



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

1 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Лечение тяжелых и стероид-резистентных форм отторжения печеночного трансплантата в посттрансплантационном периоде
2. Заявитель	АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова», № 335 от 19 февраля 2018 года
3. Заявленные показания	Отмирание и отторжение пересаженных органов и тканей (Т86): Отмирание и отторжение трансплантата печени (Т86.4) Код КЗГ 230 «Осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках»: Отмирание и отторжение трансплантатов печени (Т86.4) ВК=1,5337, стоимость – 150 тыс тг
4. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК	50.52 Трансплантация печени от кадавра 50.59 Другая трансплантация печени 99.25 Полихимиотерапия (онкология) Код МКБ-9: 00.18 Инфузия иммуносупрессивных антител, в том числе: в течение индукционной фазы трансплантации солидных органов - Лечение моноклональными антителами - Лечение поликлональными антителами
5. Краткое описание, предварительная стоимость	При умеренном и выраженном Т-клеточном отторжении: Стероид-пульс терапия. При стероид-резистентной форме отторжения печени: Антитимоцитарный глобулин (АТГ), алемтузумаб. При тяжелой форме Т-клеточного отторжения: В качестве первой линии: Антитимоцитарный глобулин (АТГ), алемтузумаб. Терапия острого отторжения (после подтверждения гистологически) включает увеличение дозы такролимуса, углубление иммуносупрессии (увеличение дозы микофенолата мофетила; конверсию с циклоспорина на такролимус; внутривенное введение глюкокортикоидов, при антитело-опосредованном отторжении и стероидрезистентных формах отторжения применяются препараты антилимфоцитарных антител и антагонист рецептора интерлейкина-2 (IL-2IR). Эффективность лечения оценивается по динамике лабораторных показателей и биопсии печени.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия	Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК необходимы:



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

2 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

для проведения вмешательства	<ol style="list-style-type: none">1) Трансплантолог с опытом в течение не менее 3-х лет,2) Гепатолог с опытом не менее 5-ти лет и специализацией по ведению пациентов после трансплантации печени3) Наличие препаратов в достаточном количестве: Антитимоцитарный и антилимфоцитарный глобулины, алемтузумаб, такролимус, глюкокортикоиды, микофенолат мофетила; циклоспорин, антагонист рецептора интерлейкина-2 (IL-2IR)
7. Результаты ОМТ	<p>Алемтузумаб – не имеет государственной регистрации в РК. Имеет хорошую доказательную базу при хроническом лимфолейкозе (уровень А). Имеются доказательства среднего уровня (РКИ, систематический обзор – уровень В) по эффективности при отторжении почек. Не имеет достоверных данных по клинической эффективности при отторжении печени, имеются когортные исследования и экспертные мнения по эффективности при отторжении печени (уровень С). Нет данных о включении алемтузумаба в клинические руководства по лечению отторжения печени.</p> <p>Такролимус, глюкокортикоиды, микофенолат мофетила; циклоспорин – являются базисными препаратами при отторжении органов, в том числе и печени. Данные препараты включены в международные клинические руководства. В Казахстане разработаны и утверждены клинические протоколы по лечению криза отторжения почечного трансплантата, в котором представлены базисные препараты для лечения отторжения почки.</p> <p>В Казахстане клинический протокол по диагностике и лечению отторжения печени отсутствует.</p>

1. Описание заболевания

1.1 Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Отторжение печеночного трансплантата классифицируется на острое, позднее острое, хроническое и сверхострое (гуморальное) отторжение. Острое клеточное отторжение (ACR) чаще всего встречается в раннем посттрансплантационном периоде, обычно в течение 6 недель. Большинство из этих эпизодов (~85%) разрешаются с помощью пульс-терапии системными кортикостероидами¹.

¹ Shaked A, Ghobrial RM, Merion RM, et al. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. Am J Transplant 2009; 9: 301.



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 281 от 30 ноября 2018г.

