



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за
скороченою процедурою: антитимоцитарний глобулін (кінський)

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: 17.07.2023.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу антитимоцитарний глобулін (кінський), концентрат для приготування розчину для інфузій по 50 мг/мл в ампулах, за показанням для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку, була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів

України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 08.02.2023 №24-04/3174/2-23 та від 27.06.2023 №24-04/17565/2-23), відповідно до листа від представництва “Пфайзер Експорт Бі. Бі.”.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 14.07.2023 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

АТГАМ / ATGAM ЛІМФОЦИТАРНИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН, АНТИТИМОЦИТАРНИЙ ГЛОБУЛІН (КІНСЬКИЙ), концентрат для приготування розчину для інфузій по 50 мг/мл, по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у картонній пачці.

Виробник - Фармація і Апджон Компані ЛЛС, США.

Заявник - Пфайзер Інк., США.

2) торговельна назва лікарського засобу:

АТГАМ / ATGAM ЛІМФОЦИТАРНИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН, АНТИТИМОЦИТАРНИЙ ГЛОБУЛІН (КІНСЬКИЙ).

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Antilymphocyte immunoglobulin (horse).

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

діюча речовина: лімфоцитарний імуноглобулін, антитимоцитарний глобулін (кінський); 1 мл препарату містить 50 мг кінського гама-глобуліну;

допоміжні речовини: гліцин, натрію гідроксид, кислота соляна, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

Концентрат для приготування розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікарський засіб антитимоцитарний глобулін (кінський) призначений тільки для внутрішньовенного застосування.

Лікарський засіб антитимоцитарний глобулін (кінський) застосовується у комбінації з імуносупресорами. Під час повторних курсів лікування лікарським засобом антитимоцитарний глобулін (кінський) необхідно відстежувати стан пацієнтів на предмет виявлення ознак алергічних реакцій.

Рекомендована доза становить від 10 до 20 мг/кг/добу впродовж 8-14 днів. Також можна призначити додатковий курс терапії із застосуванням препарату через день, загальна кількість доз не повинна перевищувати 21. Оскільки застосування лікарського засобу антитимоцитарний глобулін (кінський) може супроводжуватися розвитком тромбоцитопенії, пацієнти, які отримують його з приводу апластичної анемії, можуть потребувати профілактичної трансфузії

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

тромбоцитарної маси, щоб підтримувати рівень тромбоцитів у клінічно прийнятному діапазоні.

Досвід застосування препарату дітям обмежений. АТГАМ безпечно застосовували у невеликої кількості дітей-реципієнтів алотрансплантата нирки та дітей з апластичною анемією у дозах, порівнянних з такими у дорослих пацієнтів.

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

АТГАМ/ATGAM ЛІМФОЦИТАРНИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН, АНТИТИМОЦИТАРНИЙ ГЛОБУЛІН (КІНСЬКИЙ), концентрат для приготування розчину для інфузій по 50 мг/мл, реєстраційне посвідчення: UA/16311/01/01, термін дій необмежений з 28.09.2017².

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

Антилімфоцитарний імуноглобулін (кінський). Код АТХ L04AA03.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У додатку до листа звернення МОЗ (лист від 08.02.2023 №24-04/3174/2-23 та від 27.06.2023 №24-04/17565/2-23) вказане одне показання до медичного застосування: лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

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

Трансплантація нирок. Лікарський засіб антитимоцитарний глобулін (кінський) показаний для лікування відторгнення алотрансплантата в пацієнтів із пересадженою ниркою. Застосування лікарського засобу разом зі стандартною терапією в період відторгнення підвищує частоту сприятливого закінчення епізодів гострого відторгнення. Лікарський засіб антитимоцитарний глобулін (кінський) також застосовують у комбінації з іншими імуносупресорами, щоб відстрочити настання першого епізоду відторгнення.

Апластична анемія. Лікарський засіб антитимоцитарний глобулін (кінський) показаний для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

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:

²<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=F044675A66579C95C22589C9003DCD0E>

У листі МОЗ України (лист від 08.02.2023 №24-04/3174/2-23) зазначено, що відповідно до пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (далі - Порядок), підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема, для лікування онкологічних захворювань.

Як зазначено у листі МОЗ України під час чергового засідання робочої групи МОЗ України з питань формування Національного переліку основних лікарських засобів (далі – Національного переліку), яка діє відповідно до Положення про робочу групу МОЗ з питань формування Національного переліку, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08.06.2022 № 980 «Про утворення та затвердження складу робочої групи МОЗ з питань формування Національного переліку основних лікарських засобів», було розглянуто висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган з державної ОМТ) за скороченою процедурою: ельтромбопаг від 31.10.2022 та прийнято рішення про можливість включення лікарського засобу ельтромбопаг до Національного переліку для лікування дорослих пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня, які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин з урахуванням забезпеченості доступу до всієї схеми лікування (включаючи антитимоцитарний глобулін). До МОЗ України звернулось представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» щодо розгляду питання стосовно проведення державної ОМТ за скороченою процедурою для включення лікарського засобу антитимоцитарний глобулін (кінський), концентрат для приготування розчину для інфузій по 50 мг/мл в ампулах до Національного переліку з метою розширення доступу до лікарських засобів пацієнтам з апластичною анемією.

Наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки»³ визначено, що одним з пріоритетних напрямів є доступність основних (життєво необхідних) лікарських засобів, зокрема для лікування онкологічних захворювань.

Група гематологічних розладів апластична анемія (D61) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від

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

27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216⁴.

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)

Апластична анемія - це рідкісне, небезпечне для життя захворювання кістково-мозкової недостатності, яке вражає пацієнтів будь-якого віку та спричинене руйнуванням лімфоцитами ранніх гемопоетичних клітин⁵. Відповідно до міжнародної класифікації ВООЗ МКХ-11 апластична анемія має код 3A70 (3A70 Aplastic anaemia)⁶.

Відповідно до інформації, наданої у додатку до листа МОЗ України від 08.02.2023 №24-04/3174/2-23, глобальна захворюваність складає 0,6-6 випадків/млн населення/рік. Ця частота відрізняється в залежності від регіону, континенту та різних етнічних груп. Частота захворюваності у чоловіків та жінок майже однакова - 1,18:1 відповідно (95% СІ 0,91-1,52)⁷. Доступна інформація Центру громадського здоров'я МОЗ України за формою 16 “Звіт про чисельність захворівших та причин смерті від радіації” (всі відомства, МОЗ та приватні заклади) від 2020 року, згідно якої за кодом МКХ-10 D60-D61 (апластичні анемії) зареєстровано 36 випадки. На момент підготовки висновку уповноваженого органу з державної ОМТ була знайдена зазначена форма 16 від 2022 року, згідно якої за кодом МКХ-10 D60-D61 (апластичні анемії) зареєстровано 32 випадки⁸.

Відповідно до даних, наданих МОЗ (лист від 27.06.2023 №24-04/17565/2-23) щодо захворюваності на помірну або тяжку апластичну анемію серед дорослого населення за інформацією, отриманою з “Показники діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України у 2021 році”, кількість таких пацієнтів становить 47 осіб. Відповідно до інформації, отриманої від клінічних експертів Київського обласного онкологічного диспансера та Національної дитячої спеціалізованої лікарні “Охматдит”, кількість пацієнтів дитячого віку, що страждають на апластичну анемію, щороку складає 1-2 пацієнта в області, що відповідає 22-44 пацієнтів на рік (дані Донецької та Луганської областей невідомі). Отже, в середньому кількість дітей з даним захворюванням на рік становить 33 особи. Загальна кількість пацієнтів обох вікових груп становить 80 осіб.

