



**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](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

№ \_\_\_\_\_ На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій**  
**за скороченою процедурою: еверолімус**

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

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 12.05.2023.**

*Державна оцінка медичних технологій (далі – ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу еверолімус, таблетки по 0,75 мг, за показанням профілактика відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки була проведена за зверненням МОЗ України з підстави, зазначеної у підпункті 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (листи МОЗ України від 10.11.2022 № 29/26584/2-22, від 17.04.2023 № 29/9793/2-23 та від 01.05.2023 №24-04/11307/2-23).*

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб:**

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

Станом на 12.05.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів:<sup>1</sup>

СЕРТИКАН, таблетки по 0,75 мг; по 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у коробці з картону пакувального.

Виробник – Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія.

Заявник – Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

СЕРТИКАН

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

Everolimus

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

*діюча речовина:* everolimus; 1 таблетка містить 0,75 мг еверолімусу;

*допоміжні речовини:* бутилгідрокситолуол (Е 321), магнію стеарат, лактози моногідрат, гіпромелоза, кросповідон, лактоза безводна.

**5) форма випуску:**

таблетки

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Відповідно до інструкції до медичного застосування СЕРТИКАН еверолімус слід застосовувати у комбінації з мікроемульсією циклоспорину і кортикостероїдами. Необхідний постійний моніторинг терапевтичних концентрацій з вимірюванням рівнів еверолімусу і циклоспорину в крові.

Лікування має проводити в умовах стаціонару лише лікар, у якого є досвід імуносупресивної терапії і лікування пацієнтів після трансплантації органів і який має доступ до контролю рівнів еверолімусу у цілісній крові.

*Дорослі.* Добову дозу еверолімусу слід застосовувати перорально, розподіливши на 2 прийоми (2 рази на добу). Еверолімус слід приймати або з їжею, або між прийомами їжі, в один і той же самий час, що й циклоспорин (у вигляді мікроемульсії) або такролімус.

Еверолімус призначений лише для перорального застосування.

Для пацієнтів, які отримують еверолімус, може бути необхідним коригування дози, що залежить від досягнутих рівнів еверолімусу у крові, переносимості, індивідуальної відповідної реакції, змін у супутньому лікуванні і клінічній картині. Коригування дози можна здійснювати з 4–5-денними інтервалами.

Доза 3 мг протипоказана, оскільки різні дослідження показали підвищення смертності при її застосуванні.

*Трансплантація нирки і серця.* Рекомендована початкова доза препарату становить 0,75 мг двічі на день та повинна застосовуватися якомога швидше після трансплантації. Цільовий мінімальний рівень складає 3–8 нг/мл.

*Моніторинг терапевтичних концентрацій.* Рекомендована верхня межа терапевтичного діапазону не повинна перевищувати 8 нг/мл. Доза понад 12 нг/мл не досліджувалася.

---

<sup>1</sup> <http://www.drflz.com.ua/>

Особливо важливо контролювати концентрацію еверолімусу у крові пацієнтів із печінковою недостатністю; при одночасному застосуванні виражених індукторів CYP3A4 та P-глікопротеїну або інгібіторів, а також після закінчення їх застосування; при істотному зниженні дози циклоспорину або припиненні його застосування.

*Рекомендовані дози циклоспорину при трансплантації нирок.* Еверолімус не слід застосовувати протягом тривалого часу одночасно з високими дозами циклоспорину. Внаслідок зниження дози циклоспорину у пацієнтів із нирковим трансплантатом, які застосовують еверолімус, поліпшується функція нирок. Терапію еверолімусом та зменшення дози циклоспорину і стероїдів потрібно починати одразу після трансплантації нирки. Еверолімус не слід застосовувати одночасно з високими дозами циклоспорину. У ході дослідження A2309 середня початкова доза циклоспорину становила  $5,21 \pm 2,72$  мг/кг/добу. В подальшому дозу коригували до досягнення рекомендованого цільового рівня циклоспорину в крові (таблиця 1) з поступовим зниженням до середньої дози  $1,49 \pm 0,68$  мг/кг/добу і середнього мінімального рівня циклоспорину в крові  $55 \pm 38$  нг/мл до 12-го місяця.

Таблиця 1. Рекомендований діапазон мінімальних рівнів циклоспорину в крові у пацієнтів, які приймають еверолімус

Препарат	1-й місяць	2–3-й місяці	4–5-й місяці	6–12-й місяці
Циклоспорин C <sub>0</sub> (нг/мл)	100–200	75–150	50–100	25–50

Якщо скорочення впливу циклоспорину призводить до ознак відторгнення трансплантата, слід переглянути доцільність подальшого лікування еверолімусом.

Перед зменшенням дози циклоспорину необхідно встановити, що рівноважна мінімальна концентрація еверолімусу у цілісній крові (C<sub>0</sub>)  $\geq 3$  нг/мл.

Для тривалої терапії (більше 12 місяців), існує обмежена інформація щодо доз еверолімусу з мінімальним рівнем циклоспорину (C<sub>0</sub>) нижче 50 нг/мл або рівнем C<sub>2</sub> нижче 350 нг/мл.

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

СЕРТИКАН, реєстраційне посвідчення № UA/3913/01/03, термін дії необмежений з 02.12.2020<sup>2</sup>.

**8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:** Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імуносупресанти. Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A18.

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

Державну оцінку медичних технологій (далі – ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У додатках до листа звернення МОЗ України визначеним показанням для подальшого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є профілактика

<sup>2</sup> <http://www.drlz.com.ua>

відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки.

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

*Трансплантація нирки і серця*

Профілактика відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки або серця. Еверолімус слід застосовувати у комбінації з мікроемульсією циклоспорину і кортикостероїдами. Необхідний постійний моніторинг терапевтичних концентрацій з вимірюванням рівнів еверолімусу і циклоспорину в крові.

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

До МОЗ України звернулася спеціалізована державна установа «Український центр трансплант-координації» (далі - СДУ «УЦТК») щодо ініціювання процедури проведення державної ОМТ за скороченою процедурою для включення лікарського засобу під міжнародною непатентованою назвою еверолімус, таблетки по 0,75 мг до Національного переліку основних лікарських засобів (далі – Національний перелік) з метою розширення доступу до лікарських засобів імуносупресивної дії пацієнтам, які отримали лікування методом трансплантації анатомічних матеріалів.

У листі зверненні МОЗ зазначено, що відповідно до пункту 8 Порядку, підставами для проведення ОМТ є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема з метою підвищення доступності пацієнтів до основних (життєво необхідних) лікарських засобів, шляхом включення у 2023 році до реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, відповідних імуносупресивних препаратів.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки”<sup>3</sup> доступність основних (життєво необхідних) лікарських засобів, а також трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточний рік.

**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)**

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

За даними інформаційної платформи Глобальної обсерваторії з питань донорства та трансплантації (Global Observatory on Donation and Transplantation, GODT)<sup>4</sup> у 2020 році у світі було проведено 80 926 трансплантацій нирки (32% від живих донорів). У Європі було проведено 22 006 (25,41 на мільйон населення) трансплантацій нирки у 2020 році, з них – 5 983 від живих донорів (6,91 на мільйон населення) та 16 023 (18,5 на мільйон населення) посмертно. В Україні у 2020 році було проведено 99 трансплантацій нирки (2,27 на мільйон населення), з них 79 трансплантацій (1,81 на мільйон населення) від живих донорів та 20 (0,46 на мільйон населення) посмертно.

За даними Національної служби охорони здоров'я Великобританії (National Health Service), а саме спеціального органу охорони здоров'я, який відповідає за донорство крові, органів, тканин та стовбурових клітин (NHS Blood and Transplant)<sup>5</sup> відторгнення трансплантату відбувається у 10-15 випадків на кожні 100 пацієнтів протягом першого року після трансплантації нирки.

За даними СДУ “УЦТК” у 2022 році в Україні було проведено 274 трансплантації нирки. Станом на дату підготовки висновку за даними, що опубліковані на офіційному сайті СДУ “УЦТК”<sup>6</sup>, за період січень-березень 2023 року в Україні було проведено 90 трансплантацій нирки.

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

**Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України:**

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти в сфері охорони здоров'я України (уніфіковані клінічні протоколи надання медичної допомоги) щодо ведення пацієнтів після аlogenної трансплантації нирки.

Лікарський засіб еверолімус не включений до **чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011<sup>7</sup>).

Лікарський засіб еверолімус у дозуванні 0,75 мг не включено до **22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року**<sup>8</sup>.

**Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:**

**1. Рекомендації Європейської асоціації урологів щодо трансплантації нирки, 2021** (European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation, 2021)<sup>9</sup>.