Страница

3 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

Позднее острое отторжение (Т-клеточное), которое происходит позднее, чем через 3 мес после трансплантации, в 8-13% случаев после педиатрической трансплантации печени и в 7-23% у взрослых реципиентов. Стандартное лечение отторжения предусматривает продолжение базисной иммуносупрессивной терапии (такролимус и циклоспорин) и проведение пульс-терапии преднизолона или метилпреднизолона. Однако, в ряде случаев развивается резистентность к кортикостероидам и препаратам базисной терапии. Это очень тяжелая группа пациентов. Исследования показали, что около 51% пациентов с поздним острым отторжением отвечают на стероидную терапию, но в 27% случаев резистентность к стероидам приводит к потере печеночного трансплантата (графта). В таких случаях происходит развитие хронического отторжения и потеря графта. Позднее острое клеточное отторжение (возникает позднее, чем через 6 месяцев после трансплантации) встречается у еще 11-16% реципиентов трансплантации печени. Раннее острое клеточное отторжение имеет плохой прогноз для реципиентов с инфекцией гепатита С (> 40% реципиентов печени в США). Однако поздняя выживаемость трансплантата (выживаемость трансплантата после 1 года после трансплантации) значительно ниже, независимо от исходного заболевания печени, среди пациентов, которые испытывают позднее клеточное отторжение. Многофакторный анализ показал, что более старший возраст ($P = 0,04$, $OR = 0,982$), хроническая инфекция вируса гепатита В ($P = 0,005$, $OR = 0,574$), трансплантация печени живого донора ($P = 0,02$, $OR = 0,648$) и использование интерлейкина-2 антагониста рецептора при индукции ($P < 0,001$, $OR = 0,401$) были связаны с меньшим количеством острого отторжения трансплантата. У пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью ($P = 0,004$, $OR = 4,05$) чаще встречалось острое отторжение трансплантата средней и тяжелой степени². Возраст реципиента, сывороточный креатинин, аспартат-трансаминазы (АСТ), наличие несоответствия донора и реципиента по HLA-DR типированию, ишемия, отек, время и возраст донора были связаны с временем отторжения³.

1.2. Популяция (характеристика, количество).
Распространённость/заболеваемость.

Осложнения и смертность по данным Европейского регистра трансплантации печени за период 1991–2009 составили: Трансплантация печени от живого донора, общее количество 3622, трансплантация печени от живого донора взрослому реципиенту 65%. Смертность доноров 0,18%, 5-летняя выживаемость трансплантата 69%, у детей 78%, у взрослых 63%. Причины потери трансплантата - технические осложнения 26%, инфекция 18%. Отторжение 8 %, рецидив опухоли 12 %. Общие осложнения 20 %. Рецидив неонкологического заболевания 4 % .

² Clinical factors affecting rejection rates in liver transplantation. Au KP1, Chan SC, Chok KS, Sharr WW, Dai WC, Sin SL, Wong TC, Lo CM. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2015 Aug;14(4):367-73. PMID: 26256080

³ Acute Hepatic Allograft Rejection: Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome. Russel H. Wiesner, A. Jake Demetris, Steven H. Belle, Eric C. Seaberg, John R. Lake, Rowen K. Zetterman, James Everhart, and Atherine M. Detre. Hepatology Vol. 28, No. 3, 1998



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

4 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

Экономическая оценка трансплантации печени сложна и связана с затратами на процедуру трансплантации, стоимостью альтернативных методов лечения и положительным экономическим вкладом в успешные результаты. Средняя стоимость операции по пересадке печени в Великобритании составляла от 32 000 до 45 000 фунтов. Факторами, которые оказывают большое влияние на затраты, являются этиология, состояние пациента во время трансплантации, ретрансплантация и продолжительность пребывания в больнице. Эпизоды отторжения, почечная недостаточность и хирургические осложнения имеют промежуточное значение⁴. Средняя стоимость первого года после трансплантации составила 561 000 фунтов стерлингов (в том числе расходы на регоспитализацию составили 120 000 фунтов стерлингов). Уход за пределами больницы составил 10% общей стоимости. Среднее качество жизни составляло 63% (от 0% до 93%) и увеличивалось со временем, тогда как стоимость уменьшалась. Средневзвешенная стоимость первого года составила 95 000 фунтов стерлингов (включала 32 000 фунтов стерлингов для первой оценки) и со временем увеличивалась. 44% стоимости было связано с госпитализацией в другие больницы, вне трансплантационного госпиталя. Пособие по болезни прибавило 20% к стоимости. Среднее качество жизни составляло 56% в течение первого года⁵. Доля реципиентов печени, возвращающихся после операции на работу, колеблется от 26 до 57 % в зависимости от длительности периода наблюдения. У работающих пациентов КЖ существенно выше, чем у безработных⁶. Среди работающих пациентов старшего возраста частота трудоустройства была самой высокой в группе с первичным склерозирующим холангитом (56 %) и самой низкой в группах острой печеночной недостаточности (39 %) и первичного билиарного цирроза (29 %). В скорректированной по возрасту логистической регрессии вероятность возобновить работу после ТП была в 2,4 и 2,5 раза выше у пациентов с первичным склерозирующим холангитом или алкогольным циррозом, чем у пациентов с первичным билиарным циррозом, соответственно⁷.