Відповідно до даних Міжнародного фонду апластичної анемії та мієлодиспластичного синдрому (далі - МДС) (The Aplastic Anemia and MDS

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804354/>

⁶ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/502834133>

⁷ <https://haematologica.org/article/view/4811>

⁸ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

International Foundation)⁹ щорічно у США від 600 до 900 людей діагностують апластичну анемію. Вона може виникати у людей будь-якого віку, раси чи статі, але частіше зустрічається серед дітей, підлітків і літніх людей, а також частіше зустрічається у пацієнтів азійського походження. Дослідження показують, що апластична анемія вражає 2 з 1 мільйона людей у Європі¹⁰, захворюваність на апластичну анемію в США і Європі становить 2–3 випадки на мільйон жителів¹¹.

Відповідно до відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet¹² інформація щодо поширеності апластичної анемії не представлена.

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

З метою аналізу рекомендацій щодо застосування антитимоцитарного глобуліну (кінського) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку, проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

У п'ятнадцятому випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 16.06.2023 № 1102¹³, наявний лікарській засіб антитимоцитарний глобулін (кінський).

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁴ відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення та лікування пацієнтів апластичною анемією.

Відповідно до Клінічного протоколу надання медичної допомоги дорослим хворим на апластичну анемію, затвердженого наказом МОЗ України від 30.07.2010 № 647¹⁵, лікувальна тактика у хворих на апластичну анемію залежить від ступеня тяжкості хвороби та віку хворого. У хворих, молодших 20 років, з тяжкою та середньої тяжкості формою хвороби, які мають родинного донора, сумісного за системою HLA (Human Leukocyte Antigens), оптимальною є трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (далі - ТСКГ). У хворих, які

⁹ <https://www.aamds.org/>

¹⁰ <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16747-aplastic-anemia>

¹¹ Ahmed et al. Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. HEMATOLOGY 2020, VOL. 25, NO. 1, 48–54. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1711344>

¹² https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=24&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mucopolysaccharidosis-type-https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN

¹³ https://moz.gov.ua/uploads/9/47271-dn_1102_16062023_dod.pdf

¹⁴ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹⁵ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10#Text>

не мають родинного донора та осіб старших - імуносупресивна терапія (далі - ІСТ). Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин проводиться після інтенсивного режиму передтрансплантаційної підтримки та з наступною післятрансплантаційною тривалою ІСТ. Цей метод дозволяє добитися 5-ти річної виживаності у 72% хворих на апластичну анемію. ІСТ показана хворим на тяжку та середньої тяжкості форму апластичної анемії у віці більше 40 років, а також хворим молодшого віку, котрі не мають родинного донора, сумісного в системі HLA.

Рішення відносно ТСГК чи ІСТ у хворих віком 20-40 років приймається індивідуально, залежно від умов і можливостей. Терапією вибору є сумісне або послідовне призначення декількох імуносупресантів. Найбільш ефективними є антилімфоцитарний/антитимоцитарний глобулін (далі - АЛГ/АТГ).

АЛГ/АТГ поліклональний імуноглобулін G, отриманий зі сироватки коня, містить антитіла до Т-лімфоцитарних мембранних антигенів, В-лімфоцитів, НК-клітин, моноцитів. Окрім того, АЛГ/АТГ посилює та корелює викид ростових факторів, цитокінів, інтерлейкінів, стимулює клітини-попередники гемопоезу, індукцію апоптозу, активованих ІЛ-2 лімфоцитів. Загальна максимальна доза - 300 мг/кг маси. Можна використовувати великі дози 40 мг/кг/добу або середні дози 15-20 мл/кг/добу протягом короткого часу. Найбільш раціональний курс АЛГ/АТГ - 15-20 мг/кг/добу внутрішньовенно краплинно протягом 5 днів. Частота позитивної відповіді при монотерапії АЛГ/АТГ від 30 до 70% хворих. Кращі результати лікування у хворих молодших 40 років і у хворих з коротким часом хвороби.

При проведенні лікування АЛГ/АТГ можливі токсичні ускладнення: гарячка, озноб, шкірні висипання, бронхоспазм, набряк Квінке, гіпотонія, сироваткова хвороба, біль голови, гіпертонія, шлункові розлади, артралгії, епілептичні судоми, імунна тромбоцитопенія та гемолітична анемія. Зменшення проявів токсичності препарату коригується кортикостероїдними гормонами, антигістамінними препаратами. З метою попередження цих ускладнень рекомендується перед введенням АЛГ/АТГ провести внутрішньошкірні тести.

Наступним імуносупресантом, який широко застосовується в лікуванні апластичної анемії є циклоспорин. На початку лікування циклоспорин призначають в дозі 10-15 мг/кг/добу, а пізніше переходять на дозу 5 мг/кг/добу протягом багатьох місяців (до 12 місяців і більше). Ефект настає тільки через 3-6 місяців від початку лікування. На монотерапію циклоспорином відповідає приблизно 50% хворих на апластичну анемію.

Під час лікування циклоспорином можливі ускладнення: підвищення артеріального тиску, гіперплазія ясен, гінекомастія, порушення функції нирок і

печінки, неврологічна симптоматика. Всі ці ускладнення проходять після короткотривалої відміни препарату та зниження його дози.

Найкращі результати отримані при застосуванні "золотого стандарту": для першого курсу застосовують кінський АТГ у добовій дозі 15 мг/кг/добу протягом 5 днів. Перед лікувальною дозою рекомендується пробна інфузія АТГ - 1 мг у 100 мл фізіологічного розчину доведено протягом години. У випадку алергічної реакції лікування проводити не можна. З метою попередження алергічних реакцій перед лікувальною дозою АТГ вводять гідрокортизон. На 5-ий день введення АТГ починають курс преднізолону: 1 мг/кг/добу протягом 9 днів. У наступні 5 днів дозу поступово знижують до повної відміни. Преднізолон вводиться з метою попередження постсироваткової хвороби, яка може виникнути на 7-14 день від початку введення АТГ (у випадку виникнення постсироваткової хвороби вводять гідрокортизон у дозі 100 мг доведено кожні 6 годин). В останній день прийому преднізолону починають лікування циклоспорином в дозі 5 мг/кг/добу протягом багатьох місяців.

Під час лікування необхідний контроль, щоб утримувати рівень циклоспоринолу в крові між 150 і 250 мкг/л. У переважній більшості випадків відповідь на введення препарату настає через 3-6 місяців. Якщо лікування виявилось ефективним і показники крові стабільні щонайменше 6 місяців, можна вирішувати питання щодо повільного зниження дози циклоспоринолу під постійним контролем аналізів крові. При неефективності першого курсу лікування через 3-6 місяців після його закінчення доцільно провести другий курс. Для другого курсу краще використовувати кролячий АТГ (профілактика алергічної реакції). Ефективність ІСТ залежить від віку та коливається в межах 52-90% хворих.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Рекомендації Британського гематологічного товариства щодо діагностики та лікування апластичної анемії у дорослих, 2016 (Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia)¹⁶

Поточний стандарт першої лінії ІСТ:

Стандартом першої лінії ІСТ є поєднання АТГ кінського та циклоспоринолу. Результати проспективного рандомізованого дослідження Національного інституту здоров'я (NIH) та проспективного дослідження Європейського товариства трансплантації кісткового мозку (EBMT) показали значно кращу відповідь через 3 і 6 місяців і виживаність пацієнтів при застосуванні АТГ кінського порівняно з АТГ кролячим в якості першої лінії (Scheinberg et al, 2011; Marsh et al, 2012). Немає показань до рутинного застосування гранулоцитарного

¹⁶ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13853>

колонієстимулюючого фактора та АТГ + циклоспорин (Tichelli et al, 2011). Преднізолон використовують з АТГ виключно для попередження побічних реакцій АТГ.

