даних щодо оцінки побічних реакцій статистично значущої різниці в результатах встановлено не було;

- за даними ретроспективного дослідження (*Custodio et al., 2024*) встановлено наявність клінічної переваги зі статистично значущою різницею в результатах щодо застосування кРАТГ проти базиліксимабу за оцінкою композитної кінцевої точки (гостре відторгнення, втрата трансплантата або смерть) для дітей, проте досліджувана популяція не відповідає критеріям високого імунологічного ризику, а режим застосування та дозування кРАТГ, що були застосовані в дослідженні, відрізняється від рекомендованого інструкцією для медичного застосування. Профіль безпеки кРАТГ є порівнюваним з базиліксимабом.

За даними представленого аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки щодо застосування кРАТГ в порівнянні з відсутністю індукції було встановлено:

- за даними рандомізованого проспективного дослідження застосування кРАТГ (*Thibaudin et al., 1998*) значно нижчу частоту гострих відторгнень, кращу функцію трансплантата та вищу виживаність трансплантата мали дорослі пацієнти після трансплантації нирки, які отримували кРАТГ, порівняно з тими, хто не отримував кРАТГ. Варто зауважити, що більшість пацієнтів мали високий імунологічний ризик, однак це не було одним з критеріїв включення пацієнтів у дослідження. Статистично значущу різницю було встановлено щодо частоти виникнення лейкопенії та тромбоцитопенії. Проте, отримані результати варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи низьку методологічну якість дослідження;

- за даними ретроспективного дослідження (*Sampaio et al., 2010*) не було встановлено статистично значущої різниці в результатах клінічної ефективності для пацієнтів дитячої популяції, проте отримані результати варто інтерпретувати з обережністю, оскільки розподіл

високосенсибілізованих пацієнтів є нерівномірним. За даними публікації *Baron et al., 2007* було встановлено, що ЦМВ інфекції та ПТЛЗ частіше виникали в групі відсутності індукції.

Підтримуюча імуносупресивна терапія, яка застосовувалась в наданих заявником дослідженнях (*Brennan et al., 2006, Custodio et al., 2024, Thibaudin et al., 1998 та Sampaio et al., 2010*) відрізнялась, враховуючи різні роки проведення досліджень та зміни в підходах до лікування.

Важливо підкреслити необхідність індивідуального підходу до вибору індукційної терапії, враховуючи ризик відторгнення трансплантату, потенційні ризики інфекцій і гематологічних порушень.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

За результатами проведеної оцінки фармакоеконімічного аналізу було встановлено, що крАТГ порівняно із базиліксимабом:

- для дорослих буде менш витратним та менш ефективним;

- для дітей буде менш витратним і більш ефективним для часового горизонту аналізу у 1 рік, проте дані клінічної ефективності та безпеки, а відповідно і результати аналізу ефективності витрат порівняння крАТГ з базиліксимабом для дітей можуть відрізнитись при використанні рекомендованих інструкцією режиму, тривалості застосування та дозування крАТГ.

Порівняно із відсутністю індукції - більш ефективний та більш витратний:

- для дорослих - орієнтовний ICER для часового горизонту аналізу у 1 рік становить 1 344 779,89 грн/QALY, але може бути більшим;

- для дітей - 1 657 586,69 грн/QALY з часовим горизонтом аналізу у 3 роки.

Крім того, дозування, тривалість та інтервал застосування крАТГ є мінливими та визначаються індивідуально, оскільки дозування та інтервали між введеннями можуть бути адаптовані відповідно до індивідуального перебігу захворювання. З огляду на це, значення ICER є варіабельним через значну залежність від індивідуальних характеристик пацієнта та перебігу захворювання.

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 повного переходу дорослих пацієнтів у перший рік з відсутності індукції на застосування крАТГ вплив на бюджет крАТГ буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн).