Рекомендований на даний момент стандартний режим початкової імуносупресії забезпечує високу ефективність із хорошою переносимістю. Він призначається більшості пацієнтів і складається з:

<sup>4</sup> <http://www.transplant-observatory.org/>

<sup>5</sup> <https://www.nhs.uk/organ-transplantation/kidney/benefits-and-risks-of-a-kidney-transplant/risks-of-a-kidney-transplant/rejection-of-a-transplanted-kidney/>

<sup>6</sup> <https://utcc.gov.ua/>

<sup>7</sup> <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

<sup>8</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

<sup>9</sup> <https://uroweb.org/guidelines/renal-transplantation/chapter/the-guideline>

- інгібіторів кальциневрину (переважно такролімус, альтернативно – циклоспорин);
- мікофенолату (мофетилу мікофенолат або кишковорозчинний натрію мікофенолат);
- стероїдів (преднізолон або метилпреднізолон);
- індукційної терапії (переважно базиліксімаб для пацієнтів з низьким і помірним ризиком і антитимоцитарний глобулін у пацієнтів з високим ризиком).

Ця схема відображає поточний стандарт лікування більшості реципієнтів трансплантату в усьому світі і може бути модифікована відповідно до місцевих потреб та імунологічного ризику. Цей стандартний режим, ймовірно, буде змінюватися в міру розробки нових імуносупресивних препаратів і нових схем лікування. Крім того, будь-яку початкову схему лікарських засобів необхідно адаптувати до індивідуальних потреб пацієнта, які можуть виникнути у зв'язку з появою побічних ефектів, відсутністю ефективності або за вимогами протоколу.

*Рекомендація:* Проведення початкової профілактики відторгнення трансплантата за допомогою комбінованої терапії інгібітором кальциневрину (бажано такролімусом), мікофенолатом, стероїдами та індукційним агентом (або базиліксімаб, або антитимоцитарний глобулін), (сила рекомендації – сильна).

### **Інгібітори кальциневрину**

Використовуйте інгібітори кальциневрину для профілактики відторгнення, оскільки вони представляють сучасну найкращу практику до моменту публікації довгострокових результатів використання нових препаратів (сила рекомендації – сильна).

Використовуйте такролімус як інгібітор кальциневрину першої лінії через його вищу ефективність (сила рекомендації – сильна).

Слідкуйте за рівнями циклоспорину та такролімусу в крові, щоб забезпечити відповідну корекцію дози інгібіторів кальциневрину (сила рекомендації – сильна).

### **Мікофенолати (МРА)**

Призначайте мікофенолат як частину початкової імуносупресивної терапії (сила рекомендації – сильна).

### **Азатиоприн**

Азатиоприн можна використовувати пацієнтам з низьким ризиком як імуносупресивний препарат, особливо для тих, хто має непереносимість препаратів мікофенолату (сила рекомендації – слабка).

### **Стероїди**

Початкова терапія стероїдами повинна бути частиною імуносупресії в періопераційному та ранньому посттрансплантаційному періодах (сила рекомендації – сильна).

Розгляньте можливість відміни стероїдів після раннього посттрансплантаційного періоду у пацієнтів із помірним імунологічним ризиком, які отримують комбіновану терапію інгібіторами кальциневрину та мікофеноловою кислотою (сила рекомендації – слабка).

### **Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (інгібітори m-TOR)**

Інгібітори m-TOR можна використовувати для запобігання відторгненню у пацієнтів, які не переносять стандартну терапію (сила рекомендації – слабка).

Рекомендовано значно зменшити дозу інгібіторів кальциневрину в комбінації з інгібіторами m-TOR, щоб запобігти посиленню нефротоксичності (сила рекомендації – сильна).

Не переводьте пацієнтів з протейнурією та порушеною функцією нирок на інгібітори m-TOR (сила рекомендації – сильна).

Слідкуйте за рівнями сиролімусу та еверолімусу в крові, щоб забезпечити належне коригування дози (сила рекомендації – сильна).

### **Індукція антитілами до рецептора інтерлейкіну-2**

Використовуйте антитіла до рецептора інтерлейкіну-2 для індукції у пацієнтів із нормальним імунологічним ризиком, щоб зменшити частоту гострого відторгнення (сила рекомендації – слабка).

### **Індукційна терапія з виснаженням Т-клітин**

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

### **Белатацепт**

Белатацепт можна застосовувати для імуносупресивної терапії у пацієнтів з імунологічно низьким ризиком, які мають позитивну серологію на вірус Епштейна-Барра (сила рекомендації – слабка).

**2. Керівництво з клінічної практики: післяопераційний догляд за реципієнтом трансплантованої нирки, Асоціація нирки Великої Британії, 2017 рік (Clinical Practice Guideline Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient, The Renal Association, UK, 2017)<sup>10</sup>.**

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

### **Імуносупресивне лікування**

1) Рекомендовано, щоб пацієнт та/або особа, яка доглядає за ним, брали участь у прийнятті рішень щодо вибору препарату для індукції та підтримуючої імуносупресії (1D).

2) Рекомендовано **індукційну терапію** з урахуванням наступного:

- імуносупресивні препарати слід розпочинати до або під час трансплантації нирки (1B)

- 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 вищим імунологічним ризиком можуть призначатись антитіла, що виснажують Т-лімфоцити (1B);

- індукційна терапія антитілами, що виснажують Т-лімфоцити також може бути корисною для пацієнтів з низьким імунологічним ризиком з наміром уникнути терапії стероїдами або інгібіторами кальциневрину (1C).

<sup>10</sup> <https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/FINAL-Post-Operative-Care-Guideline-1.pdf>

3) Пропонується розпочинати застосування інгібіторів кальциневрину під час трансплантації та не відкладати до початку функціонування трансплантата (2C).

### **Підтримуюча імуносупресія**

1) Рекомендовано, щоб підтримуюча імуносупресія у пацієнтів із низьким та помірним імунологічним ризиком, як правило, включала інгібітор кальциневрину і антипроліферативний засіб з кортикостероїдами або без них (1B).

2) Припускається, що низька-середня доза такролімусу (найнижча цільова норма в крові 4-8 нг/мл) рекомендована пацієнтам, які приймають стероїди, мають низький та помірний імунологічний ризик і не мають високого ризику розвитку посттрансплантаційного цукрового діабету (2C).

3) Припускається, що препарати на основі мікофенолової кислоти повинні бути антипроліферативними засобами першої лінії, а не азатиоприн, за винятком реципієнтів трансплантованої нирки у період фертильності, які не бажають використовувати надійну контрацепцію (2B).

4) Припускається, що такролімус із повільним вивільненням може використовуватися як варіант препарату другої лінії для пацієнтів, які страждають від нестерпних побічних ефектів, пов'язаних із токсичністю пікової дози (2C).

5) Пропонується реципієнтам трансплантованої нирки, які не можуть переносити такролімус або які мають серйозні побічні реакції, пов'язані з його використанням, розглянути можливість використання препаратів другого ряду, таких як циклоспорин, сиролімус, еверолімус або белатацепт (1B).

6) Припускається, що мофетилу мікофенолат (MMF) і натрію мікофенолат з кишковорозчинною оболонкою (Myfortic®) забезпечують еквівалентну підтримувальну імуносупресію (2B).

7) Припускається, що у пацієнтів з низьким імунологічним ризиком після трансплантації нирки протягом першого тижня після трансплантації можна уникнути застосування стероїдів або відмінити їх (2B).

8) Пропонується прагнути до мінімальних цільових рівнів інгібіторів кальциневрину при неускладненій трансплантації нирки через 3 місяці (2C).

9) Пропонується не відмінити прийом інгібіторів кальциневрину (2B).

10) Якщо стероїди не припинити протягом першого місяця, їх слід продовжувати застосовувати в низьких дозах (преднізолон 5 мг на день або менше) (2C).

### **Моніторинг імуносупресії**

Припускається, що тривалий моніторинг рівнів імуносупресивних лікарських засобів є необхідним, а саме:

- слід контролювати рівні такролімусу та циклоспорину; початкова частота повинна бути тричі на тиждень; рівні також слід перевіряти, коли призначають будь-які ліки з можливими взаємодіями, змінюють дозування, змінюють лікарську форму або коли є незрозуміла дисфункція трансплантата (2C);

- рівень такролімусу слід контролювати за мінімальним рівнем ( $C_0$ ), тоді як циклоспорин можна контролювати або за  $C_0$ , або за рівнем ( $C_2$ ) через 2 години після введення дози (2C).



- рівні такролімусу та циклоспорину повинні бути доступні протягом 24 годин після взяття зразків крові в перші три місяці після трансплантації (2D);
- корисність моніторингу мінімального рівня  $C_0$  мікофенолової кислоти невизначена (2D);
- рівень сиролімусу слід контролювати за мінімальним рівнем  $C_0$  (2C).

**3. Практичне клінічне керівництво по веденню реципієнтів трансплантованої нирки, KDIGO, 2009** (The 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients)<sup>11</sup>.