Комбінація АТГ кінського та циклоспориноу показана як терапія першої лінії для:

- нетяжкої апластичної анемії у пацієнтів, які потребують переливання крові, мають кровотечу, інфекційні захворювання та інші фактори ризику, пов'язані із способом життя;

- тяжкої/дуже тяжкої апластичної анемії у пацієнтів з відсутністю HLA-сумісного сімейного донора;

- тяжкої/дуже тяжкої апластичної анемії у пацієнтів віком > 35-50 років.

Основні рекомендації для використання ICT:

- поточний стандарт першої лінії ICT - це застосування АТГ кінського у поєднанні із циклоспорином (клас рекомендацій 1А).

- ICT рекомендована як перша лінія терапії для пацієнтів з нетяжкою апластичною анемією, що потребують лікування, для пацієнтів з тяжкою або дуже тяжкою апластичною анемією, які не мають МДС, та пацієнтів з тяжкою або дуже тяжкою апластичною анемією віком >35-50 років (клас рекомендацій 1А).

- Другий курс АТГ показаний після відсутності відповіді на перший курс (якщо пацієнт не відповідає критеріям ТГСК неспорідненого донора) або має рецидив після першого курсу (клас рекомендацій 1А).

- АТГ слід вводити в стаціонарі та лише в центрах, які знайомі з використанням препарату та ведення пацієнтів при виникненні побічних реакцій (клас рекомендацій 1Б).

- Застосування високих або середніх доз циклофосфаміду (без підтримки стовбуровими клітинами) не рекомендоване при апластичній анемії (клас рекомендацій 1А).

- Після ICT слід уникати щеплень, в тому числі простого грипу, оскільки, теоретично, існує ризик рецидиву (клас рекомендацій 2С).

2. Набута апластична анемія у корейських дітей: рекомендації щодо лікування Комітету з недостатності кісткового мозку Корейського товариства дитячої гематологічної онкології, 2016 (Acquired aplastic anemia in Korean children: treatment guidelines from the Bone Marrow Failure Committee of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology)¹⁷

Перша лінія терапії набutoї апластичної анемії:

- ТГСК від HLA-сумісного сімейного донора.

- Імуносупресивна терапія.

¹⁷ <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-016-1956-8>

Оскільки більшість пацієнтів не мають HLA-сумісного сімейного донора, ІСТ з комбінацією кінського АТГ+циклоспорину все ще вважається вибором першої лінії для таких пацієнтів.

На момент публікації даних рекомендацій, кролячий АТГ був єдиним лікарським засобом, доступним в Азії та Європі з 2007 року, оскільки кінський АТГ не постачався. У такій ситуації запропоновано ІСТ з АТГ кролячого з циклоспорином. Результати проспективного рандомізованого дослідження Національного інституту здоров'я (НИН), США, в якому порівнювали АТГ кінський і АТГ кролячий, показало кращу гематологічну відповідь (68% порівняно з 37 %) і виживаність пацієнтів (96% порівняно з 76 %) у групі АТГ кінського. Подібні результати з нижчою 2-річною загальною виживаністю у групі АТГ кролячого порівняно з групою АТГ кінського (68% порівняно з 86%, $P=0,009$) були повідомлені в проспективному дослідженні ЕВМТ. У ретроспективному дослідженні в 3 країнах Далекої Східної Азії порівнювали ІСТ з АТГ кінським ($n=297$) з АТГ кролячим ($n=158$). Показники відповіді через 6 місяців були порівнюваними (60% порівняно з 55 %), але 10-річна загальна виживаність була кращою в групі кінського АТГ (92% порівняно з 84 %; $P=0,004$). Однак частота відповіді, особливо у дітей східних країн, і оптимальне дозування кролячого АТГ ще не встановлені. Проводиться проспективне дослідження для вирішення цих проблем. Таким чином, кінський АТГ все ще є рекомендованим для першого курсу ІСТ.

Лікування другої лінії тяжкої апластичної анемії

Пацієнти, які демонструють стійкість до ІСТ першої лінії або рецидив після початкової відповіді на ІСТ першої лінії, потребують терапію 2-ої лінії. Вибір між другим курсом ІСТ і ТГСК неспорідненого донора зазвичай залежить від наявності неспорідненого донора та віку пацієнта. Якщо такого донора немає, пацієнтам із рецидивом може бути запропоновано повторний курс ІСТ з 75% імовірністю виживаності. Таким чином, при наявності донора необхідно надавати перевагу застосування ТГСК неспорідненого донора порівняно з другим курсом ІСТ у дітей з апластичною анемією, які не реагують на перший курс ІСТ.

3. Педіатрична поправка до рекомендацій Британського гематологічного товариства (BSH) для дорослих щодо апластичної анемії, 2017 (Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia)¹⁸

Апластична анемія є рідкісним захворюванням у дітей. Ця поправка поширюється на дітей віком до 16 років. Обстеження та підтримуюча терапія апластичної анемії у дітей повинні проводитися згідно з рекомендаціями для дорослих (Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia,

¹⁸ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15066>

2016¹⁹), однак існують відмінності в алгоритмі лікування тяжкої апластичної анемії у дітей порівняно з алгоритмом для дорослих та в режимах кондиціонування трансплантата. Рекомендується, щоб усі пацієнти з тяжкою апластичною анемією отримували допомогу в центрах зі спеціалізованим досвідом лікування дітей і підлітків з апластичною анемією.

Лікування полягає в ТГСК або ІСТ.

ТГСК відповідного спорідненого донора. ТГСК залишається на сьогоднішній день єдиним методом лікування тяжкої апластичної анемії. ТГСК відповідного спорідненого донора рекомендована для лікування першої лінії для дітей із тяжкою апластичною анемією, показники виживаності коливаються від 85% до 97%. Поточні обмеження після ТГСК відповідного спорідненого донора включають відторгнення трансплантата (частота ~2%), гостру та хронічну “реакцію трансплантат проти господаря” (далі - РТПГ) (частота ~3–8% і ~6–20%, відповідно) та пізні наслідки.

Імуносупресивна терапія (ІСТ). За відсутності відповідного спорідненого донора, ІСТ з кінським антитимоцитарним глобуліном (АТГ) та циклоспорином можна розглядати як терапію першої лінії.

Для лікування ідіопатичної тяжкої апластичної анемії кінський АТГ є кращим за кролячий АТГ. Стероїди починають застосовувати разом із АТГ, щоб мінімізувати розвиток сироваткової хвороби, поширеного ускладнення після АТГ. У дітей, які реагують на лікування, циклоспорин зазвичай продовжують щонайменше 12 місяців, після чого повільно зменшують дозу лікарського засобу для зменшення ризику подальшого рецидиву (0,25–0,5 мг/кг/місяць). Рівень відповіді на ІСТ погіршується зі збільшенням часу від встановлення діагнозу, тому ІСТ слід починати не пізніше ніж через 6 тижнів після встановлення діагнозу.