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

Современный международный протокол Working Groups for Immunosuppression Guidance Acute and Chronic Cellular Rejection, 2017) при установлении клеточного

⁴ Clinical economics review: liver transplantation. O'Grady JG. Aliment Pharmacol Ther. 1997 Jun;11(3):445-51. Review. PMID: 9218067

⁵ [Medical and economic evaluation of organ transplantation in France. The example of liver transplantation]. Fourquet F, Le Galès C, Rufat P, Houssin D, Coste J. Rev Epidemiol Sante Publique. 2001 Jun;49(3):259-72. French. PMID: 11427829

⁶ Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. Liver Transpl. 2009;15:S42-S49

⁷ Aberg F, Hockerstedt K, Roine RP, Sintonen H, Isoniemi H. Influence of liver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation. Clin Transplant. 2012;26:729-735.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

5 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

отторжения (раннем остром, позднем остром, хроническом) умеренной степени тяжести предполагает применение стероидной терапии, при тяжелой степени отторжения и при стероид-резистентной форме в качестве первой линии назначения препаратов антилимфоцитарного иммуноглобулина (ATG) и препаратов антагонистов рецепторов к инрелейкину -2.

При развитии антитело-опосредованного отторжения назначаются сеансы плазмафереза и препараты антиCD20-антител (ретуксимаб), ингибиторы протеаз (бортезомид), экулизимаб (ингибитор комплемента)

Ингибиторы кальциневрина (ИКН) — основные средства иммуносупрессии после ТП как в Европе, так и в США: почти 97 % реципиентов печени выписываются из больниц вооруженными этими препаратами. Как циклоспорин, так и такролимус связываются с рецепторами в цитоплазме (циклофилин и FK-связывающий белок 12 соответственно); образующиеся при этом комплексы деактивируют кальциневрин — критический фермент в сигнальном пути рецепторов Т-лимфоцитов. Подавление кальциневрина препятствует транскрипции гена IL2, тем самым ингибируя его выработку Т-лимфоцитами. Среди ИКН такролимус служит препаратом выбора в почти 90 % случаев ТП, что привело к значительному росту его применения с 1998 г. по настоящее время. Наилучшие свидетельства для сравнения двух ИКН можно почерпнуть в метаанализе, включавшем 3813 пациентов, который показал, что иммуносупрессия такролимусом снижает смертность через 1 и 3 года после ТП, уменьшает частоту потери трансплантата, снижает отторжение, в т. ч. отторжение, устойчивое к глюкокортикоидам.

ИКН составляют основу иммуносупрессивных схем после ТП.

- Такролимус дает лучшие долгосрочные результаты по выживаемости пациентов и трансплантатов, чем циклоспорин, включая пациентов с гепатитом С (степень I). На сегодня нет свидетельств того, что сочетание ИКН с МФМ улучшает выживаемость пациентов и трансплантатов по сравнению с сочетанием ИКН и глюкокортикоидов или азатиоприна (степень I).

- Индукционные препараты безопасны при использовании с ИКН и позволяют снизить дозу последних, что особенно актуально для пациентов с поражением почек, существовавшим еще до ТП (степень I).

- Некоторые сомнения остаются относительно высокой стоимости антител к IL-2R и возможности их негативного влияния на переносимость (степень III)⁸.

2.2 Стоимость/Затраты.

На сегодняшний день в Казахстане не существует расчетов и данных стоимости ведения 1 пациента в посттрансплантационном периоде.

2.3. Недостатки.

⁸ EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver . Journal of Hepatology 2016 vol. 64 | 433–485



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

6 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

У большинства пациентов, переживших первые 6 мес. после ТП, возникают нарушения функции почек. У 30–40 % пациентов развивается хроническое поражение почек 3–4-й стадии с кумулятивным риском терминальной стадии, требующей проведения диализа или даже трансплантации почек, 5–9 % в течение первых 10 лет после ТП^{9,10}.

Инфекционные осложнения — основная причина заболеваемости и смертности после трансплантации: они поражают около 2/3 реципиентов. Профилактика инфекций и агрессивная диагностическая стратегия — краеугольный камень любой программы трансплантации паренхиматозных органов. Через 2–6 мес. после ТП, когда иммуносупрессия достигает максимума, а главной причиной заболеваемости становятся оппортунистические инфекции и реактивация латентных инфекций; более чем, через 6 мес. после ТП, основная причина проблем — внебольничные инфекции.