### **Імуносупресія**

#### ***Індукційна терапія:***

1. Рекомендовано розпочинати комбінацію імуносупресивних препаратів до або під час трансплантації нирки (ступінь рекомендації 1, якість доказів А).

2. Рекомендовано включити індукційну терапію біологічним препаратом як частину початкової імуносупресивної терапії (ступінь рекомендації 1, якість доказів А).

2.1. Рекомендовано, використовувати антагоніст рецептора інтерлейкіну 2, як першу лінію індукційної терапії (ступінь рекомендації 1, якість доказів В).

2.2. Пропонується використовувати агент, що виснажує лімфоцити, замість антагоніста рецептора інтерлейкіну 2, для реципієнтів трансплантованої нирки з високим імунологічним ризиком (ступінь рекомендації 2, якість доказів В).

#### ***Імуносупресивні препарати для початкової підтримки***

1. Рекомендовано використовувати комбінацію імуносупресивних препаратів як підтримуючу терапію, включаючи інгібітор кальциневрину та антипроліферативний засіб, з або без кортикостероїдів (ступінь рекомендації 1, якість доказів В).

2. Пропонується використовувати такролімус як інгібітор кальциневрину першого ряду (ступінь рекомендації 2, якість доказів А).

2.1. Пропонується розпочинати терапію такролімусом або циклоспорином А до або під час трансплантації, а не відкладати до початку функціонування трансплантата (такролімус: ступінь рекомендації 2, якість доказів D; циклоспорин А: ступінь рекомендації 2, якість доказів В).

3. Пропонується використовувати мікофенолат як антипроліферативний засіб першої лінії (ступінь рекомендації 2, якість доказів В).

4. Припускається, що у пацієнтів із низьким імунологічним ризиком, які отримують індукційну терапію, кортикостероїди можна припинити протягом першого тижня після трансплантації (ступінь рекомендації 2, якість доказів В).

5. У випадку застосування інгібіторів mTOR рекомендовано не починати їх прийом, доки не буде встановлено функціонування трансплантата та загоєння хірургічних ран (ступінь рекомендації 1, якість доказів В).

#### ***Імуносупресивні препарати для тривалої підтримки***

<sup>11</sup> <https://kdigo.org/guidelines/transplant-recipient/>

1. Пропонується використовувати найнижчі заплановані дози підтримуючого імуносупресора через 2-4 місяці після трансплантації, якщо не було гострого відторгнення (ступінь рекомендації 2, якість доказів С).

2. Пропонується продовжувати застосування інгібіторів кальциневрину, а не скасовувати (ступінь рекомендації 2, якість доказів В).

3. Якщо преднізон використовується після першого тижня після трансплантації, пропонується продовжити застосування преднізону, а не відмінити (ступінь рекомендації 2, якість доказів С).

### ***Моніторинг при застосуванні імуносупресивних препаратів***

1. Рекомендовано вимірювати рівні інгібіторів кальциневрину в крові (ступінь рекомендації 1, якість доказів В), пропонується вимірювати принаймні:

- через день протягом найближчого післяопераційного періоду до досягнення цільових рівнів (ступінь рекомендації 2, якість доказів С);

- кожного разу, коли відбувається зміна ліків або статусу пацієнта, що може вплинути на рівень лікарських засобів у крові (ступінь рекомендації 2, якість доказів С);

- кожного разу, коли спостерігається зниження функції нирок, що може вказувати на нефротоксичність або відторгнення (ступінь рекомендації 2, якість доказів С).

1.1. Пропонується контролювати рівень циклоспорину А за допомогою визначення мінімальної концентрації ( $C_0$ , через 12 годин після прийому), визначення концентрації через 2 години після введення дози ( $C_2$ ) або AUC (ступінь рекомендації 2, якість доказів D).

1.2. Пропонується контролювати рівень такролімусу за допомогою визначення мінімальної концентрації ( $C_0$ , через 12 годин після прийому) (ступінь рекомендації 2, якість доказів С).

2. Пропонується контролювати рівні мофетилу мікофенолату (ступінь рекомендації 2, якість доказів D).

3. Пропонується контролювати рівні інгібіторів mTOR (ступінь рекомендації 2, якість доказів С).

Уповноваженим органом було отримано додаткові дані від МОЗ України (вхідні від 10.11.2022 № 29/26584/2-22, від 17.04.2023 № 29/9793/2-23 та від 01.05.2023 №24-04/11307/2-23) та від СДУ "УЦТК", де представлено інформацію надану клінічними фахівцями закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу із застосуванням трансплантації.

Клінічні фахівці КНП "Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради" зазначили, що наразі не мають можливості визначати рівень PRA (Panel Reactive Antibodies) для ідентифікації реципієнтів за групами ризику; клінічні фахівці КНП "Львівське територіальне медичне об'єднання Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги" зазначили, що у зв'язку з неможливістю провести визначення рівня PRA для ідентифікації реципієнтів за групами ризику стратифікація груп ризику проводиться за анамнестичними даними (вік реципієнта, повторна

трансплантація, відторгнення в анамнезі) – за відсутністю таких даних, пацієнт стратифікується як реципієнт низького чи помірного ризику.

За даними фахівців найбільш призначувана схема імуносупресивної терапії після трансплантації нирки включає наступні лікарські засоби:

- інгібітори кальциневрину (такролімус або циклоспорин);
- препарати мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат або натрію мікофенолат);
- глюкокортикостероїди (метилпреднізолон або преднізолон).

Крім того може призначатись індукційна терапія базиліксимабом або тимоглобуліном.

Клінічні фахівці ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О Шалімова" НАМН України зазначають, що у частини пацієнтів низького і помірного імунологічного ризику, також може альтернативно призначатись схема, яка включає інгібітор кальциневрину (циклоспорин або такролімус), але в дозі, яка забезпечує знижену концентрацію препарату у крові, інгібітор m-TOR еверолімус та глюкокортикостероїд. Дана схема найбільш підходить для пацієнтів, які мають підвищений ризик розвитку онкологічних та вірусних ускладнень. Фахівці КНП «Київська міська клінічна лікарня №1» Київської міської державної адміністрації зазначили, що у випадках виявлення онкологічного захворювання відбувається конверсія імуносупресивної терапії: знижується доза блокаторів кальциневрину та замість препаратів мікофенолової кислоти застосовуються інгібітори m-TOR.

У зв'язку з відсутністю галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення пацієнтів після аlogenної трансплантації нирки, клінічні фахівці при призначенні імуносупресивної терапії пацієнтам після проведеної трансплантації нирки керуються міжнародними клінічними протоколами та рекомендаціями, зокрема Європейської асоціації урологів 2021 року та всесвітньої організації KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2009 року.

Лікарські засоби, що входять до найбільш призначуваної схеми імуносупресивної терапії, а саме натрію мікофенолат та мофетилу мікофенолат, циклоспорин, такролімус, включено до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації”, затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року та до Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року, затвердженого наказом МОЗ України від 21.02.2023 № 351; лікарські засоби метилпреднізолон та преднізолон включено у додатковий перелік пункту 3 “Гормони та антигормони” розділу VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби” Національного переліку.

Враховуючи вищезазначене, для оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки за визначеним показанням у якості компаратора було обрано схему імуносупресивної терапії, що включає препарат мікофенолової кислоти (мофетилу

мікофенолат/натрію мікофенолат) у комбінації зі стандартною дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон).

Уповноваженим органом з державної ОМТ здійснено пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки схеми імуносупресивної терапії, що включає еверолімус у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) та схеми, що включає препарат мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат/натрію мікофенолат) у комбінації зі стандартною дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів з низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

**Клінічне питання:** вивчити клінічну ефективність та безпеку схеми імуносупресивної терапії, що включає еверолімус у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) та схеми, що включає препарат мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат/натрію мікофенолат) у комбінації зі стандартною дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів з низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки.

**Досліджувана популяція** – дорослі пацієнти з низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки.

**Досліджуваний лікарський засіб** – еверолімус у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон).

**Компаратор** – препарат мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат/натрію мікофенолат) у комбінації зі стандартною дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон).

**Основні досліджувані результати** – гостре відторгнення трансплантату, втрата трансплантату, смерть, оцінка функцій нирки, побічні реакції (ПР).

Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки еверолімусу у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) порівняно з препаратом мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат/натрію мікофенолат) у комбінації зі стандартною дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів з низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки. **Критерії виключення:** рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження

фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** everolimus, renal transplantation, kidney transplantation, adults, de novo renal transplant recipients. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

У результаті пошуку у відкритому доступі не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували ефективність та безпеку еверолімусу у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) порівняно з препаратом мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат/натрію мікофенолат) у комбінації зі стандартною дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів з низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки.