Поточні результати ІСТ продемонстрували загальний рівень відповіді 60–75% із довгостроковою виживаністю 80–90%. Більшість цих відповідей буде частковою ремісією, тобто пацієнт матиме субнормальні показники аналізу крові, але не потребуватимуть переливання крові. Поліпшення показників периферичної крові після ІСТ настає із затримкою зазвичай в середньому 3–4 місяці. Існує значний ризик рецидиву (10–30%) і клональної еволюції (10–15%) після АТГ через 10 років, який не досягає плато.

Діти, які мали відповідь на перший курс АТГ, можуть дати відповідь і на другий курс АТГ, другий курс АТГ слід проводити не раніше, ніж через 4–6 місяців після першого курсу, оскільки для досягнення відповіді потрібно щонайменше 3 місяці. Загальна відповідь у пацієнтів з рецидивом на другий курс ІСТ становить 60–70%.

¹⁹ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjrh.13853>

4. Діагностика та лікування набутої апластичної анемії: консенсусна заява Індійської академії педіатрії, 2022 (Diagnosis and Management of Acquired Aplastic Anemia: Consensus Statement of Indian Academy of Pediatrics)²⁰

Імуносупресивна терапія показана:

- пацієнтам з нетяжкою апластичною анемією, які є залежними від переливання еритроцитів і/або тромбоцитів і не мають спорідненого донора;
- пацієнтам з тяжким або дуже тяжким захворюванням, у яких відсутній HLA-сумісний споріднений донор чи ТГСК неможлива.

Інфузії АТГ кінського в комбінації з пероральним прийомом циклоспорину залишаються стандартом вибору першої лінії ІСТ (клас рекомендації 1А). Очікувана загальна частота відповіді з ІСТ становить 60-75% із довгостроковою виживаністю 80-90%.

АТГ кінський призначають у дозі 40 мг/кг як внутрішньовенна інфузія протягом 12-18 годин щодня протягом 4 днів. Перед кожною дозою АТГ проводиться премедикація ацетамінофеном і димедролом, звичайні та загальні інфузійні реакції лікуються симптоматично.

5. Національний протокол діагностики та лікування “Набута та конституціональна апластична анемія” французького Референс-центр набутої та конституціональної апластичної анемії (Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Aplasies medullaires acquises et constitutionnelles. Version du 01/03/2023)²¹

Лікування 1-ї лінії набутої апластичної анемії

АТГ у комбінації з циклоспорином є еталонними імуносупресивними засобами лікування помірної апластичної анемії у дорослих і дітей. АТГ (кінський) рекомендований як терапія першої лінії через його перевагу над АТГ (кролячим) щодо рівня гематологічної відповіді та виживаності (клас рекомендацій А).

Що стосується тяжкої апластичної анемії у дорослих, нещодавнє дослідження в Референс-центрі продемонструвало переваги додавання ельтромбопагу до комбінації АТГ+циклоспорин. Таким чином, комбінація ельтромбопаг+АТГ (кінський)+циклоспорин стає референтною для лікування дорослих пацієнтів із тяжким або дуже тяжким пригніченням кісткового мозку, які не підходять для ТГСК. З іншого боку, у дітей переваги цієї комбінації (ельтромбопаг+АТГ+циклоспорин) не були продемонстровані (клас рекомендацій С).

²⁰ <https://www.indianpediatrics.net/june2022/467.pdf>

²¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_aplasies-medullaires-acquises_et_constitutionnelles_20130301.pdf

Алогенна ТГСК геноідентичним донором є еталонним методом лікування пацієнтів віком до 40 років завдяки довгостроковій виживаності (> 80%, навіть 90% у дуже молодих людей) (клас рекомендацій ступінь С).

Лікування 2 лінії набуті апластичної анемії

Як друга лінія терапії пацієнтів віком до 30 років (і до 40 залежно від загального стану пацієнта) може бути розглянута алогенна ТГСК з HLA-сумісним донором, який є фено-ідентичним 10/10 та пацієнтів старше 40 років з гено-ідентичним донором при неефективності ІСТ або при ранньому рецидиві захворювання.

Пацієнтам старше 30 років, які не мають донорів 10/10, зокрема пацієнтам із рецидивом або частковою відповіддю, можна запропонувати повторне лікування із застосуванням АТГ і циклоспорину. Додавання ельтромбопагу є логічним в такій ситуації (клас рекомендацій С). АТГ (кролячий) пропонується як 2-га лінія у разі невдачі або відсутності доступу до АТГ (кінського).

Таким чином, за результатами аналізу третинних джерел встановлено, що лікарський засіб антитимоцитарний глобулін у комбінації з циклоспорином рекомендовано як терапію першої лінії для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у дорослих та дітей, які не підлягають трансплантації кісткового мозку за даними рекомендацій Британського гематологічного товариства (2016), Корейського товариства дитячої гематологічної онкології (2016), педіатричної поправки до рекомендацій Британського гематологічного товариства для дорослих щодо апластичної анемії (2017), Індійської академії педіатрії (2022), французького Референс-центру набуті та конституціональної апластичної анемії (2023).

З метою проведення аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки антитимоцитарного глобуліну (кінського) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку, та подальшого проведення пошуку вторинних джерел доказових даних уповноваженим органом з державної ОМТ був проведений аналіз інформації про реальну поточну клінічну практику для вибору компаратора відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова) та встановлено наступне. До переліку, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом “Лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим”, затвердженої Постановою Кабінету

Міністрів України № 216 від 7 березня 2022 року²², включено лікарські засоби антитимоцитарний глобулін (кінський), антитимоцитарний глобулін (кролячий), циклоспорин. До Національного переліку включений лікарський засіб циклоспорин.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення та лікування пацієнтів апластичною анемією. За даними Клінічного протоколу надання медичної допомоги дорослим хворим на апластичну анемію, затвердженого наказом МОЗ України від 30.10.2010 № 647, для лікування пацієнтів з апластичною анемією можуть застосовуватися наступні лікарські засоби: антилімфоцитарний/антитимоцитарний глобулін (АЛГ/АТГ) кінський, що є об'єктом даної ОМТ за скороченою процедурою, антитимоцитарний глобулін (кролячий) та циклоспорин. У п'ятнадцятому випуску Державного формуляра лікарських засобів, що затверджений наказом МОЗ України від 16.06.2023 № 1102, наявні антитимоцитарний глобулін (кінський), антитимоцитарний глобулін (кролячий), циклоспорин. Відповідно до інструкцій для медичного застосування²³ лікарський засіб антитимоцитарний глобулін (кролячий) показаний для лікування апластичної анемії, циклоспорин не має відповідного показання. Відповідно до даних міжнародних клінічних настанов та рекомендацій (2016-2023) антитимоцитарний глобулін у комбінації з циклоспорином рекомендовано як терапія першої лінії для лікування нетяжкої та тяжкої апластичної анемії у дорослих та дітей, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

У додатку до листа МОЗ України від 27.06.2023 №24-04/17565/2-23 цільовою популяцією для застосування заявленого лікарського засобу визначені дорослі та діти з помірною та тяжкою апластичною анемією, які не підлягають трансплантації кісткового мозку. Зважаючи на вищевикладене, уповноваженим органом в рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою для лікарського засобу антитимоцитарний глобулін (кінський) був обраний компаратор антитимоцитарний глобулін (кролячий) та сформульоване наступне досліджуване **клінічне питання**: вивчити клінічну ефективність та безпеку антитимоцитарного глобуліну (кінського) у порівнянні з антитимоцитарним глобуліном (кролячим) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у дорослих та дітей, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

Досліджувана популяція – дорослі та діти з помірною та тяжкою апластичною анемією, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

²² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

²³ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>

Досліджуваний лікарський засіб – антитимоцитарний глобулін (кінський).
Компаратор – антитимоцитарний глобулін (кролячий).