Многочисленные публикации показывают, что используемые в настоящее время иммуносупрессивные режимы вызывают как усиление исходных системных и метаболических нарушений, так и появление их de novo после ТП (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение)¹¹.

После сердечно-сосудистых заболеваний злокачественные новообразования de novo представляют ведущую причину смертности начиная со 2-го года после ТП. Обсервационные исследования показали увеличение риска в 2–3 раза в отношении рака паренхиматозных органов и в 30 раз и более — частоты лимфопролиферативных злокачественных новообразований по сравнению с населением в целом. Главная причина злокачественных новообразований de novo в посттрансплантационный период связана со снижением иммунитета, вызванным иммуносупрессивной терапией, а также другими факторами риска канцерогенеза, в частности вирусными инфекциями с онкогенным потенциалом (например, EBV, вирус папилломы человека), первичным склерозирующим холангитом, курением и злоупотреблением алкоголем^{12,13,14}.

КЖ пациентов в первые годы после ТП оценивалось в нескольких исследованиях, которые показали обнадеживающие результаты; однако исследования КЖ в долгосрочной перспективе менее оптимистичны. Соматоформные расстройства, депрессия и тревожность

⁹ Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934–1939

¹⁰ Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940

¹¹ Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010;30:948–957.

¹² Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010–2017

¹³ Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–1901

¹⁴ Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2355–2361.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

7 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

обычно уменьшаются в течение 1-го года после ТП, но при длительном наблюдении вновь отмечается ухудшение, особенно через 1 и 2 года. Во многом это объясняется тем, что в ранний срок после ТП пациент испытывает ощущение новой жизни, но в дальнейшем эту жизнь начинают портить побочные эффекты препаратов, особенно иммуносупрессивных. С другой стороны, психические и физические функции и оценка удовлетворенности жизнью значительно улучшаются в 1-й год после ТП, и это улучшение сохраняется надолго¹⁵.

У пациентов до и после ТП приверженность к медицинским предписаниям, и особенно иммуносупрессивной терапии, имеет решающее значение для предупреждения осложнений, которые могут отрицательно повлиять на функцию трансплантата, выживаемость пациента и увеличить расходы. Для всех типов трансплантации средняя частота отсутствия приверженности колеблется от 1–4 случаев на 100 пациентов в год в отношении использования психоактивных веществ (табака, алкоголя, наркотиков) до 19–25 случаев на 100 пациентов в год в отношении несоблюдения режима иммуносупрессии, диеты, пренебрежения физическими упражнениями и другими требованиями, касающимися здоровья¹⁶.

3. Вмешательство

3.1 . Необходимость внедрения.

3.2 Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

В настоящее время в Казахстане, в каждом трансплантационном центре применяются современные Клинические рекомендации ILTS (2017), EASL (2016), ELISA (2017) для диагностики, дифференциальной диагностики и лечению отторжения трансплантата печени.

Трансплантация печени может быть выполнена любому пациенту с терминальной стадией поражения печени, которому она продлит жизнь или улучшит ее качество (КЖ). Пациентов отбирают, если предполагаемая продолжительность жизни без ТП составит год и менее или если пациент имеет неприемлемое КЖ в связи с заболеванием печени. Чтобы подтвердить возможность и оправданность ТП, проводится полное медицинское обследование. ТП показана пациентам с терминальной стадией поражения печени, с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и острой печеночной недостаточностью. Самое частое показание для ТП при терминальной стадии поражения печени у взрослых — цирроз. Пациентов направляют в центры трансплантации при наличии тяжелых осложнений цирроза, таких как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, гепаторенальный синдром и энцефалопатия.

В настоящее время относительно мало абсолютных противопоказаний к трансплантации печени, к ним относятся тяжелая сердечно-легочная болезнь,

¹⁵ Bona MD, Rupolo G, Ponton P, Iemmolo RM, Boccagni P, Destro C, et al. The effect of recurrence of HCV infection of life after liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11:S475–S479

¹⁶ EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *European Association for the Study of the Liver . Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 | 433–485



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

8 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

неконтролируемая системная инфекция, внепеченочная злокачественность, тяжелые психические или неврологические расстройства и отсутствие жизнеспособной системы венозного вливания. Одним из наиболее часто встречающихся противопоказаний к трансплантации является продолжающееся деструктивное поведение, вызванное наркоманией и алкогольной зависимостью¹⁷.

3.3 История создания, различные модели/версии/модификации.