Варто зауважити, що крАТГ не є новою технологією, оскільки лікарський засіб був наявний в Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою № 216 від 7 березня 2022 р. "Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них" за напрямком "Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації" та закуповувався централізовано ДП "Медичні закупівлі України", тому представлений вплив на бюджет є орієнтовним з урахуванням припущення, що крАТГ раніше не застосовувався пацієнтами.

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм повного переходу на крАТГ для дітей порівняно із відсутністю індукції встановлено, що додатковий вплив на бюджет при застосуванні крАТГ може становити від 6 039 102,51 грн до 7 670 976,15 грн залежно від року аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу дітей протягом 5 років на застосування крАТГ ("сценарій 2") вплив на бюджет крАТГ буде незначним (не перевищуватиме 20 млн грн) у всі роки аналізу.

Таким чином, застосування крАТГ призводить до вищих витрат порівняно із відсутністю індукції як у дорослих, так і у дітей, проте вплив на бюджет є незначним при застосуванні крАТГ для цільової популяції дітей та середнім для цільової популяції дорослих. Порівняно із базиликсимабом при застосуванні у дорослих на перший рік передбачаються додаткові витрати, а у наступні роки - заощадження, а також середній вплив на бюджет у всі роки аналізу; при застосуванні у дітей крАТГ порівняно із базиликсимабом призводить до заощаджень бюджету, а вплив на бюджет є незначним.

Якість доказових даних

Оцінку методологічної якості дослідження NCT00235300, яке представлено в публікації *Brennan et al., 2006*, було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови) та було встановлено прийнятну методологічну якість.

Оцінку методологічної якості ретроспективного порівняльного когортного дослідження, яке представлено в публікації *Lentine et al., 2015*, було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови) та було встановлено прийнятну методологічну якість.

Оцінку методологічної якості ретроспективного порівняльного когортного дослідження, яке представлено в публікації *Sampaio et al., 2010*, було проведено відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2 до Настанови) та було встановлено прийнятну методологічну якість, оскільки незважаючи на ретроспективний аналіз даних, гетерогенність базових характеристик пацієнтів, використання даних великої вибірки пацієнтів з реєстру OPTN/UNOS забезпечує статистичну потужність та можливість узагальнення результатів щодо оцінки отриманих результатів клінічної ефективності.

Отже, за результатами аналізу показників клінічної ефективності застосування крАТГ в порівнянні з відсутністю індукції за даними ретроспективного дослідження (публікація *Sampaio et al., 2010*) у реципієнтів трансплантованої нирки молодше 21 року не було встановлено клінічної переваги досліджуваного ЛЗ. Проте отримані результати варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи нерівномірний розподіл високосенсибілізованих пацієнтів.

Організаційні критерії

Відповідно до Постанови КМУ від 7 березня 2022 р. №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”, антитимоцитарний глобулін кролячий входить до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я в розділі “Лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим”, та входить до переліку лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації” до квітня 2024 року.

Згідно специфікації Програми медичних гарантій на 2024 рік у розділ II. «Трансплантаційний період. Послуга 2», внесений пункт №12 «Проведення медикаментозної терапії, зокрема, імуносупресивної (індукційної терапії) упродовж періоду госпіталізації пацієнта/пацієнтки», що гарантує державне забезпечення даного виду лікування закладами охорони здоров'я, які заключили договір із Національною службою здоров'я України.

Відповідно до Наказу МОЗ №1832 від 07.10.2022 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки”, трансплантологія у вигляді пункту 3 “Трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації” є складовою Пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки.

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

Розрахунок попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі представлено на основі даних із європейських реєстрів з наступною екстраполяцією отриманих даних на загальну кількість населення України. Дані щодо населення України були використані з офіційного сайту Державної служби статистики. На основі показника середньої потреби в трансплантації на рік у країнах ЄС було розраховано теоретичну потребу в трансплантації нирки по Україні, оскільки, за повідомленням заявника, такий підхід та методика ґрунтується на реальних даних та найбільш реалістичній картині щодо поширеності даної нозології.