Основні досліджувані результати – гематологічна відповідь, рецидиви, загальна виживаність, смертність, безпека.

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

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, ретроспективних когортних досліджень з вивчення ефективності та безпеки антитимоцитарного глобуліну (кінського) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку. Повнотекстові публікації у вільному доступі.

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

Ключові слова пошуку: Antilymphocyte immunoglobulin (horse), aplastic anemia. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

За результатами проведеного пошуку було виявлено 15 публікацій, з яких у базі даних PubMed - 5 публікацій та у базі даних Cochrane - 10 публікацій. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів і перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню подальшому аналізу відповідали систематичні огляди з мета-аналізом *Nan Yang et al., 2017*²⁴ та *Jin Hayakawa et al., 2017*²⁵. Проте проведення оцінки та представлення у висновку результатів зазначених систематичних оглядів з мета-аналізом неможливе, у зв'язку з відсутністю повнотекстових публікацій у відкритому доступі та платним доступом до них. Це є обмеженням державної ОМТ за скороченою процедурою, оскільки Порядком передбачений порівняльний аналіз ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет медичної технології на основі відкритої інформації.

Оскільки у відкритому доступі не було виявлено публікацій вторинних джерел доказових даних, тому уповноваженим органом з державної ОМТ був проведений додатковий пошук первинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки антитимоцитарного глобуліну

²⁴ Nan Yang et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2017 Dec;96(12):2031-2043. doi: 10.1007/s00277-017-3136-1.

²⁵ Jin Hayakawa et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. Int J Hematol. 2017 May;105(5):578-586. doi: 10.1007/s12185-017-2179-3.

(кінського) у порівнянні з антитимоцитарним глобуліном (кролячим) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

Критерії включення: рандомізовані контрольовані дослідження з вивчення ефективності та безпеки антитимоцитарного глобуліну (кінського) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку. Повнотекстові публікації у вільному доступі.

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

Ключові слова пошуку: Antilymphocyte immunoglobulin (horse), aplastic anemia. Застосовувались фільтри: Free full text, Full text, English.

У результаті проведеного пошуку було виявлено 116 публікацій, з яких у базі даних PubMed - 44 публікації та у базі даних Cochrane - 72 публікації. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів і перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню подальшому аналізу відповідала публікація Scheinberg P. et al., 2011²⁶.

У публікації Scheinberg P. et al., 2011 представлено результати рандомізованого клінічного дослідження, у якому порівнювали АТГ кінський з АТГ кролячим у пацієнтів з тяжкою апластичною анемією, які раніше не отримували лікування. Тяжка апластична анемія у пацієнтів визначалася як клітинність кісткового мозку менше 30% і тяжка панцитопенія за двома з наступних критеріїв аналізу периферичної крові: 1) абсолютна кількість нейтрофілів < 500 /мкл; 2) абсолютна кількість ретикулоцитів < 60 000 /мкл; 3) кількість тромбоцитів < 20 000/мкл.

Первинною кінцевою точкою була гематологічна відповідь через 6 місяців, визначена як відсутність відповідності критеріям тяжкої апластичної анемії. **Вторинними кінцевими точками** були надійність гематологічного відновлення, рецидив, частота відповіді через 3 місяці та щорічна, клональна еволюція та загальна виживаність.

АТГ кінський вводили в дозі 40 мг/кг/добу протягом 4 днів. АТГ кролячий вводили дозі 3,5 мг/кг/добу протягом 5 днів. Циклоспорин застосовували в дозі 10 мг/кг/добу (15 мг/кг/добу для дітей віком до 12 років), розділеними дозами кожні 12 годин з 1-го дня та продовжували щонайменше 6 місяців у обох досліджуваних групах, з дозою, скоригованою для підтримки мінімальних рівнів у крові від 200 до 400 нг/мл. У дослідження було включено 120 пацієнтів віком від 2 до 77 років з тяжкою апластичною анемією, які раніше не отримували

²⁶Scheinberg P. et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):430-8. doi: 10.1056/NEJMoa1103975.

лікування. Медіана спостереження становила 839 днів (28 місяців) (діапазон від 2 до 1852 днів) для всіх пацієнтів і 891 день (30 місяців) (діапазон від 185 до 1852 днів) для пацієнтів, які вижили.

Гематологічна відповідь: рівень гематологічної відповіді через 6 місяців становив 68% (95% СІ від 56 до 80) для АТГ кінського та 37% (95% СІ від 24 до 49) для АТГ кролячого ($p < 0,001$). Рівень гематологічної відповіді через 3 місяці становив 62% (95% СІ від 49 до 74) для АТГ кінського та 33% (95% СІ від 21 до 46) для АТГ кролячого ($p = 0,002$).

Кумулятивна **частота рецидивів** через 3 роки (розрахована з використанням оцінок Каплана-Майєра) не відрізнялася суттєво між двома групами: 28% (95% СІ від 9 до 43) з АТГ кінського та 11% (95% СІ від 0 до 25) з АТГ кролячого ($p = 0,35$); відносно невелика кількість пацієнтів із відповіддю через 6 місяців, особливо в групі АТГ кролячого, призвела до широких довірчих інтервалів і втрати статистичної потужності. Усі пацієнти, у яких стався рецидив (9 у групі АТГ кінського і 2 у групі АТГ кролячого), отримували додаткову ІСТ.

Клональна еволюція: кумулятивна частота клональної еволюції через 3 роки (у всіх пацієнтів, у пацієнтів із відповіддю та без відповіді) становила 21% (95% СІ, від 7 до 33) у групі АТГ кінського та 14% (95% СІ від 1 до 25) у групі АТГ кролячого ($p = 0,69$). Серед пацієнтів, які отримували кінський АТГ, у кожного була делеція 3, делеція 5q, делеція 13q, делеція 20q і лейкемія, а у 4 пацієнтів була моносомія 7. У 2 пацієнтів моносомії 7 передували t(12;13) і делеція 13q. У групі АТГ кролячого 5 пацієнтів мали моносомію 7, а 1 - мав делецію 13q.

Загальна виживаність через 3 роки суттєво відрізнялася між двома схемами: 96% (95% СІ від 90 до 100) у групі АТГ кінського порівняно з 76% (95% СІ від 61 до 95) у групі АТГ кролячого ($p = 0,04$) коли дані були цензуровані під час ТГСК, і 94% (95% СІ від 88 до 100) і 70% (95% СІ від 56 до 86; $p = 0,008$) у двох групах відповідно, коли дані не були цензуровані під час ТГСК.

У групі АТГ кінського сталося 4 смерті, з яких 1 смертельний випадок стався внаслідок внутрішньочерепного крововиливу, сепсису та раку легенів, а 1 стався після ТГСК (від сімейного донора). З 14 смертей у групі АТГ кролячого 2 були результатом внутрішньочерепного крововиливу і 3 сталися через інфекцію (1 - від пневмонії, 1 - від септицемії та 1 - від некротичного фасциту), 6 смертей сталися після ТГСК (3 - від спорідненого донора та 3 - від неспорідненого донора), 1 смерть сталася внаслідок дорожньо-транспортної пригоди, а 2 смерті - з невідомих причин.

Безпека: У популяції пацієнтів з тяжкою апластичною анемією, які раніше не отримували лікування, найбільш поширеними серйозними побічними реакціями були інфекції. Двоє пацієнтів у групі АТГ кінського та 9 пацієнтів у

групі АТГ кролячого не були оцінені через 6 місяців у зв'язку зі смертю або прогресуванням захворювання.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації *Scheinberg P. et al., 2011* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomized controlled trials)²⁷. Дослідження проводилося у Центрі клінічних досліджень Марка О. Хетфілда Національного інституту здоров'я в Бетесді, штат Меріленд. Розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим. Призначення лікування проводилося за блочною схемою рандомізації у співвідношенні 1:1, при цьому ймовірність призначення залишалася фіксованою протягом дослідження. Графік рандомізації базувався на таблиці випадкових чисел. Дослідження контролювалося зовнішньою комісією моніторингу даних і безпеки. На момент включення у дослідження не було суттєвих відмінностей у демографічних чи клінічних характеристиках пацієнтів між групами лікування. В публікації зазначена кількість пацієнтів, які вийшли з дослідження до його завершення: через 3 місяці у групі АТГ кінського 1 пацієнт вибув через розвиток лейкемії, а у групі АТГ кролячого 3 пацієнти померли. Через 6 місяців у групі АТГ кінського – 1 пацієнт припинив через прогресування захворювання, а у групі АТГ кролячого – 6 пацієнтів припинили через прогресування захворювання.

Автори дослідження проводили оцінку з урахуванням факторів можливого впливу на результат (цензурування за фактом смерті чи потреби в альтернативних методах лікування внаслідок значного клінічного погіршення). Більша частка пацієнтів без імунної відповіді в групі АТГ кролячого обумовлює зниження статистичної потужності оцінки результатів саме за рахунок даної групи у випадках виключення (цензурування) таких пацієнтів з аналізу. Для аналізу розподілу часу до рецидиву та часу до еволюції пацієнтів, які померли або пройшли трансплантацію стовбурових клітин до цих подій, враховували як цензуровані – тобто, це ті пацієнти, яких не можна було оцінити через 6 місяців через смерть або потребу в альтернативних методах лікування внаслідок значного клінічного погіршення (враховували як тих, хто не відповів). На основі функції втрат О'Браєна-Флемінга з одним проміжним аналізом р-значення < 0,047 вважалось статистично значущим для остаточного аналізу первинної кінцевої точки. Р-значення <0,05 вважалось статистично значущим для всіх вторинних кінцевих точок. Фактичні порівняння груп демонструють статистично значиму перевагу групи АТГ кінського ($p < 0,05$) незалежно від факту цензурування первинних даних. Отже, зважаючи на викладене, методологічна

²⁷ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

якість публікації *Scheinberg P. et al., 2011* є прийнятною, результати дослідження можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

Обмеженням представлення у висновку даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки є той факт, що у відкритому доступі не було виявлено доказових даних з інформацією щодо застосування антитимоцитарного глобуліну кінського порівняно антитимоцитарним глобуліном кролячим у пацієнтів з помірною апластичною анемією, які не підлягають трансплантації кісткового мозку. Згідно дизайну дослідження, що представлено у публікації *Scheinberg P. et al., 2011* та описані вище у висновку, було включено пацієнтів із тяжкою апластичною анемією, що визначалась як клітинність кісткового мозку $<30\%$ і важка панцитопенія принаймні за двома з наступних критеріїв аналізу периферичної крові: абсолютна кількість нейтрофілів $<500/\text{мкл}$; абсолютна кількість ретикулоцитів $<60\,000/\text{мкл}$; кількість тромбоцитів $<20\,000/\text{мкл}$.

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, державна ОМТ 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 системи охорони здоров'я - державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу антитимоцитарного глобуліну (кінського) у комбінації з циклоспорином для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

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

Відповідно до листа МОЗ України від 27.06.2023 № 24-04/17565/2-23 для проведення розрахунків було використано ціни з електронної системи публічних закупівель ProZorro (табл. 1).

Таблиця 1. Аналіз витрат на застосування антитимоцитарного глобуліну (кінського) у комбінації з циклоспорином у порівнянні із застосуванням антитимоцитарного глобуліну (кролячого) у комбінації з циклоспорином (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ)

	Заявлена медична технологія		Медичні технології порівняння	
МНН	Антитимоцитарний глобулін кінський (Antilymphocyte immunoglobulin (horse))	Циклоспорин (Ciclosporin)	Антитимоцитарний глобулін кролячий (Antilymphocyte immunoglobulin (rabbit))	Циклоспорин (Ciclosporin)
ТН, форма випуску та дозування, що досліджується	АТГАМ / АТГАМ ЛІМФОЦИТАРНИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН, АНТИТИМОЦИТАРНИЙ ГЛОБУЛІН (КІНСЬКИЙ) - концентрат для приготування розчину для інфузій по 50 мг/мл, по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у картонній пачці	ЕКВОРАЛ® 1) капсули м'які по 25 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці; 2) капсули м'які по 50 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці; 3) капсули м'які по 100 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці.	ТИМОГЛОБУЛІН® ліофілізований порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 25 мг № 1: по 1 флакону в картонній коробці	ЕКВОРАЛ® 1) капсули м'які по 25 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці; 2) капсули м'які по 50 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці; 3) капсули м'які по 100 мг, по 10 капсул у блістері; по 5 блістерів у коробці.
Ціна за одиницю ЛЗ, грн	18 106,62 ²⁸	7,00 (25 мг) 13,00 (50 мг) 26,00 (100 мг) ²⁹	5 019,47 ³⁰	7,00 (25 мг) 13,00 (50 мг) 26,00 (100 мг) ³¹
Схема застосу	15 мг/кг/добу (дозування)	5 мг/кг/добу (дозування)	3 мг/кг/добу (використано)	5 мг/кг/добу (дозування)

²⁸ціна відповідно закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Антитимоцитарний глобулін кінський 250 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 04.05.23 №09/128-05/2023: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-04-03-011212-a>

²⁹ціна відповідно закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Циклоспорин 25 мг, Циклоспорин 50 мг, Циклоспорин 100 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 21.04.23 №09/69-04/2023: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-03-24-010411-a>

³⁰ціна відповідно закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Антитимоцитарний глобулін кінський 250 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 24.05.23 №09/187-05/2023: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-04-25-012224-a>

³¹ціна відповідно закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Циклоспорин 25 мг, Циклоспорин 50 мг, Циклоспорин 100 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 21.04.23 №09/69-04/2023: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-03-24-010411-a>

Антитимоцитарний глобулін (кінський) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку, 17.07.2023