В 1963 году Starzl et al. выполнили первую трансплантацию печени. В первых пяти трансплантациях печени пациенты не выжили более 23 дней. В 1967 году, инициированный Calne, который использовал антилимфоцитарную сыворотку, Starzl начал успешную серию трансплантации печени. До 1977 года в мире проводилось 200 трансплантаций печени. В этот период были преодолены технические проблемы. Рой Кальне, в 1979 году, впервые использовал циклоспорин у двух пациентов, перенесших трансплантацию печени. В 1989 году Starzl et al. сообщили группа из 1179 пациентов, которые прошли трансплантации печени и сообщили о выживаемости от одного до пяти лет соответственно 73 и 64%. Наконец, в 1990 году Starzl et al. сообщили об успешном использовании такролимуса в патентах, подвергающихся трансплантации печени, и которые имели отказ, несмотря на получение обычного иммунодепрессантного лечения. Программа трансплантации печени была начата в больнице Израиль Альберта Эйнштейна в 1990 году и до сих пор было выполнено более 1400 пересадок. В 2013 году было проведено 102 донорских трансплантации печени. Основными показаниями к трансплантации были гепатоцеллюлярная карцинома (38%), вирус гепатита С (33,3%) и цирроз печени алкоголя (19,6%). Из них 36% пациентов, которые прошли, трансплантация показала биологический показатель MELD>30. Выживаемость пациентов и трансплантатов в первый год составила 82,4% и 74,8% соответственно. Основной проблемой в области трансплантации печени является недостаточное количество доноров по сравнению с растущим спросом кандидатов на пересадку¹⁸.

3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» обладает всеми необходимыми условиями, специалистами и оборудованием для проведения диагностики и терапии отторжения. Отделение гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени на 22 стационарных койках.

1) Операции выполняются врачами-хирургами, имеющими квалификацию по

¹⁷ Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases. Carithers RL Jr. Liver Transpl. 2000 Jan;6(1):122-35. Review. PMID: 10648593

¹⁸ Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiello CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros Mde M, Almeida MD, Pedroso PT, Rocco RA, Meira Filho SP. Einstein (Sao Paulo). 2015 Jan-Mar;13(1):149-52. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3164. Review. English, Portuguese. PMID: 25993082



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

9 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

специальностям «Общая хирургия», и имеющими знания, навыки и опыт проведения миниинвазивных методов лечения на гепатобилиарной зоне.
2) Ультразвуковые аппараты Voluson и Hitachi, рентген аппарат С-дуга компании Siemens.

3.5 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

3.6 Опыт использования в мире (какие производители).

Аземтулимаб, рассматривался для включения в комплексную терапию отторжения трансплантата, однако в протокол EASL данный препарат не вошел¹⁹.

Опыт использования в Казахстане.

В Казахстане, трансплантация печени включена в разряд уникальных методик в списке высокотехнологичных медицинских услуг, Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 декабря 2016 года № 1112 «Об утверждении видов высокотехнологичных медицинских услуг». Клинического протокола по диагностике и лечению отторжения трансплантата печени на сегодняшний день в Казахстане нет.

3.8 Затраты/Стоимость.

По данным заявителя, стоимость проведения терапии тяжелых и стероид-резистных форм отторжения в АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» для одного пациента составляет 2 700 000 тенге без учета стоимости проведенных койко-дней. Расчет стоимости затрат заявителем не был предоставлен.

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

Поиск систематических обзоров, мета-анализов, исследований осуществлялся в базах данных PubMed и Cochrane. Учитывались публикации только на английском языке, с датой публикации не позднее 2008 года.

Ключевые слова для поиска: liver transplant rejection, Alectuzimab.

По итогам поиска в обзор было включено 7 исследований.

4.2 Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

Последовательный поиск литературы в трех электронных базах данных, включая PubMed, EmBase и Cochrane Library, с момента создания до октября 2016 года был проведен для выявления потенциальных РКИ с целью включения в анализ. Были рассмотрены исследования, в которых изучался риск острого отторжения,

¹⁹ EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver . Journal of Hepatology 2016 vol. 64 | 433–485



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

10 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

подтвержденного биопсией (BPAR), смертности, неудачи трансплантата, задержки функции трансплантата (DGF), хронической аллотрансплантационной нефропатии (CAN), общих инфекций, цитомегаловирусных (ЦМВ) инфекций, впервые выявленного сахарного диабета после трансплантации (NODAT), и коэффициент стимуляции колонии гранулоцитов (GCSF) у реципиентов почки, которые получали алемтузумаб или АТГ в качестве индукционной терапии, в итоге метаанализ включены 446 пациентов с трансплантацией почки. Эффекты терапии алемтузумабом существенно не отличались от терапии АТГ, включая частоту BPAR ($P=0,229$), смертность ($P=0,263$). Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что положительные эффекты терапии алемтузумабом несколько выше, чем у терапии АТГ у пациентов, перенесших трансплантацию почки; однако эти эффекты не были статистически значимыми из-за ограниченного числа испытаний²⁰.