Для визначення потенційної кількості пацієнтів, які можуть потребувати трансплантації нирки, заявником були використані наступні показники:

- кількість пацієнтів з ХХН 5 ст., що готові до трансплантації нирки, серед загальної кількості населення України на основі середнього значення кількості пацієнтів з європейських реєстрів, які потребують трансплантації нирки, за 2016-2022 роки;
- відсоток жінок серед хворих, який в середньому становить 53,6% (2021-2022 роки);
- відсоток пацієнтів старше 51 року (не фертильних) – 14%;
- коефіцієнт народжуваності для визначення кількості вагітних, який становить 31,3 на 1000 жінок віком до 51 року у 2021 році;
- розрахований показник кількості дитячого населення від 0 до 17 років станом на 2021 рік серед загальної кількості населення України (18%);
- частка осіб із групи високого імунологічного ризику, які готові до трансплантації, що становить 30% від всіх хворих на ХХН V стадії.

Прогнозування популяції на 2023-2032 рр. було застосовано метод, при якому враховувалась когорта за 2022-й та попередні роки та приріст/тенденція, починаючи з 2016 року. Варто наголосити, при розрахунку потреби був врахований відтік населення із України у зв'язку з повномасштабною війною та темпи зниження населення. Таким чином, в таблиці 3 представлені прогностичні дані щодо розміру цільової популяції.

За результатом аналізу реальної клінічної практики в Україні наданий заявником відсоток пацієнтів з високим імунологічним ризиком, які потребують трансплантації нирки, є співставним з даними клінічних фахівців.

Додатково клінічними фахівцями КНП “Київський міський центр нефрології та діалізу”, ДУ “Інститут серця МОЗ України”, КП “Волинська обласна клінічна лікарня” було зазначено, що діагностика щодо встановлення імунологічного ризику проводиться за кошти державного бюджету, а саме лімфоцитотоксичний комплементзалежний тест cross-match, визначення генотипу HLA методом ПЛР за 5-локусами, скринінговий тест на наявність антитіл до HLA, їх специфічності та розрахунок реактивних антитіл. Клінічними фахівцями також було наголошено, що при виборі індукційної терапії важливим є індивідуальний підхід, враховуючи ризик відторгнення трансплантата, потенційні ризики інфекцій і гематологічних порушень.

Таким чином, за результатами проведеного верифікаційного аналізу встановлено, що розрахована потреба охорони здоров'я в заявленому ЛЗ в досьє є орієнтовною.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Відповідно до Постанови КМУ від 7 березня 2022 р. №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них”, антитимоцитарний глобулін кролячий входить до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закупаються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я в розділі “Лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим”, та входить до переліку лікарських засобів та медичних виробів, що закупаються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації” до квітня 2024 року.

Відповідно до специфікації Програми медичних гарантій на 2024 рік у розділ II. «Трансплантаційний період. Послуга 2», внесений пункт №12 «Проведення медикаментозної

терапії, зокрема, імуносупресивної (індукційної терапії) упродовж періоду госпіталізації пацієнта/пацієнтки», що гарантує державне забезпечення даного виду лікування закладами охорони здоров'я, які заключили договір із Національною службою здоров'я України.

Відповідно до чинного Наказу МОЗ №1832 від 07.10.2022 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки”, трансплантологія у вигляді пункту 3 “Трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації” є складовою Пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 20.02.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних міжнародних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних високої якості, а також, беручи до уваги популяцію пацієнтів з хронічною хворобою нирок в Україні, рекомендовано включити лікарський засіб Тимоглобулін (антитимоцитарний глобулін кролячий) за показанням профілактика відторгнення трансплантата при трансплантації нирки у дорослих та дітей із термінальною стадією хронічної хвороби нирок групи високого імунологічного ризику до Національного переліку основних лікарських засобів.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

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