Для пошуку первинних джерел доказових даних за визначеним клінічним питанням були змінені критерії включення/виключення та фільтри, що застосовувались у пошуковій стратегії.

**Критерії включення:** рандомізовані контрольовані дослідження з вивченням ефективності та безпеки еверолімусу у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) порівняно з препаратом мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат/натрію мікофенолат) у комбінації зі стандартною дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом (преднізолон/метилпреднізолон) для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів з низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки.

**Критерії виключення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень; нерандомізовані та обсерваційні клінічні дослідження.

**Ключові слова пошуку:** everolimus, renal transplantation, kidney transplantation, adults, renal transplant recipients, kidney transplant recipients.

Застосовувались фільтри: Randomized Controlled Trial, Free full text, Full text, English.

За результатами проведеного пошуку у трьох базах даних було виявлено 140 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів для подальшого аналізу було відібрано 15 публікацій. За результатами перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано дві публікації:

- Pascual J., et al., 2018<sup>12</sup> “Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation”, *J Am Soc Nephrol* 2018 Jul; 29(7):1979-1991. doi: 10.1681/ASN.2018010009;

- Berger S., et al., 2019<sup>13</sup> “Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the

<sup>12</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752413/>

<sup>13</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31152476/>

TRANSFORM study”, *Am J Transplant.* 2019 Nov; 19(11):3018-3034. doi: 10.1111/ajt.15480.

Дані публікації містять результати багатоцентрового відкритого рандомізованого “non-inferiority” дослідження TRANSFORM зі зрізом даних через 12 місяців (*Pascual J., et al., 2018*) та через 24 місяці (*Berger S., et al., 2019*) після проведеної трансплантації нирки.

Дослідження TRANSFORM було проведено для перевірки гіпотези про те, що еверолімус у комбінації зі зниженою дозою інгібіторів кальциневрину не поступається поточному стандарту лікування, мікофенолової кислоти у комбінації зі стандартною дозою інгібіторів кальциневрину, як з індукційною терапією, так і з підтримуючою терапією кортикостероїдами, при запобіганні гострому відторгненню та збереженні функції трансплантата нирки.

**Критеріями включення** до даного дослідження були: пацієнти із трансплантацією нирки de novo (пацієнти, які перенесли попередню трансплантацію нирки могли бути включені у дослідження, якщо перший трансплантат не був втрачений через імунологічні причини), віком  $\geq 18$  років, які отримали трансплантат від живого або померлого донора з підтримкою серцебиття, від живого неспоріднений донора, живого спорідненого non-HLA ідентичного донора (living related non human leukocyte antigen identical donor) або донора із розширеними критеріями (донор із мертвим мозком віком  $>60$  років або донор віком  $>50$  років із двома з наведених нижче ознак: гіпертонія в анамнезі, концентрація креатиніну в сироватці  $\geq 1,5$  мг/дл (132 мкмоль/л) або смерть внаслідок порушення мозкового кровообігу); рандомізація  $<24$  годин після трансплантації; час холодової ішемії  $< 30$  годин.

**Критерії виключення:** застосування інших досліджуваних препаратів під час реєстрації або протягом 30 днів або п’яти періодів напіврозпаду після реєстрації (за винятком препаратів, пов’язаних з діалізом, які не мають взаємодії зі схемами дослідження); мультиорганна трансплантація; час холодової ішемії  $> 30$  годин; АВО несумісний алотрансплантат або комплементзалежний лімфоцитотоксичний (complement-dependent lymphocytotoxic, CDC) перехресний позитивний трансплантат; високий імунологічний ризик відторгнення (встановлювався на основі місцевої практики, наприклад за високим значенням PRA (panel reactive antibodies) або за наявності вже існуючих донор-специфічних антитіл (donor-specific antibodies, DSA); реципієнт або донор позитивний на ВІЛ, наявний поверхневий антиген вірусу гепатиту В або вірус гепатиту С; індекс маси тіла  $>35$  кг/м<sup>2</sup>; тяжка системна інфекція (поточна або за 2 тижні до рандомізації); потреба в системній антикоагуляції, що може унеможливити проведення біопсії нирки; злякисне новоутворення будь-якої системи органів (окрім локалізованої базальноклітинної карциноми шкіри) в анамнезі; тяжкі рестриктивні або обструктивні легеневі розлади; тяжка неконтрольована гіперхолестеринемія або гіпертригліцеридемія; кількість лейкоцитів  $\leq 2\ 000$  /мм<sup>3</sup> або кількість тромбоцитів  $\leq 50\ 000$  /мм<sup>3</sup>; вагітні або жінки, які годують груддю; жінки дітородного віку, якщо вони не використовують ефективні методи контрацепції під час застосування дослідного препарату.

**Популяція.** Дослідження включало пацієнтів із 186 центрів у 42 країнах світу. У період з грудня 2013 року по січень 2016 року було обстежено 2226 пацієнтів, з яких 2037 були рандомізовані у співвідношенні 1:1 протягом 24 годин після трансплантації до групи еверолімусу або до групи мікофенолової кислоти та становили популяцію, що мала намір лікуватись (intent-to-treat, ІТТ).

Пацієнти у групі еверолімусу (n=1022) отримували еверолімус (початкова доза еверолімусу становила 1,5 мг двічі на день або 0,75 мг двічі на день; згодом дозу коригували для досягнення мінімальної концентрації (C<sub>0</sub>) 3–8 нг/мл протягом усього дослідження) у комбінації зі зниженими дозами такролімусу (дозу коригували до цільових концентрацій C<sub>0</sub> 4–7 нг/мл протягом 0–2 місяців, 2–5 нг/мл протягом 3–6 місяців і 2–4 нг/мл у подальшому) або зі зниженими дозами циклоспорину (C<sub>0</sub> 100–150 нг/мл протягом 0–2 місяців, 50–100 нг/мл протягом 3–6 місяців та 25–50 нг/мл у подальшому).

У групі мікофенолової кислоти (n=1015) пацієнти отримували мікофенолову кислоту у вигляді кишковорозчинного натрію мікофенолату (1,44 г/день) або мофетилу мікофенолат (2,0 г/день) у комбінації із таролімусом (дозу коригували до C<sub>0</sub> 8–12 нг/мл протягом 0–2 місяців, 6–10 нг/мл протягом 3–6 місяців і 5–8 нг/мл у подальшому) або циклоспорином (200–300 нг/мл протягом 0–2 місяців, 150–200 нг/мл протягом 3–6 місяців та 100–200 нг/мл у подальшому). Дозу натрію мікофенолату або мофетилу мікофенолату можна було зменшити після 2 тижнів до 1,08 г/день натрію мікофенолат або 1,5 г/добу мофетилу мікофенолат у пацієнтів, які отримували такролімус.

Усі пацієнти отримували індукційну терапію базиліксимабом або кролячим антитимоцитарним глобуліном. Терапія кортикостероїдами була обов'язковою для всіх пацієнтів, її призначали відповідно до місцевої практики, але з мінімальною дозою преднізолону 5 мг/добу або інший кортикостероїд у еквівалентній дозі.

Профілактика цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ-інфекція) була рекомендована всім позитивним донорам/реципієнтам негативним (D+/R-) щонайменше протягом 3 місяців після трансплантації. Профілактика пневмонії *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*) проводилася щонайменше 6 місяців для всіх пацієнтів.

Основні характеристики включених пацієнтів були порівнюваними між групами. Середній вік пацієнтів становив 49,3 роки. Відсоток пацієнтів чоловічої статі становив 69,5% у групі еверолімусу та 69,7% у групі мікофенолової кислоти. Більшість пацієнтів (83,1%) отримували індукцію базиліксимабом. Трансплантацію нирки від спорідненого донора було проведено 29,5% пацієнтів у групі еверолімусу та 31% пацієнтів у групі мікофенолової кислоти; від неспорідненого донора – 20,5% у групі еверолімусу та 18,9% у групі мікофенолової кислоти; від померлого донора (з підтримкою серцебиття) – 49,5% у групі еверолімусу та 49,8% у групі мікофенолової кислоти.

90,5 % пацієнтів у групі еверолімусу та 90,8% у групі мікофенолової кислоти завершили 12-місячне дослідження; 87,4% і 86,8% пацієнтів завершили 24-місячне дослідження у групі еверолімусу та мікофенолової кислоти відповідно.

На початку дослідження 913 пацієнтів (90,0%) і 100 пацієнтів (9,9%) у групі еверолімусу отримували такролімус або циклоспорин відповідно, порівняно з 916 пацієнтами (90,6%) і 95 (9,4%) у групі мікофенолової кислоти.