Двадцать семь исследований с участием 4484 участников были отобраны для рассмотрения. Индукционные и поддерживающие процедуры проводили в течение 12 месяцев. Не было обнаружено различий в результатах между терапиями по смертности от всех причин, отторжению трансплантата почек, цитомегаловирусу, вирусу ВК, нейтропении, тромбоцитопении и доказанному при биопсии острому отторжению. Однако по сравнению с внутривенным базиликсимабом (антагонистом рецептора интерлейкина-2 [IL-2RA]) наиболее эффективными методами лечения, направленными на снижение острого отторжения, подтвержденным биопсией, были внутривенный алемтузумаб и кроличий анти тимоцитарные глобулин (rATG). Коэффициенты шансов составляли 0,45 и 0,63 соответственно. В качестве побочного эффекта терапия rATG сопровождалась более частой бактериальной инфекцией, чем IL-2RA²¹.

Девятнадцать рандомизированных клинических испытаний с участием 2067 реципиентов трансплантата печени показало, что влияние индукции Т-клеточного антитела остается неопределенным из-за высокого риска смещения рандомизированных клинических испытаний, небольшого числа рандомизированных клинических исследований и ограниченного числа участников и результатов в испытаниях. Т-клеточная специфическая индукция антитела, по-видимому, снижает острое отторжение по сравнению с отсутствием индукции. Никаких других явных преимуществ или недостатков не было связано с использованием индукции специфических антител к Т-клеткам по сравнению с отсутствием индукции или по сравнению с другим типом

²⁰ Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Zheng J, Song W. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7151. doi: 10.1097/MD.00000000000007151. Review. PMID: 28700465

²¹ Efficacy and Safety of Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Park KM, Kim JK, Kim MJ, Song JH. *Transplant Proc*. 2018 May;50(4):987-992. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.01.022. PMID: 29731098



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

11 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

специфических антител к Т-клеткам. Следовательно, для оценки преимуществ и недостатков индукции специфических антител к Т-клеткам по сравнению с плацебо необходимы более рандомизированные клинические испытания и для сравнения с другими типами антител для предотвращения отторжения реципиентов печени²².

Индукция Алемтузумабом успешно использовалась в небольших группах пациентов с трансплантацией печени для снижения потребности в стероидах и ингибиторах кальциневрина с результатами сопоставимыми или меньшего отклонения, по сравнению с обычными режимами. Несмотря на глубокое и долговременное подавление функции лимфоцитов, повышение показателей типичных и оппортунистических инфекций не наблюдалось. Учитывая большое количество пациентов с вирусным гепатитом С среди кандидатов на трансплантацию печени, влияние алемтузумаба на рецидив вируса должно быть тщательно изучено²³.

Изучалось влияние индукционной иммуносупрессии на долгосрочную выживаемость реципиентов трансплантата сердца. Из 17 857 трансплантаций сердца, которые соответствовали критериям включения, в течение периода наблюдения 8216 (46%) пациентов, которые получали индукционную терапию. Из препаратов, 55% были IL-2Rab, 4% алемтузумаб, и 40% ALG/ ATG / тимоглобулин. В целом, индукция не оказала существенного влияния на выживаемость в одномерных ($p=0,522$) и многопараметрических ($p = 0,130$) моделях Кокса, а также на модели с оценкой склонности ($p=0,733$). Среди индуцированных ATG/ALG/тимоглобулином, по-видимому, превосходят выживаемость по сравнению с IL-2Rab ($\log\text{-rank } p = 0,007$). В современном анализе реципиентов трансплантации сердца общий анализ индукционных агентов, по-видимому, не влияет на выживаемость по сравнению с отсутствием индукционной иммуносупрессии. В то время как ALG/ATG/тимоглобулин оказывал благотворное влияние на выживаемость по сравнению с IL-2Rab в одномерной модели, эта разница уже не была статистически значимой после того, как были скорректированы клинически значимые ковариаты²⁴.