вання	використано відповідно до “золотого стандарту” клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого Наказом МОЗ України від 30.07.2010 №647 ³²)	використано відповідно до “золотого стандарту” клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого Наказом МОЗ України від 30.07.2010 №647)	середнє дозування відповідно до інструкції для медичного застосування, а саме: 2,5 - 3,5 мг/кг/добу протягом 5 днів поспіль, що відповідає загальній дозі 12,5--17,5 мг/кг)	використано відповідно до “золотого стандарту” клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого Наказом МОЗ України від 30.07.2010 №647)
Дорослі				
Добова доза	5 ампул	14 капсул (25 мг) 7 капсул (50 мг) 4 капсули (100 мг)	9 флаконів	14 капсул (25 мг) 7 капсул (50 мг) 4 капсули (100 мг)
Витрати на добову дозу, грн	90 533,10	98,00 (25 мг) 91,00 (50 мг) 104,00 (100 мг)	45 175,23	98,00 (25 мг) 91,00 (50 мг) 104,00 (100 мг)
Тривалість курсу терапії, к-ть днів*	5 днів*	353*	5 днів	353*
Витрати на курс лікування, грн	452 665,50	34 594,00 (25 мг) 32 123,00 (50 мг) 36 712,00 (100 мг)	225 876,15	34 594,00 (25 мг) 32 123,00 (50 мг) 36 712,00 (100 мг)
Витрати на схему лікування, грн	484 788,50 (за умови використання циклоспорину дозуванням 50 мг)		257 999,15 (за умови використання циклоспорину дозуванням 50 мг)	
Діти				
Добова доза	2 ампули	6 капсул (25 мг) 3 капсули (50 мг) 2 капсули (100 мг)	4 флакони	6 капсул (25 мг) 3 капсули (50 мг) 2 капсули (100 мг)

³²<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10#Text>

Антитимоцитарний глобулін (кінський) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку, 17.07.2023

Витрати на добову дозу, грн	36 213,24	42,00 (25 мг) 39,00 (50 мг) 52,00 (100 мг)	20 077,88	42,00 (25 мг) 39,00 (50 мг) 52,00 (100 мг)
Тривалість курсу терапії, к-ть днів*	5 днів*	353*	5 днів	353*
Витрати на курс лікування, грн	181 066,20	18 356,00 (25 мг) 13 767,00 (50 мг) 18 356,00 (100 мг)	100 389,40	18 356,00 (25 мг) 13 767,00 (50 мг) 18 356,00 (100 мг)
Витрати на схему лікування, грн	194 833,20 (за умови використання циклоспорину дозуванням 50 мг)		114 156,40 (за умови використання циклоспорину дозуванням 50 мг)	

*Тривалість курсу терапії для циклоспорину та антитимоцитарного глобуліну розраховано відповідно “золотого стандарту” клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого наказом МОЗ України від 30.07.2010 №647

Розрахунки було проведено з урахуванням того, що вага дорослого пацієнта становить 70 кг, а вага дитини - 30 кг, та із заокругленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення. Вартість лікування пероральними лікарськими формами було розраховано виходячи із кількості необхідних таблеток чи капсул, без заокруглення до цілих упаковок. Вартість лікування гідрокортизоном та преднізолоном з метою попередження алергічних реакцій перед лікувальною дозою та з метою попередження постсироваткової хвороби, яка може виникнути на 7-14 день від початку введення АТГ відповідно клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на апластичну анемію, затвердженого наказом МОЗ України від 30.07.2010 №647 не було враховано в розрахунках медичної технології порівняння та схеми лікування із оцінюваним лікарським засобом. Для розрахунку витрат на схеми лікування було використано витрати на курс лікування циклоспорином з дозуванням 50 мг, оскільки за умови використання такого дозування витрати є найнижчими.

Витрати на курс застосування антитимоцитарного глобуліну (кінського) для одного дорослого пацієнта для оцінюваного показання становлять 452 665,50 грн при тривалості лікування 5 днів; витрати на курс застосування циклоспорину для одного дорослого пацієнта становлять 34 594,00 грн, 32 123,00 грн та 36 712,00 грн при використанні капсул дозуванням 25 мг, 50 мг та 100 мг відповідно;

витрати на курс застосування антитимоцитарного глобуліну (кролячого) для одного дорослого пацієнта становлять 225 876,15 грн.

Витрати на курс застосування антитимоцитарного глобуліну (кінського) для однієї дитини для оцінюваного показання становлять 181 066,20 грн при тривалості лікування 5 днів; витрати на курс застосування циклоспорину для однієї дитини становлять 18 356,00 грн, 13 767,00 грн та 18 356,00 грн при використанні капсул дозуванням 25 мг, 50 мг та 100 мг відповідно; витрати на курс застосування антитимоцитарного глобуліну (кролячого) для однієї дитини становлять 100 389,40 грн.

Отже, відповідно до проведеного аналізу витрат на схему лікування антитимоцитарний глобулін (кінський)+циклоспорин в порівнянні із схемою лікування антитимоцитарний глобулін (кролячий)+циклоспорин з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ, встановлено, що вартість лікування схемою ЛЗ антитимоцитарний глобулін (кінський)+циклоспорин буде на 226 789,35 грн більшою у дорослих та на 80 676,80 грн більшою у дітей за вартість застосування схеми лікування антитимоцитарний глобулін (кролячий)+циклоспорин для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

Результати аналізу впливу на показники бюджету з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні схеми антитимоцитарний глобулін (кінський)+циклоспорин та антитимоцитарного глобуліну (кролячого) (з використанням останніх доступних закупівельних цін на ЛЗ)

	1 курс	
	Дорослі	Діти
Кількість пацієнтів		
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 27.06.2023 № 24-04/17565/2-23)	47	33
Сценарій 1: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію: антитимоцитарний глобулін (кінський) + циклоспорин	47	33
Сценарій 2: уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння - антитимоцитарний глобулін (кролячий) + циклоспорин	47	33

Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн		
Сценарій 1: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією - антитимоцитарний глобулін (кінський) + циклоспорин	22 785 059,50	6 429 495,60
• з них витрати на антитимоцитарний глобулін (кінський), грн	21 275 278,50	5 975 184,60
Сценарій 2: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів медичною технологією порівняння - антитимоцитарний глобулін (кролячий) + циклоспорин	12 125 960,05	3 767 161,20
Додатковий вплив на бюджет антитимоцитарного глобуліну (кінського) (сценарій 1 - сценарій 2),грн	10 659 099,45	2 662 334,40

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення когорти дорослих пацієнтів схемою антитимоцитарний глобулін (кінський)+циклоспорин становлять 22 785 059,50 грн, що є вищими за витрати на застосування антитимоцитарного глобуліну (кролячого)+циклоспорину, які становлять 12 125 960,05 грн; витрати на забезпечення когорти дітей схемою антитимоцитарний глобулін (кінський)+циклоспорин становлять 6 429 495,60 грн, що є вищими за витрати на застосування схеми антитимоцитарний глобулін (кролячий)+циклоспорин, які становлять 3 767 161,20 грн. За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля заявленого ЛЗ призведе до додаткових витрат в розмірі 13 321 433,85 грн (10 659 099,45 грн на когорті дорослих пацієнтів та 2 662 334,40 грн на когорті дітей) при тривалості курсу лікування, що становить 5 днів, оскільки досліджувана медична технологія є більш витратною для лікування одного пацієнта і, відповідно, когорти пацієнтів.

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, було встановлено, що при закупівлі антитимоцитарного глобуліну (кінського) вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде помірним (знаходиться в діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн) при застосуванні заявленого лікарського засобу протягом 5 днів.

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 17.07.2023 відповідно до звернення МОЗ України від 08.02.2023 №24-04/3174/2-23 та від 27.06.2023 №24-04/17565/2-23 проведено державну оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу антитимоцитарний глобулін (кінський) для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку, щодо можливості включення лікарського засобу до Національного переліку на виконання пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема для лікування онкологічних захворювань.

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

За результатами аналізу щодо наявності лікарського засобу антитимоцитарний глобулін (кінський) у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що антитимоцитарний глобулін (кінський) включений до Клінічного протоколу надання медичної допомоги дорослим хворим на апластичну анемію, затвердженого наказом МОЗ України від 30.10.2010 № 647, та п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 16.06.2023 № 1102.

За результатами аналізу третинних джерел встановлено, що антитимоцитарний глобулін у комбінації з циклоспорином рекомендовано як терапія першої лінії для лікування нетяжкої апластичної анемії у дорослих та тяжкої/дуже тяжкої апластичної анемії у дорослих пацієнтів з відсутністю HLA-сумісного сімейного донора, які не мають мієлодиспластичного синдрому та віком > 35-50 років за рекомендацією Британського гематологічного товариства

(2016). Відповідно до поправки щодо лікування дітей до рекомендацій Британського гематологічного товариства (BSH) для лікування дорослих з апластичною анемією (2017) антитимоцитарний глобулін (кінський є кращим за кролячий) у комбінації з циклоспорином розглядають як терапію першої лінії для лікування ідіопатичної тяжкої апластичної анемії. Корейське товариство дитячої гематологічної онкології (2016) рекомендує ТГСК від HLA-сумісного сімейного донора як першу лінію набутої апластичної анемії у дітей, однак оскільки більшість пацієнтів не мають HLA-сумісного сімейного донора, тому комбінація кінського антитимоцитарного глобуліну+циклоспорин все ще вважається вибором першої лінії для таких пацієнтів. Індійська академія педіатрії (2022) зазначає, що імуносупресивна терапія показана пацієнтам з нетяжкою апластичною анемією, які є залежними від переливання еритроцитів і/або тромбоцитів і не мають спорідненого донора та пацієнтам з тяжким або дуже тяжким захворюванням, у яких відсутній HLA-сумісний споріднений донор чи ТГСК неможлива. Антитимоцитарний глобулін кінський у комбінації з циклоспорином залишаються стандартом вибору першої лінії імуносупресивної терапії. Відповідно до протоколу французького Референс-центру (2023) комбінація антитимоцитарного глобуліну і циклоспорину є еталонним лікуванням нетяжкої апластичної анемії у дорослих і дітей. Антитимоцитарний глобулін (кінський) у комбінації з циклоспорином рекомендований як терапія першої лінії через його перевагу над антитимоцитарним глобуліном (кролячим) щодо рівня гематологічної відповіді та показника виживаності. При тяжкій або дуже тяжкій апластичної анемії у дорослих, які не підходять для ТГСК, ельтромбопаг+антитимоцитарний глобулін (кінський)+циклоспорин є рекомендованим лікуванням, у дітей переваги цієї комбінації не продемонстровані. Пацієнтам старше 30 років, які не мають донорів 10/10, зокрема пацієнтам із рецидивом або частковою відповіддю, можна запропонувати повторне лікування із застосуванням антитимоцитарного глобуліну і циклоспорину. Додавання ельтромбопагу є логічним в такій ситуації. Антитимоцитарний глобулін (кролячий) пропонується як 2-га лінія у разі невдачі або відсутності доступу до антитимоцитарного глобуліну (кінського).

Порівняльну клінічну ефективність та безпеку антитимоцитарного глобуліну (кінського) з антитимоцитарним глобуліном (кролячим) проаналізовано та представлено у висновку за даними рандомізованого клінічного дослідження (публікація Scheinberg P. et al., 2011), що є у відкритому доступі. У пацієнтів з тяжкою апластичною анемією, які раніше не отримували лікування, антитимоцитарний глобулін кінський продемонстрував вищий рівень гематологічної відповіді через 6 місяців, який становив 68% (95% CI, від 56 до 80) порівняно з 37% (95% CI, від 24 до 49) в групі антитимоцитарного глобуліну

кролячого ($p < 0,001$). Загальна виживаність через 3 роки суттєво відрізнялася між двома схемами лікування: 96% (95% CI, від 90 до 100) у групі антитимоцитарного глобуліну кінського порівняно з 76% (95% CI, від 61 до 95) у групі антитимоцитарного глобуліну кролячого ($p = 0,04$) коли дані були цензуровані під час трансплантації стовбурових клітин, і 94% (95% CI, від 88 до 100) і 70% (95% CI, від 56 до 86; $p = 0,008$) у двох групах відповідно, коли дані не були цензуровані під час трансплантації стовбурових клітин. Найпоширенішими серйозними побічними реакціями в обох групах були інфекції.

Таким чином, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу антитимоцитарний глобулін (кінський) до Національного переліку для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку, відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо застосування антитимоцитарного глобуліну кінського для лікування нетяжкої та тяжкої апластичної анемії у дорослих та дітей, які не підлягають трансплантації кісткового мозку (рекомендації 2016-2023 рр.);

- результати порівняльної клінічної ефективності і безпеки антитимоцитарного глобуліну кінського порівняно з антитимоцитарним глобуліном кролячим підтверджують переваги антитимоцитарного глобуліну кінського для пацієнтів з тяжкою апластичною анемією, які раніше не отримували лікування (за даними, що наявні у відкритому доступі): статистично значущу різницю у результаті демонструє за рівнем гематологічної відповіді через 6 місяців ($p < 0,001$), щодо загальної виживаності через 3 роки, коли дані були цензуровані ($p = 0,04$), і коли дані не були цензуровані ($p = 0,008$). Найпоширенішими серйозними побічними реакціями в обох групах були інфекції;

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету - додаткові витрати у розмірі 13 321 433,85 грн (10 659 099,45 грн на когорті дорослих пацієнтів та 2 662 334,40 грн на когорті дітей), помірний вплив на бюджет щодо витрат на оцінюваний ЛЗ, що знаходиться в діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки» визначено, що одним з пріоритетним напрямом є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних

захворювань, зокрема онкологічних захворювань);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними, наданими МОЗ України, загальна кількість пацієнтів становить 80 осіб);

- відсутність генеричних лікарських засобів на ринку України для антитимоцитарного глобуліну кінського, концентрат для приготування розчину для інфузій по 50 мг/мл в ампулах.

Враховуючи вищевикладене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу антитимоцитарний глобулін (кінський) (концентрат для приготування розчину для інфузій по 50 мг/мл в ампулах) до Національного переліку основних лікарських засобів за показанням лікування тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

Враховуючи, що у вересні 2023 року Клінічний протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на апластичну анемію, що затверджений наказом МОЗ України від 30.10.2010 № 647, втрачає свою чинність, рекомендовано актуалізувати протокол відповідно до наявних рекомендацій міжнародних клінічних настанов щодо надання медичної допомоги пацієнтам з апластичною анемією.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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