**Первинною кінцевою точкою** була композитна точка, яка включала **ліковане гостре відторгнення, підтвержене біопсією (tVPAR)** або субоптимальна функція нирок, визначена в разі досягнення рівня ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> через 12 та 24 місяці після трансплантації. tVPAR визначалось як отримання лікування проти відторгнення та місцевий гістологічний діагноз гострого відторгнення. Порогове значення ШКФ 50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> було обрано, оскільки воно являє собою помірний рівень ниркової дисфункції і пов'язане зі значно підвищеним ризиком подальшої втрати трансплантата.

Ключовою **вторинною кінцевою точкою** була композитна точка, яка включала **tVPAR, втрату трансплантата або смерть** через 12 та 24 місяці після трансплантації.

*Інші вторинні кінцеві точки включали:* композитну точку tVPAR, втрата трансплантата, смерть або втрата для подальшого спостереження через 12 та 24 місяці; композитну точку tVPAR, втрата трансплантата, смерть або ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> через 12 та 24 місяці; композитна кінцева точка втрати трансплантата або смерті; окремі результати щодо втрати трансплантата, tVPAR, смерті або ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> через 12 та 24 місяці після трансплантації; зміни ниркової функції (за ШКФ) з першого місяця по 12 та 24 після трансплантації.

*Оцінка профілю безпеки* включала частоту виникнення побічних реакцій (далі – ПР), серйозних ПР та ПР, що призвели до припинення лікування, а також частоту виникнення цитомегаловірусної та ВК вірусної інфекції (англ. ВК virus, ВК polyomavirus), протеїнурию та ускладнення загоєння ран, виникнення новоутворень.

**Результати клінічної ефективності.** Результати за первинною кінцевою точкою, ключовою вторинною та іншими клінічними точками представлено у таблиці 2 через 12 місяців (Pascual J., et al., 2018) та через 24 місяці після трансплантації (Berger S., et al., 2019).

Таблиця 2. Результати дослідження TRANSFORM (ITT-аналіз)

Кінцева точка	12 місяців		24 місяці	
	Група EVE (n = 1022)	Група МФК (n = 1015)	Група EVE (n = 1022)	Група МФК (n = 1015)
<b>tVPAR або ШКФ &lt;50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup></b> Різниця (95% CI), p	493 (48,2%)	457 (45,1%)	489 (47,9%)	443 (43,7)
	3,2 (від -1,3 до 7,6), p = 0,160		4,2 (від - 0,3 до 8,7), p = 0,067	
<b>tVPAR, втрата трансплантата або смерть</b>	137 (14,9%)	122 (12,5%)	169 (18,0%)	147 (17,3%)



Різниця (95% CI), p	2,3 (від -1,7 до 6,4), p = 0,252	0,8 (від -4,6 до 6,1), p = 0,782
<b>tBPAR</b> Різниця (95% CI), p	100 (11,5%)      83 (8,8%) 2,7 (від -1,2 до 6,5), p = 0,176	118 (12,8%)      98 (12,1%) 0,7 (від -4,4 до 5,8), p = 0,794
<b>ШКФ &lt;50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup></b> Різниця (95% CI), p	463 (45,4%)      428 (42,2%) 3,2 (від -1,3 до 7,6), p = 0,161	474 (46,4%)      423 (41,6%) 4,7 (від 0,2 до 9,2), p = 0,040
<b>Втрата трансплантата</b> Різниця (95% CI), p	32 (3,2%)      25 (2,6%) 0,6 (від -0,8 до 2,1), p = 0,398	37 (3,7%)      32 (3,2%) 0,5 (від 1,1 до 2,1), p = 0,572
<b>Смерть</b> Різниця (95% CI), p	16 (1,6%)      27 (2,8%) -1,2 (від -2,4 до 0,1), p = 0,081	32 (3,7%)      36 (4,2%) -0,5 (від -2,7 до 1,6), p = 0,634

EVE – еверолімус; МФК – мікофенолова кислота; tBPAR – ліковане гостре відторгнення, підтвержене біопсією (treated biopsy-proven acute rejection); ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

У дослідженні було проведено **аналіз субгруп залежно від інгібітора кальциневрину**, що застосовувався (такролімус або циклоспорин).

Через **12 місяців** після трансплантації за результатами аналізу субгрупи пацієнтів, що отримували такролімус (у групі еверолімусу n = 914; у групі мікофенолової кислоти n = 917) первинна кінцева точка була досягнута у 47,8% і 44,7% пацієнтів у групах еверолімусу та мікофенолової кислоти відповідно (різниця 3,1; CI 95% від -1,6 до 7,7). Для меншої субгрупи, яка отримувала циклоспорин (у групі еверолімусу n = 100; у групі мікофенолової кислоти n = 95) частота досягнення первинної клінічної точки становила 51,5% у групі еверолімусу та 47,3% у групі мікофенолової кислоти (різниця 3,9; CI 95% від -10,3 до 18,0).

Через **24 місяці** після трансплантації за результатами аналізу субгруп пацієнтів, які отримували такролімус (у групі еверолімусу n = 914; у групі мікофенолової кислоти n = 917) або циклоспорин (у групі еверолімусу n = 100; у групі мікофенолової кислоти n = 95) відмінності між групами еверолімусу та мікофенолової кислоти не були значущими для жодного з параметрів оцінки ефективності, але частота досягнення первинної кінцевої точки (46,9% у групі еверолімус, 42,6% у групі циклоспорину) та ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> була дещо нижчою у пацієнтів, які отримували такролімус порівняно із тими, хто отримував циклоспорин:

- tBPAR або ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>
  - субгрупа такролімусу: група еверолімусу 46,9% - група мікофенолової кислоти 42,6%;
  - субгрупа циклоспорину: група еверолімусу 54,0% - група мікофенолової кислоти 52,6%.
- ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>
  - субгрупа такролімусу: група еверолімусу 45,4% - група мікофенолової кислоти 40,8%

- субгрупа циклоспорину: група еверолімусу 53,0% - група мікофенолової кислоти 49,5%.

### Результати оцінки профілю безпеки.

Аналіз профілю безпеки включав усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали  $\geq 1$  дозу досліджуваного препарату (група еверолімусу  $n = 1014$ ; група мікофенолової кислоти  $n = 1012$ ).

За результатами через 24 місяці 32 (3,2%) пацієнти померли в групі еверолімусу, а 35 (3,5%) пацієнтів померли в групі мікофенолової кислоти.

Зупинка серця була найчастішою причиною смерті (6 у групі еверолімусу та 4 у групі мікофенолової кислоти). Шлунково-кишкові розлади були причиною смерті у 1 пацієнта у групі еверолімусу та в 4 пацієнтів у групі мікофенолової кислоти.

Частота виникнення усіх ПР та серйозних ПР була подібною між групами. Будь-які ПР/інфекції були виявлені у 98,6% пацієнтів у групі еверолімусу та в 98,0% пацієнтів у групі мікофенолової кислоти, RR 1,01 (95% CI від 0,99 до 1,02). ПР/інфекції, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату виявлено у 27,2% пацієнтів у групі еверолімусу та в 15% пацієнтів у групі мікофенолової кислоти, RR 1,81 (95% CI від 1,52 до 2,16). ПР, що призвели до коригування дози чи переривання прийому досліджуваних препаратів виявлено у 48,9% у групі еверолімусу та 60,5% пацієнтів у групі мікофенолової кислоти, RR 0,81 (95% CI від 0,75 до 0,88).

У таблиці 3 представлено ПР та інфекції, які зустрічались у  $\geq 10\%$  пацієнтів у будь-якій групі через 24 місяці після трансплантації.

Таблиця 3. Побічні реакції та інфекції, що зустрічались у  $\geq 10\%$  пацієнтів через 24 місяці після трансплантації.

Побічні реакції (ПР)	Група EVE (n = 1022)	Група МФК (n = 1015)
Розлади системи крові та лімфатичної системи	444 (43,8%) RR 0,88 (95% CI від 0,80 до 0,97)	502 (49,6%)
Анемія	238 (23,5%) RR 0,98 (95% CI від 0,84 до 1,15)	242 (23,9%)
<b>Лейкопенія</b>	<b>96 (9,5%)</b> <b>RR 0,48 (95% CI від 0,38 до 0,60)</b>	<b>201 (19,9%)</b>
Шлунково-кишкові розлади	656 (64,7%) RR 0,95 (95% CI від 0,89 до 1,01)	689 (68,1%)
Загальні розлади та реакції у місці введення	552 (54,4%) RR 1,17 (95% CI від 1,08 до 1,28)	469 (46,3%)
<b>Периферичний набряк</b>	<b>350 (34,5%)</b> <b>RR 1,43 (95% CI від 1,24 до 1,64)</b>	<b>245 (24,2%)</b>
Гарячка	139 (13,7%)	158 (15,6%)

	RR 0,88 (95% CI від 0,71 до 1,08)
Розлади обміну речовин	752 (74,2%)                      725 (71,6%) RR 1,04 (95% CI від 0,98 до 1,09)
Цукровий діабет	139 (13,7%)                      127 (12,5%) RR 1,09 (95% CI від 0,87 до 1,37)
<b>Гіперліпідемія</b>	136 (13,4%)                      75 (7,4%) RR 1,81 (95% CI від 1,38 до 2,37)
Розлади нирок і сечовивідних шляхів	497 (49,0%)                      487 (48,1%) RR 1,02 (95% CI від 0,93 до 1,11)
Гематурія	110 (10,8%)                      114 (11,3%) RR 0,96 (95% CI від 0,75 до 1,23)
<b>Протеїнурія</b>	<b>143 (14,1%)                      71 (7,0%)</b> <b>RR 2,01 (95% CI від 1,53 до 2,64)</b>
<b>Інфекції та інвазії</b>	<b>698 (68,8%)                      768 (75,9%)</b> <b>RR 0,91 (95% CI від 0,86 до 0,96)</b>
<b>ВК-вірусна інфекція</b>	<b>59 (5,8%)                      104 (10,3%)</b> <b>RR 0,57 (95% CI від 0,42 до 0,77)</b>
<b>ЦМВ-інфекція</b>	<b>28 (2,8%)                      137 (13,5%)</b> <b>RR 0,20 (95% CI від 0,14 до 0,30)</b>

EVE – еверолімус; МФК – мікофенолова кислота; ЦМВ – цитомегаловірус;

\*жирним шрифтом виділені результати зі статистично значущою різницею між групами.

Через 24 місяці після трансплантації випадки протеїнурії, про які повідомлялося як про ПР (14,1% проти 7,0%) і ті, що призвели до припинення прийому препарату (2,6% проти 0,0%), були вищими в групі еверолімусу. Виникнення доброякісних або злоякісних новоутворень було загалом низьким і порівняним між групами (7,2% проти 9,0%). Частота загальних інфекцій була значно нижчою в групі еверолімусу порівняно з групою мікофенолової кислоти ( $p < 0,001$ ). Зокрема, вірусні інфекції, включаючи ЦМВ ( $p < 0,001$ ) і ВК вірус ( $p < 0,001$ ), були помітно нижчими в групі еверолімусу. Крім того, нижча частота подій ЦМВ-інфекції у групі еверолімусу була незалежною від вихідної серології та статусу профілактики.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікацій, в яких представлені результати багатоцентрового відкритого рандомізованого “non-inferiority” дослідження TRANSFORM (Pascual J., et al., 2018 та Berger S., et al., 2019) за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology checklist 2: randomised controlled trials)<sup>14</sup>. У даному дослідженні вивчається чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим,

<sup>14</sup> <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

використано адекватний метод розподілу, дослідження є відкритим. Основні характеристики включених пацієнтів були порівнюваними між групами, статистична оцінка різниці не наведена, проте різниця незначна – в межах 1 - 5% за окремими показниками. Єдиною різницею між групами було досліджуване лікування. Результати вимірюються у стандартний, валідний та надійний спосіб; всі наведені результати є статистично обґрунтовані. За результатами оцінки встановлено, що дослідження має прийнятну методологічну якість, його результати можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

Отже, за результатами багатоцентрового відкритого рандомізованого “non-inferiority” дослідження TRANSFORM (Pascual J., et al., 2018 та Berger S., et al., 2019) встановлено, що застосування еверолімусу у комбінації зі зниженими дозами інгібіторів кальциневрину (такролімус або циклоспорин) є не менш ефективним ніж застосування препаратів мікофенолової кислоти у комбінації зі стандартною дозою інгібіторів кальциневрину за оцінкою первинної композитної кінцевої точки (tBPAR або ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>) через 12 місяців та через 24 місяці після трансплантації,  $p = 0,160$  та  $p = 0,067$  відповідно, та за оцінкою вторинної композитної кінцевої точки (tBPAR, втрата трансплантата або смерть) через 12 місяців та через 24 місяці після трансплантації,  $p = 0,252$  та  $p = 0,782$  відповідно. За результатами інших вторинних кінцевих точок (tBPAR, ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>, втрата трансплантата, смерть) застосування еверолімусу у комбінації зі зниженими дозами інгібіторів кальциневрину (такролімус або циклоспорин) є також не менш ефективним ніж застосування препаратів мікофенолової кислоти у комбінації зі стандартною дозою інгібіторів кальциневрину через 12 місяців та через 24 місяці після трансплантації.

За результатами аналізу профілю безпеки через 24 місяці після трансплантації встановлено, що частота виникнення усіх ПР та серйозних ПР була подібною між групами, будь-які ПР/інфекції були виявлені у 98,6% пацієнтів у групі еверолімусу та в 98,0% пацієнтів у групі мікофенолової кислоти, RR 1,01 (95% CI від 0,99 до 1,02); ПР/інфекції, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату частіше виникали у групі еверолімусу (27,2% пацієнтів) порівняно з групою мікофенолової кислоти (15% пацієнтів), однак статистично значущої різниці не встановлено, RR 1,81 (95% CI від 1,52 до 2,16); ПР, що призвели до коригування дози чи переривання прийому досліджуваних препаратів у групі еверолімусу виникали рідше (48,9%) порівняно з групою мікофенолової кислоти (60,5%) статистично значущої різниці не встановлено, RR 0,81 (95% CI від 0,75 до 0,88). Випадки протеїнурії були вищими в групі еверолімусу порівняно з групою мікофенолової кислоти (14,1% проти 7,0%, RR 2,01 (95% CI від 1,53 до 2,64); виникнення доброякісних або злякисних новоутворень було загалом низьким і порівняним між групами (7,2% проти 9,0%). Частота загальних інфекцій була значно нижчою в групі еверолімусу порівняно з групою мікофенолової кислоти ( $p < 0,001$ ), зокрема, вірусні інфекції, ЦМВ ( $p < 0,001$ ) і ВК вірус ( $p < 0,001$ ), були помітно нижчими в групі еверолімусу.

**3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали**

## **граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні**

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

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

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

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

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу еверолімус у комбінації з інгібітором кальциневрину (циклоспорин або такролімус) і кортикостероїдом (метилпреднізолон або преднізолон) для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Відповідно до листа МОЗ України від 01.05.2023 № 24-04/11307/2-23 для проведення розрахунків було використано граничні оптово-відпускні ціни (ГрОВЦ) в перерахунку на визначену добову дозу (DDD) лікарських засобів еверолімус, циклоспорин, такролімус, мікофенолова кислота (мофетилу мікофенолат або натрію мікофенолат) відповідно до наказу МОЗ України від 06.01.2023 № 26 “Про затвердження реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 02 січня 2023 року”. У разі наявності у вищезазначеному наказі МОЗ України різних лікарських форм лікарських засобів для проведення розрахунків було використано ту лікарську форму, ціна якої є найнижчою.

У зв'язку з відсутністю цін на кортикостероїди у вищезазначеному наказі МОЗ України, було проведено розрахунок ГрОВЦ в перерахунку на DDD лікарських засобів метилпреднізолон та преднізолон на основі цін з реєстру відомостей щодо ГрОВЦ на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2023 року, затвердженого наказом МОЗ України від 28.02.2023 № 408. За результатами проведених розрахунків було встановлено, що ГрОВЦ в перерахунку на DDD лікарського засобу метилпреднізолон є нижчою за ГрОВЦ в перерахунку на DDD

Еверолімус у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки, 12.05.2023

лікарського засобу преднізолон, тому у розрахунках було використано ГрОВЦ в перерахунку на DDD лікарського засобу метилпреднізолон (табл. 4).

Таблиця 4. Аналіз витрат на день застосування та річний курс застосування еверолімусу у комбінації з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном та мікофенолової кислоти у комбінації з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном

<i>Заявлена медична технологія – еверолімус у комбінації з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном</i>					
Лікарський засіб		Еверолімус	Циклоспорин	Такролімус	Метилпреднізолон
Лікарська форма		таблетки	тверда пероральна лікарська форма	капсули пролонговані	таблетки / тверда пероральна лікарська форма
Рекомендоване ВООЗ значення DDD, мг <sup>15</sup>		1,5	250	5	7,5
ГрОВЦ в перерахунку на DDD, грн		315,2482	105,9724	157,1378	2,5688
Витрати на схему лікування 1 пацієнта на 1 день, грн	Еверолімус + циклоспорин + метилпреднізолон	423,79			
	Еверолімус + такролімус + метилпреднізолон	474,95			
Кратність застосування на рік, днів		365			
Витрати на 1 пацієнта на 1 рік, грн		115 065,59	38 679,93	57 355,30	937,61
Витрати на схему лікування 1 пацієнта на 1 рік, грн	Еверолімус + циклоспорин + метилпреднізолон	154 683,13			
	Еверолімус + такролімус + метилпреднізолон	173 358,50			
<i>Медична технологія порівняння – мікофенолова кислота у комбінації з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном</i>					
Лікарський засіб		Мікофенолова кислота	Циклоспорин	Такролімус	Метилпреднізолон

<sup>15</sup> [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/)

Еверолімус у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки, 12.05.2023

Лікарська форма		тверда пероральна форма	тверда пероральна лікарська форма	капсули пролонговані	таблетки / тверда пероральна лікарська форма
Рекомендоване ВООЗ значення DDD, мг <sup>11</sup>		2000	250	5	7,5
ГрОВЦ в перерахунку на DDD, грн		82,5554	105,9724	157,1378	2,5688
Витрати на схему лікування 1 пацієнта на 1 день, грн	Мікофенолова кислота + циклоспорин + метилпреднізолон	191,10			
	Мікофенолова кислота + такролімус + метилпреднізолон	242,26			
Кратність застосування на рік, днів		365			
Витрати на 1 пацієнта на 1 рік, грн		30 132,72	38 679,93	57 355,30	937,61
Витрати на схему лікування 1 пацієнта на 1 рік, грн	Мікофенолова кислота + циклоспорин + метилпреднізолон	69 750,26			
	Мікофенолова кислота + такролімус + метилпреднізолон	88 425,63			
Різниця витрат між схемами з еверолімусом та схемами з мікофеноловою кислотою					
Різниця витрат на схему лікування 1 пацієнта на 1 день, грн		232,69			
Різниця витрат на схему лікування 1 пацієнта на 1 рік, грн		84 932,87			

За результатами проведених розрахунків з використанням ГрОВЦ в перерахунку на DDD встановлено, що витрати на день застосування одним пацієнтом еверолімусу у комбінації з циклоспорином та метилпреднізолоном (423,79 грн), а також еверолімусу у комбінації з такролімусом і метилпреднізолоном (474,95 грн) є вищими за витрати на день застосування одним пацієнтом мікофенолової кислоти у комбінації з циклоспорином та метилпреднізолоном (191,10 грн) та витрати на день застосування мікофенолової

кислоти у комбінації з такролімусом та метилпреднізолоном (242,26 грн) для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки. Відповідно, витрати на рік застосування одним пацієнтом еверолімусу у комбінації з циклоспорином та метилпреднізолоном (154 683,13 грн), а також еверолімусу у комбінації з такролімусом і метилпреднізолоном (173 358,50 грн) є вищими за витрати на рік застосування одним пацієнтом мікофенолової кислоти у комбінації з циклоспорином та метилпреднізолоном (69 750,26 грн) та витрати на рік застосування мікофенолової кислоти у комбінації з такролімусом та метилпреднізолоном (88 425,63 грн).

Витрати на лікування схемами з еверолімусом одного пацієнта протягом одного дня та протягом одного року є на 232,69 грн та 84 932,87 грн відповідно вищими за лікування схемами з мікофеноловою кислотою.

Звертаємо увагу, що підхід до проведення розрахунків з використанням DDD не враховує факт того, що лікування схемою, що включає еверолімус, передбачає застосування зниженої дози інгібітора кальциневрину (такролімус або циклоспорин), на відміну від лікування схемою, що включає мікофенолову кислоту (мофетилу мікофенолат або натрію мікофенолат), у схемі з якою інгібітор кальциневрину (такролімус або циклоспорин) застосовується у стандартній дозі. Проте оскільки витрати на еверолімус становлять найбільшу частку витрат у схемі та є навіть більшими за витрати на всю схему з використанням мікофенолової кислоти в комбінації з циклоспорином або такролімусом та метилпреднізолоном, використання у розрахунках зниженої дози (принаймні в 2 рази) циклоспорину або такролімусу у комбінації з еверолімусом призведе до зниження вартості лікування всією схемою на 13-17%, проте схема залишається дорожчою за схему з мікофеноловою кислотою.

Також слід зауважити, що на дату проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарські засоби еверолімус, мікофенолова кислота, циклоспорин, такролімус включено до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації”, затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року та до Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року, затвердженого наказом МОЗ України від 21.02.2023 № 351, лікарський засіб метилпреднізолон включено у додатковий перелік пункту 3 “Гормони та антигормони” розділу VIII “Антинеопластичні та імуносупресивні лікарські засоби” Національного переліку основних лікарських засобів. Відповідно, оскільки усі лікарські засоби наразі забезпечуються за державний кошт, для розрахунку впливу на бюджет (табл. 5) було зроблено припущення, що сценарій 1 передбачає застосування усіма пацієнтами схем лікування з мікофеноловою кислотою, сценарій 2 – застосування схем лікування з еверолімусом.



Обмеженням проведеного аналізу впливу на показники бюджету також є відсутність точної кількості дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком, які потребують профілактики відторгнення трансплантата після аlogenної трансплантації нирки. Згідно з останніми доступними даними СДУ “УЦТК” у 2022 році в Україні було проведено 274 трансплантації нирки. Відповідно до даних комунального некомерційного підприємства “Львівське територіальне медичне об'єднання “Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги” (додаток до листа МОЗ від 17.04.2023 № 29/9793/2-23) кількість пацієнтів високого ризику в структурі листа очікування може становити 10%-20%. Відповідно, з урахуванням верхнього порогу кількості пацієнтів з низьким і помірним імунологічним ризиком (90%) та з урахуванням припущення, що всі 274 пацієнти, яким було проведено трансплантацію нирки у 2022 році, є дорослими, для проведення аналізу впливу на показники бюджету було зроблено припущення, що кількість пацієнтів, які можуть потребувати лікування еверолімусом, становить 246 осіб.

У зв'язку з відсутністю даних щодо кількості пацієнтів, які застосовують циклоспорин та кількості пацієнтів, які застосовують такролімус у табл. 5 представлено як витрати з припущенням, що вся когорта пацієнтів (246 осіб) отримує комбінацію з циклоспорином, так і витрати з припущенням, що вся когорта пацієнтів (246 осіб) отримує комбінацію з такролімусом. Враховуючи те, що дози еверолімусу та мікофенолової кислоти не залежать від того, який інгібітор кальциневрину (циклоспорин чи такролімус) застосовується у комбінації, витрати і на еверолімус, і на мікофенолову кислоту є однаковими як у схемі з циклоспорином, так і у схемі з такролімусом.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні еверолімусу у комбінації з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном

	<b>1 рік</b>
<b>Кількість пацієнтів</b>	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування	246
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, які використовують комбінацію мікофенолової кислоти з циклоспорином і метилпреднізолоном або комбінацію еверолімусу з такролімусом і метилпреднізолоном	246
Сценарій 1 – кількість пацієнтів, які використовують комбінацію еверолімусу з циклоспорином і метилпреднізолоном або комбінацію еверолімусу з такролімусом і метилпреднізолоном	0
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, які використовують комбінацію мікофенолової кислоти з циклоспорином і метилпреднізолоном або комбінацію мікофенолової кислоти з такролімусом і метилпреднізолоном	0
Сценарій 2 – кількість пацієнтів, які використовують комбінацію	246

еверолімусу з циклоспорином і метилпреднізолоном або комбінацію еверолімусу з такролімусом і метилпреднізолоном	
<b>Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн</b>	
Сценарій 2 – витрати на комбінацію еверолімусу з циклоспорином і метилпреднізолоном або комбінацію еверолімусу з такролімусом і метилпреднізолоном, з них: - витрати на еверолімус	38 052 049,98 або 42 646 191,00  28 306 135,14
Сценарій 1 – витрати на комбінацію мікофенолової кислоти з циклоспорином і метилпреднізолоном або комбінацію мікофенолової кислоти з такролімусом і метилпреднізолоном, з них: - витрати на мікофенолову кислоту	17 158 563,96 або 21 752 704,98  7 412 649,12
Різниця витрат на сценарії, грн	20 893 486,02

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів (246 осіб) комбінацією еверолімусу з циклоспорином і метилпреднізолоном можуть становити 38 052 049,98 грн, комбінацією еверолімусу з такролімусом і метилпреднізолоном – 42 646 191,00 грн, комбінацією мікофенолової кислоти з циклоспорином і метилпреднізолоном – 17 158 563,96 грн, комбінацією мікофенолової кислоти з такролімусом і метилпреднізолоном – 21 752 704,98 грн. Різниця витрат на сценарії при забезпеченні усієї когорти пацієнтів комбінацією еверолімусу з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном, порівняно з забезпеченням усієї когорти пацієнтів комбінацією мікофенолової кислоти з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном, може становити 20 893 486,02 грн.

Витрати на еверолімус на всю когорту пацієнтів (246 осіб) можуть становити 28 306 135,14 грн. Змодельований вплив на бюджет еверолімусу було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі/відшкодуванні вартості еверолімусу вплив на бюджет на 1 рік буде помірним (у діапазоні 20-38 млн грн) та нижчим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

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

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

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що**

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

Станом на 12.05.2023 відповідно до звернення МОЗ України від 10.11.2022 № 29/26584/2-22, від 17.04.2023 № 29/9793/2-23 та від 01.05.2023 № 24-04/11307/2-23 проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу еверолімус за показанням профілактика відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки у складі комбінованої терапії з циклоспорином або такролімусом та кортикостероїдом відповідно до підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме, наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

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

Наразі еверолімус, таблетки по 0,75 мг включений до переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом "Медикаменти для хворих у до- та післяопераційний період з трансплантації", затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року та до Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року, затвердженого наказом МОЗ України від 21.02.2023 № 351.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти в сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення пацієнтів після аlogenної трансплантації нирки.

В результаті аналізу міжнародних третинних джерел (Європейська асоціація урологів, 2021 р., Асоціації нирки Великої Британії, 2017 р., KDIGO, 2009 р.) встановлено, що еверолімус може застосовуватись у комбінації з інгібіторами кальциневрину (циклоспорин, такролімус) для запобігання відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким та помірним імунологічним ризиком після трансплантації нирки, які не переносять стандартну імуносупресивну терапію. Дозу інгібіторів кальциневрину в комбінації з еверолімусом рекомендовано значно зменшити, щоб запобігти посиленню

нефротоксичності. Рекомендовано не починати прийом еверолімусу, доки не буде встановлено функціонування трансплантата та загоєння хірургічних ран.

Клінічну ефективність та безпеку еверолімусу у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом порівняно з препаратами мікофенолової кислоти у комбінації зі стандартними дозами такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки уповноваженим органом було проаналізовано та представлено у виснову за результатами багатоцентрового відкритого рандомізованого “non-inferiority” дослідження TRANSFORM (Pascual J., et al., 2018 та Berger S., et al., 2019).

Встановлено, що застосування еверолімусу у комбінації зі зниженими дозами інгібіторів кальциневрину (такролімус або циклоспорин) є не менш ефективним ніж застосування препаратів мікофенолової кислоти у комбінації зі стандартною дозою інгібіторів кальциневрину за оцінкою первинної композитної кінцевої точки, яка включає ліковане гостре відторгнення, підтверджене біопсією або субоптимальну функцію нирок, визначену в разі досягнення рівня ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> (tVPAR або ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>) через 12 місяців та через 24 місяці після трансплантації,  $p = 0,160$  та  $p = 0,067$  відповідно, та за оцінкою вторинної композитної кінцевої точки (tVPAR, втрата трансплантата або смерть) через 12 місяців та через 24 місяці після трансплантації,  $p = 0,252$  та  $p = 0,782$  відповідно. За результатами інших вторинних кінцевих точок (tVPAR, ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>, втрата трансплантата, смерть) застосування еверолімусу у комбінації зі зниженими дозами інгібіторів кальциневрину (такролімус або циклоспорин) є також не менш ефективним ніж застосування препаратів мікофенолової кислоти у комбінації зі стандартною дозою інгібіторів кальциневрину через 12 місяців та через 24 місяці після трансплантації.

За результатами аналізу профілю безпеки через 24 місяці після трансплантації встановлено, що частота виникнення усіх побічних реакцій та серйозних побічних реакцій була подібною між групами; побічні реакції/інфекції, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату частіше виникали у групі еверолімусу (27,2% пацієнтів) порівняно з групою мікофенолової кислоти (15% пацієнтів), однак статистично значущої різниці не встановлено; побічні реакції, що призвели до коригування дози чи переривання прийому досліджуваних препаратів у групі еверолімусу виникали рідше (48,9%) порівняно з групою мікофенолової кислоти (60,5%) статистично значущої різниці не встановлено. Випадки протеїнурії були вищими в групі еверолімусу порівняно з групою мікофенолової кислоти (14,1% проти 7,0%, RR 2,01 (95% CI від 1,53 до 2,64); виникнення доброякісних або злоякісних новоутворень було загалом низьким і порівнянним між групами (7,2% проти 9,0%). Частота загальних інфекцій була значно нижчою в групі еверолімусу порівняно з групою мікофенолової кислоти ( $p < 0,001$ ), зокрема, вірусні інфекції, ЦМВ ( $p < 0,001$ ) і ВК вірус ( $p < 0,001$ ).

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів (246 осіб)

комбінацією еверолімусу з циклоспорином і метилпреднізолоном можуть становити 38 052 049,98 грн, комбінацією еверолімусу з такролімусом і метилпреднізолоном – 42 646 191,00 грн, комбінацією мікофенолової кислоти з циклоспорином і метилпреднізолоном – 17 158 563,96 грн, комбінацією мікофенолової кислоти з такролімусом і метилпреднізолоном – 21 752 704,98 грн. Різниця витрат на сценарії при забезпеченні усієї когорти пацієнтів комбінацією еверолімусу з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном, порівняно з забезпеченням усієї когорти пацієнтів комбінацією мікофенолової кислоти з циклоспорином або такролімусом і метилпреднізолоном, може становити 20 893 486,02 грн. Витрати на еверолімус на всю когорту пацієнтів (246 осіб) можуть становити 28 306 135,14 грн.

Змодельований вплив на бюджет еверолімусу було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі/відшкодуванні еверолімусу вплив на бюджет на 1 рік буде помірним (у діапазоні 20-38 млн грн) та нижчим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

За результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу еверолімус (0,75 мг) до Національного переліку основних лікарських засобів для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування еверолімусу у комбінації з інгібіторами кальциневрину для запобігання відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким та помірним імунологічним ризиком після трансплантації нирки (Європейська асоціація урологів, 2021 р., Асоціації нирки Великої Британії, 2017 р., KDIGO, 2009 р.);

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності встановлено, що застосування еверолімусу у комбінації зі зниженими дозами інгібіторів кальциневрину (такролімус або циклоспорин) є не менш ефективним ніж застосування препаратів мікофенолової кислоти у комбінації зі стандартною дозою інгібіторів кальциневрину через 12 та через 24 місяці після трансплантації за оцінкою композитних кінцевих точок, а саме “ліковане гостре відторгнення, підтвержене біопсією або ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>”, “ліковане гостре відторгнення, підтвержене біопсією, втрата трансплантата або смерть” та за результатами інших кінцевих точок (ліковане гостре відторгнення, підтвержене біопсією, ШКФ <50 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>, втрата трансплантата, смерть);

- за результатами аналізу порівняльної безпеки через 24 місяці після трансплантації встановлено, що частота виникнення усіх побічних реакцій та серйозних побічних реакцій; побічних реакцій/інфекцій, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату та побічних реакцій, що призвели до коригування дози чи переривання прийому досліджуваних препаратів; виникнення доброякісних або злоякісних новоутворень були

подібними між групою еверолімусу та групою мікофенолової кислоти. Випадки протеїнурії були вищими в групі еверолімусу порівняно з групою мікофенолової кислоти, а частота загальних інфекцій була значно нижчою в групі еверолімусу ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою мікофенолової кислоти, зокрема, вірусні інфекції, ЦМВ і ВК вірус;

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (закупівля/відшкодування вартості еверолімусу для 246 пацієнтів матиме помірний вплив на бюджет та не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, враховуючи вартість добової дози еверолімусу відповідно до реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реїмбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення; витрати на еверолімус за умови застосування для орієнтовної когорти пацієнтів (246 осіб) можуть становити 28 306 135,14 грн);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації» у 2022 році в Україні було проведено 274 трансплантації нирки; станом на дату підготовки висновку за даними, що опубліковані на офіційному сайті спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації», за період січень-березень 2023 року в Україні було проведено 90 трансплантацій нирки;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки” визначено, що до пріоритетних напрямів належить доступність основних (життєво необхідних) лікарських засобів, а також трансплантація анатомічних матеріалів людини та доступність послуг із трансплантації);

- орієнтовна, розрахована уповноваженим органом на основі даних щодо кількості проведених у 2022 році трансплантацій нирки (дані спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації») та можливої кількості пацієнтів з низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки (дані комунального некомерційного підприємства “Львівське територіальне медичне об'єднання “Багатопрфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги”), кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування еверолімусу у схемі з циклоспорином або такролімусом та кортикостероїдом, може становити 246 осіб;

- відсутність генеричних лікарських засобів на ринку України для еверолімусу, таблетки по 0,75 мг.

Отже, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу еверолімус, таблетки по 0,75 мг до Національного переліку основних лікарських засобів для застосування у складі комбінованої терапії з інгібітором кальциневрину (циклоспорин або такролімус) та кортикостероїдом (метилпреднізолон або преднізолон) для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки.

*Еверолімус у комбінації зі зниженою дозою такролімусу або циклоспорину та кортикостероїдом для профілактики відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки, 12.05.2023*

## **5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу**

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