Рандомизированные контролируемые исследования, посвященные использованию алемтузумаба в сравнении с антитимоцитарным глобулином у пациентов с

²² Antibody induction versus placebo, no induction, or another type of antibody induction for liver transplant recipients. Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Steinbrüchel DA, Gluud C. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 5;(6):CD010253. doi: 10.1002/14651858.CD010253.pub2. Review. PMID: 24901467

²³ Alemtuzumab and liver transplantation: a review Shawn Dhesia, Brendon Bolandb and Steven Colquhounb. Current Opinion in Organ Transplantation 2009,14:245–249 Purpose. Current Opinion in Organ Transplantation 2009,14:245–249. 1087-2418 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins DOI:10.1097/MOT.0b013e32832b45d0

²⁴ Impact of induction immunosuppression on survival in heart transplant recipients: a contemporary analysis of agents. Whitson BA, Kilic A, Lehman A, Wehr A, Hasan A, Haas G, Hayes D Jr, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS. Clin Transplant. 2015 Jan;29(1):9-17. doi: 10.1111/ctr.12469. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25284138



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

12 из 15

Отчет оценки медицинской технологии


пересадками почек с высоким риском является областью трансплантационной иммунологии, характеризующейся небольшими, недостаточно сильными исследованиями с относительно небольшим наблюдением. В обзоре «Индукционная иммуносупрессия у реципиентов пересадки почек высокого риска» показаны сравнительные рандимизированные исследования, в которых сравнивались Алемтузумаб в комбинации с такролимусом с гАТГ в комбинации с такролимусом и стандартной тройной терапией показали одинаковые результаты по показателям частоты инфекционных осложнений и выживаемости. Также сравнение среди китайской популяции Алемтузумаба в комбинации с такролимусом и стандартной тройной терапией с гАТГ, в такой же комбинации показало одинаковые результаты 2-хлетней выживаемости. Исследование Фарни, показало реже отторжение трансплантата в группе алемтузумаба, чем в группе гАТГ. И следующее сравнение, группы Алемтузумаб с традиционной тройной терапией группой, получавшей базиликсимаб с аналогичной терапией и гАТГ, не было существенной разницы в показателе выживаемости до 3-х лет, только показатель свыше 3-хлетней выживаемости имел тенденцию к увеличению, в сравнении с гАТГ. Однако, инфекционные осложнения встречались значительно чаще 81% против 60% ($p=0,009$)²⁵.

4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)

Данных, по экономической эффективности Алемтузумаба в лечении отторжения трансплантата печени не найдено, однако, обнаружено одно исследование, это всесторонний обзор литературы по исследованиям затрат на терапевтические противораковые вакцины и моноклональные антитела, который проводился для того, чтобы лучше понять экономические последствия этих методов лечения. Обзор показал, что из 16 утвержденных иммунотерапевтических агентов девять имели соответствующие опубликованные экономические исследования. Пять из девяти изученных иммунотерапевтических агентов были охвачены систематическими обзорами. Среди них было установлено, что только один (ритуксимаб для неходжкинской лимфомы) является экономически эффективным. Четыре иммунотерапевтических препарата, не охваченные систематическими обзорами (алемтузумаб, Ipilimumab, Sipuleucel-T, Ofatumumab), каждый продемонстрировали высокое отношение инкрементной эффективности затрат (ICER)²⁶.

²⁵ Induction Immunosuppression in High-risk Kidney Transplant Recipients. Buttigieg J, Julie BM, Sharma A, Halawa A. *Exp Clin Transplant*. 2016 Aug;14(4):367-76. doi: 10.6002/ect.2015.0328. Epub 2016 Apr 4. Review. PMID: 27041548

²⁶ Economic evaluation of therapeutic cancer vaccines and immunotherapy: a systematic review. Geynisman DM, Chien CR, Smieliauskas F, Shen C, Shih YC. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(11):3415-24. doi: 10.4161/hv.29407. Review. PMID: 25483656

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 281 от 30 ноября 2018г.	13 из 15
Отчет оценки медицинской технологии		

4.5. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты)

Заключение ЛЭК заявителем представлено не было. Материалов по социальным и этическим аспектам по лечению отторжения трансплантата не найдено.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности.

Имеющиеся доказательства среднего уровня демонстрируют сопоставимость результатов и отсутствие убедительных преимуществ Алемтузимаба в таких показателях, как острое отторжение трансплантата почки, 3-летняя выживаемость в сравнении с традиционными методами лечения. Алемтузимаб при длительном применении был сопоставим или имел преимущества в плане клинической безопасности, по таким критериям, как частота инфекционных осложнений. Имеющиеся малочисленные, не высокого уровня исследования эффективности Алемтузимаба при трансплантации печени не демонстрируют преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения.

5.2. Выводы об экономической эффективности.

Данные по экономической эффективности Алемтузимаба в лечении отторжения трансплантата печени отсутствуют. Отмечается высокая стоимость препаратов группы моноклональных антител.

6. Список использованных источников

1. Shaked A, Ghobrial RM, Merion RM, et al. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 301.
2. Clinical factors affecting rejection rates in liver transplantation. Au KP1, Chan SC, Chok KS, Sharr WW, Dai WC, Sin SL, Wong TC, Lo CM. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015 Aug;14(4):367-73. PMID: 26256080
3. Acute Hepatic Allograft Rejection: Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome. Russel H. Wiesner, A. Jake Demetris, Steven H. Belle, Eric C. Seaberg, John R. Lake, Rowen K. Zetterman, James Everhart, and Atherine M. Detre. *Hepatology* Vol. 28, No. 3, 1998
4. Clinical economics review: liver transplantation. O'Grady JG. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Jun;11(3):445-51. Review. PMID: 9218067
5. Medical and economic evaluation of organ transplantation in France. The example of liver transplantation. Fourquet F, Le Galès C, Rufat P, Houssin D, Coste J. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2001 Jun;49(3):259-72. French. PMID: 11427829
6. Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. *Liver Transpl* 2009;15:S42-S49



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 281 от 30 ноября 2018г.

14 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

7. Aberg F, Hockerstedt K, Roine RP, Sintonen H, Isoniemi H. Influence of liver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation. Clin Transplant 2012;26:729–735.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2016 vol. 64 | 433–485
9. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. Transplantation 2001;72:1934–1939
10. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med 2003;349:931–940
11. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. Liver Int 2010;30:948–957.
12. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. Gastroenterology 2009;137:2010–2017
13. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA 2011;306:1891–1901
14. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. Am J Transplant 2009;9:2355–2361.
15. Bona MD, Rupolo G, Ponton P, Iemmolo RM, Boccagni P, Destro C, et al. The effect of recurrence of HCV infection of life after liver transplantation. Transpl Int 1998;11:S475–S479
16. Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases. Carithers RL Jr. Liver Transpl. 2000 Jan;6(1):122–35. Review. PMID: 10648593
17. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros Mde M, Almeida MD, Pedroso PT, Rocco RA, Meira Filho SP. Einstein (Sao Paulo). 2015 Jan-Mar;13(1):149–52. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3164. Review. English, Portuguese. PMID: 25993082
18. Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Zheng J, Song W. Medicine (Baltimore). 2017 Jul;96(28):e7151. doi: 10.1097/MD.00000000000007151. Review. PMID: 28700465
19. Efficacy and Safety of Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Park KM, Kim JK, Kim MJ, Song JH. Transplant Proc. 2018 May;50(4):987–992. doi:10.1016/j.transproceed.2018.01.022. PMID: 29731098
20. Antibody induction versus placebo, no induction, or another type of antibody induction for liver transplant recipients. Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW,



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 281 от 30 ноября 2018г.	15 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

- Steinbrüchel DA, Glud C. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 5;(6):CD010253. doi: 10.1002/14651858.CD010253.pub2. Review. PMID: 24901467
21. Alemtuzumab and liver transplantation: a review Shawn Dhesia, Brendon Bolandb and Steven Colquhounb. Current Opinion in Organ Transplantation 2009,14:245–249 Purpose. Current Opinion in Organ Transplantation 2009,14:245–249. 1087-2418 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins DOI:10.1097/MOT.0b013e32832b45d0
 22. Impact of induction immunosuppression on survival in heart transplant recipients: a contemporary analysis of agents. Whitson BA, Kilic A, Lehman A, Wehr A, Hasan A, Haas G, Hayes D Jr, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS. Clin Transplant. 2015 Jan;29(1):9-17. doi: 10.1111/ctr.12469. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25284138
 23. Induction Immunosuppression in High-risk Kidney Transplant Recipients. Buttigieg J, Julie BM, Sharma A, Halawa A. Exp Clin Transplant. 2016 Aug;14(4):367-76. doi: 10.6002/ect.2015.0328. Epub 2016 Apr 4. Review. PMID: 27041548
 24. Economic evaluation of therapeutic cancer vaccines and immunotherapy: a systematic review. Geynisman DM, Chien CR, Smieliauskas F, Shen C, Shih YC. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(11):3415-24. doi: 10.4161/hv.29407. Review. PMID: 25483656

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. Жолдасов

Ведущий специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

А. Жусупова

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров