



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: елосульфаз а альфа

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. Представлені 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: 25.07.2022.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 25.07.2022 р. у Державному реєстрі лікарських засобів:¹

¹<http://www.drlz.com.ua/>

ВІМІЗИМ, концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл; по 5 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Виробник - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; АндерсонБрекон (ЮК) Лімітед, Великобританія; БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія.

Заявник - ТОВ "БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія".

2) торговельна назва лікарського засобу:

ВІМІЗИМ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Елосульфаза/Elosulfase alfa

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

1 мл розчину містить 1 мг елосульфази альфа; 1 флакон містить 5 мг елосульфази альфа; допоміжні речовини: натрію ацетат, тригідрат; натрію дигідрофосфат, моногідрат; L-аргініну гідрохлорид; сорбіт (E 420); полісорбат 20; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл; по 5 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці

6) спосіб застосування лікарського засобу:

рекомендована доза елосульфази альфа становить 2 мг/кг маси тіла із введенням один раз на тиждень. Загальний об'єм інфузії слід вводити протягом приблизно 4 годин.

З огляду на ймовірність реакцій гіперчутливості до елосульфази альфа, пацієнти повинні отримати антигістамінні засоби з антипіретиками чи без протягом 30–60 хвилин до початку інфузії.

Діти: дозування для педіатричних пацієнтів таке ж саме, як і для дорослих.

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

ВІМІЗИМ, реєстраційне посвідчення: №UA/14547/01/01, термін дії РП з 26.05.2020 по 26.05.2025².

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

Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ферменти. Код АТХ А16А В12.

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

Державна оцінка медичних технологій (далі - державна ОМТ) проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ (від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22) вказане одне показання до медичного застосування: лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу.

²<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=BF0E56DE2555FE53C2258751002F6157>

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

Лікування мукополісахаридозу IVA типу (синдрому Моркіо А, МПС IVA) у пацієнтів будь-якого віку.

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:

У листі зверненні МОЗ зазначено, що на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 є необхідність проведення державної ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу елосульфаза для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу.

Мукополісахаридоз IV типу входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216.

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)

Мукополісахаридоз IV типу – це лізосомальна хвороба накопичення, яка існує у двох формах (IVA типу та IVB типу). Хоча вони є типами одного захворювання, важливо відрізнити мукополісахаридоз IVA від IVB для ефективного лікування та ведення пацієнтів. Мукополісахаридоз IVA типу (МПС IVA) та IVB типу мають подібну клінічну симптоматику, два типи можна відрізнити лише шляхом молекулярно-генетичного або біохімічного тестування. МПС IVA виникає через дефіцит ферменту N-ацетил-галактозамін-6-сульфатази, а IVB - через дефіцит бета-галактозидази³.

За міжнародною класифікацією ВООЗ МКХ-11 мукополісахаридоз IV типу має код 5C56.32 (Mucopolysaccharidosis type 4)⁴.

Клінічно два типи МПС (IVA та IVB) мають схожі скелетні прояви, однак, МПС IVA характеризується більш обтяженим фенотипом. МПС IVA зазвичай діагностується на другому році життя. Прогресивні деформації скелета та суглобів включають платиспондилію, кіфоз, сколіоз, килеподібна грудна клітка (pectus carinatum), X-подібне викривлення ніг (genu valgum), деформації довгих

³<https://rarediseases.org/rare-diseases/morquio-syndrome/>

⁴<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fententy%2f2078241550>

кісток та гіпереластичність суглобів (joint hyperlaxity) (шиї, кистей, пальців, стегон, колін). Потенційні нервові ускладнення є вторинними щодо деформацій скелета. У віці від 2 до 5 років гіпоплазія у поєднанні з гіпереластичністю суглобів призводить до нестабільності на рівні перших двох шийних хребців, що підвищує ризик компресії спинного мозку. Пацієнти страждають на дисморфізм обличчя, порушення легеневого дихання, що супроводжується сильним обмеженням ємності легенів, схильністю до пневмонії та обструкцією/звуженням трахеї. Позаскелетні прояви включають гепатомегалію, патології клапанів серця (valvulopathy), втрату слуху, помутніння рогівки та гіпоплазію зубів. У більшості випадків люди з мукополісахаридозом IV мають нормальний інтелект. Прогноз залежить від тяжкості захворювання та якості лікування. У разі відсутності лікування, пацієнти з МПС IVA зазвичай не виживають після третього десятиліття життя, але при належному лікуванні - пацієнти можуть жити понад 50, а деякі понад 70 років.

За інформацією бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORD)⁵ МПС IV типу вражає чоловіків і жінок однаково часто. Оцінки поширеності коливаються від 1/40 000 до 1/200 000 народжень. МПС IVA типу зустрічається частіше (95% осіб з мукополісахаридозом IVA), ніж МПС IVB типу (5% осіб).

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet⁶ від 2020 року поширеність мукополісахаридозу коливається в усьому світі від 1/240 000 до 7 600 000, середня поширеність у світі становить приблизно 1/1 500 000.

За даними Канадського товариства мукополісахаридозів і споріднених захворювань⁷ поширеність МПС IVA типу в Сполучених Штатах варіює від 1 на 200 000 до 1 на 300 000 живих новонароджених.

Поширеність МПС та кожного підтипу різниться залежно від географічних регіонів та/або етнічного походження. Метою публікації *Betul Celik et al., 2021*⁸ було дослідження захворюваності та поширеності усіх типів мукополісахаридозів у 33 країнах та 23 регіонах. Авторами було зібрано та проаналізовано 189 публікацій, пов'язаних із поширеністю мукополісахаридозу станом на грудень 2020 року.

Нижче наведені епідеміологічні дані з публікації, що стосуються саме мукополісахаридозу IVA типу в європейських країнах.

В Туреччині в період між 2009 та 2011 роками за даними Church et al. підтверджено наявність МПС у 339 пацієнтів і найрозповсюдженішим виявився

⁵<https://rarediseases.org/rare-diseases/morquio-syndrome/>

⁶[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=872&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=morquio&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)%20concerned=Mucopolysaccharidosis-type-4--Morquio-disease-&title=Mucopolysaccharidosis-type-4--Morquio-disease-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=872&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=morquio&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)%20concerned=Mucopolysaccharidosis-type-4--Morquio-disease-&title=Mucopolysaccharidosis-type-4--Morquio-disease-)

⁷<https://www.mpssociety.ca/what-is-morquio-syndrome-mps-iv/>

⁸<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916572/>

МПС IVA типу, що склав 21% серед всіх пацієнтів з МПС. В німецькому ретроспективному епідеміологічному дослідженні (1980-1995 рр) виявлено 474 випадки МПС, а поширеність МПС IVA типу при народженні склала 0,38 (11%). У Нідерландах між 1970 і 1996 роками зареєстровано 331 випадок МПС, поширеність МПС IVA типу при народженні склала 0,22. В Північній Ірландії за часовий проміжок 1958-1985 роки було діагностовано 34 пацієнти з МПС, а поширеність МПС IVA типу (32%) при народженні склала 1,3 на 100 000 живих новонароджених. У Португалії протягом 1982-2001 років виявлено 62 випадки МПС, поширеність МПС IVA типу при народженні становила 0,6 (16%) на 100 000 живих новонароджених.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів з МПС IVA типу в Україні складає 12 осіб (3 дорослих пацієнта і 9 дітей).

Слід відзначити, що розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки⁹ (далі - Концепція). Мета Концепції - зменшити смертність від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищити якість життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу. Відповідно до Концепції Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

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

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки елосульфази для лікування МПС IVA типу (синдрому Моркію А) у пацієнтів будь-якого віку 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, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України:

⁹<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при МПС IVA типу (синдромі Моркіо А).

Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011¹⁰ - елосульфаза альфа не включена.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Національний протокол з діагностики та лікування мукополісахаридозів Національного органу з питань охорони здоров'я Франції, 2016 рік (Protocole National de Diagnostic et de Soins Mucopolysaccharidoses, 2016)¹¹

Специфічні методи лікування МПС IVA:

1) трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК)

Показання для ТГСК при МПС IVA обговорюються профільним Комітетом у кожному окремому випадку, коли діагноз встановлений на дуже ранній стадії або в неонатальному періоді. Ферментну замісну терапію необхідно розпочати від моменту постановки діагнозу, перед ТГСК і продовжувати після ТГСК до відновлення задовільної ферментативної активності.

2) ФЗТ

Пацієнтам з діагнозом МПС IVA рекомендоване лікування елосульфазою альфа у дозі 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень.

2. Рекомендації щодо лікування мукополісахаридозу IVA: систематичні рекомендації, засновані на доказах і консенсусі, 2019 рік (Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance, 2019)¹²

Розробка цих рекомендацій була здійснена Керівним комітетом, до складу якого входили 26 міжнародних фахівців у галузі охорони здоров'я з різних дисциплін з досвідом ведення МПС IVA типу, та представники пацієнтів.

Загалом було розроблено 87 рекомендацій, які охоплюють п'ять сфер: загальні принципи управління; рекомендований регулярний моніторинг та оцінки; втручання, що модифікують захворювання (ФЗТ і ТГСК); заходи для підтримки розладів дихання та сну; анестетики та хірургічні втручання. Після двох раундів голосування було досягнуто консенсусу щодо всіх заяв. Загальна оцінка настанови AGREE II, отримана для розробки настанови, становила 5,3/7 (де 1 означає найнижчу якість, а 7 — найвищу якість настанови).

ФЗТ елосульфазою альфа у пацієнтів з МПС IVA

¹⁰<https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

¹¹https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_mucopolysaccharidoses.pdf

¹²<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1074-9>

Елосульфаза альфа 2,0 мг/кг/тиждень шляхом внутрішньовенного введення рекомендована всім пацієнтам з МПС IVA якомога швидше після підтвердження діагноза. Ступінь доказовості даної заяви: В (консенсус 79%).

У клінічних дослідженнях елосульфази альфа пацієнти отримували премедикацію антигістамінними препаратами за 30-60 хв до терапії у зв'язку з можливістю виникнення реакцій гіперчутливості при застосуванні лікарського засобу. Хоча цей підхід широко застосовується в клініці, існує мало доказів за чи проти необхідності премедикації. Протягом та після введення елосульфази альфа пацієнти повинні знаходитися під пильним медичним наглядом, у разі виникнення випадків тяжкої реакції гіперчутливості рекомендується госпіталізація. В разі виникнення реакцій, пов'язаних з інфузією елосульфази альфа, варто знизити швидкість інфузії або тимчасово припинити введення та призначити антигістамінні, жарознижуючі чи кортикостероїдні лікарські засоби (за 12-18 год до інфузії). В зв'язку з ризиком розвитку апное уві сні у пацієнтів з МПС IVA рекомендується використовувати неседативний антигістамінний лікарський засіб.

ТГСК у пацієнтів з МПС IVA

Через відсутність доказів ТГСК не може бути рекомендована пацієнтам з МПС IVA і вважається дослідницькою процедурою. Ступінь доказовості даної заяви: D (консенсус 91%).

3. Консенсусна заява стосовно ферментно замісної терапії мукополісахаридозу IVA типу в країнах Центральної та Південно-Східної Європи, 2022 рік (Consensus statement on enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA in Central and South-Eastern European countries, 2022)¹³

Під час опитування лікарів-фахівців з лікування мукополісахаридозів, проведеного в 14 країнах Південно-Східної Європи (Болгарія, Хорватія, Кіпр, Чеська Республіка, Греція, Угорщина, Литва, Чорногорія, Польща, Північна Македонія, Румунія, Сербія, Словаччина, Словенія) було виявлено декілька прогалин у доступності лікування. У цьому контексті, мета даної заяви - досягнення консенсусу серед лікарів-фахівців країн Центральної та Південно-Східної Європи щодо початку лікування елосульфазою альфа та подальшого спостереження за пацієнтами з МПС IVA та надання рекомендацій, заснованих на доказах, з метою узгодження рекомендацій поточних настанов і довгострокових результатів досліджень реальної клінічної практики в регіоні.

ФЗТ елосульфазою альфа на даний момент є єдиним втручанням, що модифікує захворювання, схваленим для лікування пацієнтів з МПС IVA. Важливо, що лікування елосульфазою альфа здатне тимчасово відновити функцію N-ацетилгалактозамін-6-сульфатази (ферменту, який кодується геном GALNS) і посилити деградацію накопиченого кератансульфату і хондроїтин-6-

¹³<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02332-7>

сульфату, які викликають клінічні симптоми синдрому Моркіо А. Відповідно, лікування елосульфазою альфа призводить до покращення клінічних результатів, пов'язаних із захворюванням, що підтверджується покращенням витривалості, вимірюваної за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою (six-minute walk test, 6MWT) через 12 і 24 тижні (основний результат ефективності). Перевага раннього введення елосульфузи альфа щодо тягаря захворювання поки що обмежені; однак, враховуючи результати клінічних досліджень, припускається, що ранній початок лікування забезпечить позитивний вплив на природний перебіг захворювання. Співвідношення ризик-користь і ефективність порівняно з економічною ефективністю можуть бути невизначеними, особливо у пацієнтів з менш тяжким захворюванням.

Згідно з консенсусом групи, особливу увагу щодо початку або продовження лікування слід приділяти пацієнтам із важким фенотипом на дуже пізніх стадіях захворювання. У цих пацієнтів оцінка потенційної користі ФЗТ (можливість покращити або стабілізувати клінічний стан) має ґрунтуватися на точному розгляді стану захворювання пацієнта, також зважаючи на співвідношення ризик/користь. Це особливо актуально для дорослих пацієнтів, які часто звертаються для отримання ФЗТ із значним тягарем захворювання. Відповідно, індивідуальний підхід до пацієнтів вважався відповідним для всіх пацієнтів, які отримували лікування елосульфазою альфа. Зокрема, слід розглянути питання про припинення лікування, якщо клінічне покращення не спостерігається через 3 роки, як описано у пункті 4 даного документу. Рішення про припинення лікування має прийматися лікарем і пацієнтом на основі клінічного стану та/або бажання пацієнта продовжувати лікування.

Загальні положення:

1. ФЗТ за допомогою елосульфузи альфа має бути доступною для всіх пацієнтів з МПС IVA, незалежно від віку та генетичного варіанту (консенсус 100%).

2. Терапію елосульфазою альфа слід почати якомога раніше (консенсус 100%).

3. Початкові та регулярні дослідження, які необхідно проводити (консенсус 100%):

- тест з 6-хвилинною ходьбою або інший відповідний тест;
- визначення рівнів кератансульфату в сечі;
- показники дихальної функції (об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ));
- серцева функція (фракція викиду лівого шлуночка);
- результати, що повідомляються пацієнтами:

- кінцеві точки, пов'язані з якістю життя (quality of life (QoL)), що оцінюється за анкетною з оцінки стану здоров'я пацієнтів з МПС за даними доглядальників (MPS-HAQ, EQ-5D-5L);

- біль, що оцінюється за анкетною з оцінки болю (Brief Pain Inventory, BPI);
- депресія, що оцінюється за опитувальником депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Спеціальні положення

4. З метою продовження застосування лікарського засобу пацієнти мають продемонструвати покращення або стабілізацію захворювання, що вимірюється за клінічними шкалами, лабораторними показниками і результатами, повідомленими пацієнтами. Підтвердження ефективності терапії має бути як мінімум за 1 клінічним результатом та 1 результатом, повідомленим пацієнтом (а і б) (консенсус 100%):

а) клінічний результат

- збільшення відстані за результатом тесту з 6-хвилинною ходьбою або часу тесту ходьби на 25 футів (7,6 м) (The Timed 25 Foot Walk, T25FW) $\geq 10\%$ від початкового рівня, або стабілізація показників після 10% покращення;
- будь-яке покращення ФЖЄЛ або ОФВ1 від початкового рівня або стабілізація показників через 1 рік лікування;
- зниження фракції викиду лівого шлуночка $< 10\%$ від початкового рівня або стабілізація показника через 1 рік;
- зменшення рівня кератансульфату в сечі $\geq 20\%$ від початкового рівня.

б) результати, що повідомляються пацієнтами (відсутність несприятливих змін числового значення одного з трьох наступних показників):

- результати оцінки анкети з оцінки стану здоров'я пацієнтів з МПС за даними доглядальників (Eq-5D-5L або MPS-HAQ);
- результати за шкалою депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI) для пацієнтів ≥ 13 років;
- результати за анкетною з оцінки болю (Brief Pain Inventory, BPI).

5. Всі пацієнти з МПС IVA повинні мати ранній доступ до лікування елосульфазою альфа (консенсус 18%, дане твердження не ухвалене, так як вважалось зайвим).

6. У пацієнтів з МПС IVA на пізній стадії захворювання, рішення щодо терапії елосульфазою альфа має прийматися індивідуально (консенсус 100%).

7. Рішення щодо лікування пацієнтів з МПС IVA елосульфазою альфа може бути припинено в разі відсутності стабілізації або покращення стану пацієнта (як описано в положенні 4) через 3 роки терапії або за рішенням лікаря чи пацієнта (консенсус 94%).

8. Застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA слід зупинити в разі виникнення гострих неконтрольованих реакцій, пов'язаних з інфузією або додаткового загрозливого для життя захворювання (консенсус 100%).

9. Терапія пацієнтів з МПС IVA елосульфазою альфа може бути припинена, якщо пацієнт не дотримується вимог подальших контрольних аналізів/оцінок (консенсус 100%).

10. Лікування пацієнтів з МПС IVA елосульфазою альфа може бути припинено, якщо пацієнт пропустив $\geq 20\%$ запланованих інфузій елосульфази альфа за виключенням оперативних втручань або інших гострих медичних станів, проблем із доставкою препарату або організаційних проблем закладу охорони здоров'я (консенсус 100%).

Додатково було знайдено Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії 2020 року Програма “Ліки, що рятують життя” - Мукополісахаридоз IVA типу (Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type IVA disease (MPS IVA) through the Life Saving Drugs Program)¹⁴

Ці Рекомендації містять загальні, початкові та поточні вимоги щодо лікування за державні кошти пацієнтів з підтвердженим діагнозом МПС IVA у рамках Програми «Ліки, що рятують життя» (далі - Програма).

У рамках Програми для лікування пацієнтів з МПС IVA за державні кошти закуповується один препарат з міжнародною непатентованою назвою елосульфаза альфа. Максимальна доза елосульфази альфа, яку можна отримати в рамках Програми, становить 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень.

В усіх опублікованих клінічних дослідженнях щодо ефективності ФЗТ у пацієнтів з МПС IVA вплив довготривалого застосування елосульфази альфа невідомий.

Для отримання доступу до терапії в рамках Програми пацієнт має відповідати загальним кваліфікаційним вимогам: відповідати первинним і поточним критеріям прийнятності, як детально описано у документі; брати участь в оцінці ефективності препарату шляхом періодичної оцінки згідно з цими рекомендаціями, або мати прийнятну причину не брати участі у періодичній оцінці; брати участь у реєстраційному дослідженні Моркіо А (Morquio A Registry Study); не мати жодного іншого захворювання, включаючи ускладнення чи наслідки МПС IVA, які можуть поставити під загрозу ефективність медикаментозного лікування.

Критерії виключення: пацієнти з ЖЄЛ менше 0,3 л або потребі в ШВЛ; пацієнти, які пропустили більше 3 інфузій за будь-який 14-місячний проміжок, за виключенням медичних причин пропуску інфузії; пацієнти, які пропускають відвідування клініки двічі на рік протягом 14-місячного проміжку без вагомих причин; пацієнти з наявністю іншого загрозливого для життя чи тяжкого захворювання/медичного стану, що ставить під загрозу ефективність ФЗТ; пацієнти, які беруть участь в клінічних дослідженнях.

¹⁴<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-iva-mps-iva-guidelines.pdf>

Початкові критерії прийнятності: підтвердження діагнозу МПС IVA за допомогою тестів підвищеного рівню кератансульфату в сечі. Дефіцит ферменту N-ацетилгалактозамін-6-сульфатази (GALNS) в лейкоцитах чи фібробластах шкіри надає попереднє право на участь в Програмі, однак генетичне тестування на наявність мутацій в гені GALNS повинне бути виконано для підтвердження діагнозу МПС IVA протягом 6 місяців після початку участі у Програмі.

Для доступу до терапії в рамках Програми пацієнт повинен надати наступні результати лабораторних та інструментальних досліджень: результати кількісного тесту на кератансульфат в сечі, результати 6-хвилинного тесту ходьби, дослідження дихальної функції (ФЖЄЛ, ОФВ1), результати ЕхоКГ.

Постійні критерії прийнятності: лікуючий лікар повинен щороку до 1 травня подавати окрему форму повторної заяви, якщо він бажає, щоб пацієнт продовжував отримувати лікування за державні кошти в рамках даної Програми. Форма повторної заяви має продемонструвати клінічне покращення стану пацієнта або стабілізацію стану пацієнта, а також повинні бути надані докази, що підтверджують постійне право на лікування МПС IVA типу.

Лікування за державні кошти в рамках Програми може продовжуватися, якщо не застосовується одна або декілька з наступних ситуацій: пропуск більше 3 інфузій протягом 14 місяців, крім медичних причин пропуску інфузії; недотримання заходів проведення оцінки ефективності терапії, включно з відвідуванням закладу охорони здоров'я двічі на рік або наявність прийнятної причини не брати участі в Програмі; терапія не полегшує чи не стабілізує симптоми МПС IVA (як мінімум 3 з 4 показників, що включають кількісний тест на кератансульфат в сечі, 6-хвилинний тест ходьби, тести дихальної та серцевої функції); серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, яким неможливо запобігти відповідною премедикацією та/або коригуванням швидкості інфузії; розвиток іншого небезпечного для життя чи важкого захворювання/медичного стану, що ставить під загрозу ефективність ФЗТ або на довготривалій прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; умови, зазначені в критеріях виключення.

З метою аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки елосульфази альфа та ТГСК, найкращої підтримуючої терапії (НПТ), які визначені як компаратори у листі зверненні МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22, для лікування МПС IVA типу (синдрому Моркіо А) у пацієнтів будь-якого віку, проведено пошук вторинних джерел інформації щодо доказових даних у базі даних PubMed database, The Cochrane Library Database.

Клінічне питання: визначити клінічну ефективність та безпеку елосульфази альфа порівняно з ТГСК для лікування пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку.

Досліджувана популяція: пацієнти будь-якого віку із МПС IVA.

Досліджуваний лікарський засіб: елосульфаза альфа (2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень).

Компаратор або медична технологія порівняння: ТГСК.

Основні досліджувані результати: рівень глікозаміногліканів у сечі; виживаність; показники нейрокогнітивного розвитку; антропометричні показники (зріст, маса тіла).

Стратегія пошуку даних: пошук даних проведено у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, PROSPERO. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями та не був обмежений роками публікації. **Критерії включення:** систематичні огляди, мета-аналізи рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку. **Критерії виключення:** дослідження на тваринах, рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінною від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню. **Ключові слова пошуку:** mucopolysaccharidosis type 4A; mucopolysaccharidosis IVA; mucopolysaccharidosis type iva; MPS IVA; morquio A syndrome; elosulfase alfa; hematopoietic cell transplantation. Застосовували фільтри: full-text, English.

У результаті пошуку не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували ефективність та безпеку елосульфази альфа порівняно з ТГСК для лікування пацієнтів з МПС IVA типу.

Для пошуку первинних джерел доказових даних (клінічних досліджень) порівняльної клінічної ефективності та безпеки елосульфази альфа та ТГСК для лікування пацієнтів будь-якого віку з МПС IVA типу були змінені критерії включення/виключення та фільтри, що застосовувались у пошуковій стратегії. За результатами проведеного пошуку було знайдено 13 публікацій. Після вичитки заголовків та абстрактів та перевірки відповідності публікацій клінічному питанню для подальшого аналізу була відібрана публікація *Chen H et al., 2021*.¹⁵

Метою даного когортного ретроспективного дослідження була оцінка ефективності лікування (елосульфаза альфа та ТГСК) дорослих та дітей з МПС IVA та різним фенотипом у порівнянні з нелікованими пацієнтами з МПС IVA та співставними за віком здоровими пацієнтами.

До когортного дослідження були включені пацієнти з МПС IVA (N = 161), що отримували елосульфазу альфа 2 мг/кг щотижня (N = 74) протягом ≥ 1 року, пацієнти з проведеною ТГСК (N = 8), неліковані (N = 79). Серед пацієнтів з МПС IVA автори виділили 134 з тяжким фенотипом, 25 з ослабленим, для двох пацієнтів дані щодо фенотипу були невідомі. Тяжкий фенотип був встановлений, якщо зріст пацієнта був нижчим 75-го перцентилю встановленої кривої зросту для пацієнтів з MPS IVA. Групу контролю становили здорові пацієнти, з середнім віком 9,19-43,55 років (N = 145).

Кінцева точка ефективності: результати оцінки повсякденної

¹⁵<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mgg3.1806>

життєдіяльності (Activities of Daily Living, ADL) за 4 показниками: «рух» (ходьба, пересування по сходах, рухливість рук, витривалість), «рух та пізнавальна активність» (туалет/особиста гігієна, переодягання, купання, прийом їжі), «пізнавальна активність» (розуміння, підтримання розмови, участь в суспільному житті, вирішення проблем), «інші симптоми МПС» (робота/навчання, поведінкові проблеми, сон, біль, можливість розгинання суглобів, стан дихальної системи, інфекційні захворювання, зір, слух, апетит, здоров'я шкіри, волосся).

Враховуючи досліджуване клінічне питання під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою, а саме визначити клінічну ефективність та безпеку елосульфази альфа порівняно з ТГСК для лікування пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку, нижче у висновку представлені результати саме для цього порівняння.

Результати оцінки повсякденної життєдіяльності:

Відмінність у результатах оцінки повсякденної життєдіяльності у пацієнтів з тяжким фенотипом була статистично не значущою за показником «рух» (t-test $p=0,02268$), «рух та пізнавальна активність» (t-test $p=0,1447$), «пізнавальна активність» (t-test $p=0,1474$), «інші симптоми МПС» (t-test $p=0,0772$) між пацієнтами, які отримували елосульфазу альфа та пацієнтами, які перенесли ТГСК.

Отже, за висновками авторів немає статистичної різниці при порівнянні довгострокових ефектів ТГСК і ФЗТ, але для підтвердження слід оцінити більше пацієнтів, кому проведена ТГСК, так як в наведеному дослідженні приймали участь 8 пацієнтів після ТГСК. Раннє втручання є ключовим для уповільнення прогресування хвороби.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було оцінено методологічну якість публікації *Chen H et al., 2021* за адаптованим листом оцінки настанови SIGN 50 (Methodology checklist 2: cohort studies¹⁶). В даному когортному дослідженні розглядалося чітко сформульоване клінічне питання. Групи, вибрані для порівняння, були схожими щодо всіх характеристик, окрім віку (у контрольній групі середній вік був 9 років, середній вік у пацієнтів із МПС становив приблизно 18 років). Результати і використовувані критерії для їх вимірювання визначені. У публікації недостатньо інформації щодо порівнюваності часу проведення спостережень між групами, яким чином здійснювалось спостереження, повнота спостереження. Метод оцінки втручання є надійним, так як використовувані вимірювання чітко визначені і мають відомий ступінь точності. Докази з інших джерел були використані, щоб продемонструвати, що метод оцінки результату є достовірним і надійним. У публікації згадуються фактори втручання (наприклад, вік учасників дослідження), але не коментуються або аналізуються щодо потенційного впливу на результати. Наведений сукупний за віком результат, однак не представлений

¹⁶<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

аналіз серед пацієнтів різного віку, що потенційно може вплинути на результати, отримані при заповненні таких розділів опитувальника «рух», «рух та пізнавальна активність», «пізнавальна активність». У публікації описані статистичні методи та підходи для аналізу отриманих результатів, довірчі інтервали не представлені. Таким чином, публікація *Chen H et al., 2021* відповідає більшості критеріям оцінки SIGN, встановлено прийнятну методологічну якість.

Додатково була запущена пошукова стратегія для виявлення вторинних джерел доказових даних порівняльної клінічної ефективності елосульфази альфа та НПТ.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку елосульфази альфа порівняно з НПТ для лікування пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку.

Досліджувана популяція: пацієнти будь-якого віку із МПС IV.

Досліджуваний лікарський засіб: елосульфаза альфа (2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень).

Компаратор: НПТ.

Основні досліджувані результати: результати тесту з 6-хвилинною ходьбою (six-minute walk test, 6MWT), рівень кератансульфату в сечі; показники дихальної функції (ФЖЄЛ, ОФВ1).

Критерії включення: систематичні огляди, мета-аналізи рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку. **Критерії виключення:** дослідження на тваринах, рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінною від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції. **Ключові слова пошуку:** mucopolysaccharidosis type 4A; mucopolysaccharidosis IVA; mucopolysaccharidosis type iva; MPS IVA; morquio A syndrome; elosulfase alfa, best supportive care. Застосовувались фільтри: full-text, English. Роки пошуку з 2010 по 2022 рік включно. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

В результаті пошуку за визначеними критеріями в базі даних PubMed та The Cochrane Library database - було знайдено 2 публікації (Shemesh E et al., 2018 та Schrover R et al., 2017). Після вичитки заголовків та абстрактів і перевірки відповідності визначеному клінічному питанню вказані публікації були відхилені.

Водночас необхідно зазначити, що під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноважений орган з державної ОМТ керується рекомендаціями 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)¹⁷. Як зазначено у Настанові, у випадку застосування лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, необхідно врахувати весь спектр клінічних досліджень, тобто всі наявні доказові дані, включаючи рандомізовані клінічні дослідження (які закінчились та які тривають), дослідження без порівняння (англ. single arm study), спостережні дослідження та будь-які якісні доказові дані, пов'язані з досвідом пацієнтів, та клінічних експертів, які використовували оцінювану технологію або знайомі з відповідним захворюванням, тому для пошуку доказових даних клінічної ефективності та безпеки елосульфази альфа порівняно з НПТ при лікуванні пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку були змінені фільтри, що застосовувались, а саме пошук первинних джерел доказових даних порівняльної клінічної ефективності елосульфази альфа та НПТ.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку елосульфази альфа порівняно з НПТ для лікування пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку.

Досліджувана популяція: пацієнти будь-якого віку із МПС IVA.

Досліджуваний лікарський засіб: елосульфаза альфа (2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень).

Компаратор: НПТ.

Основні досліджувані результати: результати тесту з 6-хвилинною ходьбою (six-minute walk test, 6MWT), рівень кератансульфату в сечі; показники дихальної функції (ФЖЄЛ, ОФВ1).

Критерії включення: клінічні, рандомізовані клінічні дослідження, що вивчали ефективність та безпеку застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку. **Критерії виключення:** дослідження на тваринах, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінною від англійської, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції. **Ключові слова пошуку:** mucopolysaccharidosis type 4A; mucopolysaccharidosis IVA; mucopolysaccharidosis type iva; MPS IVA; morquio A syndrome; elosulfase alfa. Застосовувались фільтри: full-text, English. Роки пошуку з 2010 по 2022 рік включно. Пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

В результаті пошуку за визначеними критеріями в базі даних PubMed та The Cochrane Library database - було знайдено 22 цитати. Після вичитки заголовків, для вичитки абстрактів відібрано 11 публікацій. Після вичитки абстрактів та перевірки публікацій відповідності визначеному клінічному питанню, для подальшого аналізу та представлення у висновку результатів порівняльної клінічної ефективності елосульфази альфа з найкращою підтримуючою терапією відібрано дослідження MOR-004 та дослідження MOR-

¹⁷https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude_v1.pdf

005. Дослідження MOR-004 описане у публікації *Hendriksz CJ et al., 2014*¹⁸, а публікація *Hendriksz CJ et al., 2015*¹⁹ наводить результати дослідження MOR-004 за третинними кінцевими точками, використовуючи ранговий тест О'Браєна. Дослідження MOR-005 описане у публікації *Hendriksz CJ et al., 2016*²⁰.

У публікації *Hendriksz CJ et al., 2014* представлено багатонаціональне, мультицентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване 24 тижневе дослідження фази 3, метою якого була оцінка ефективності двох режимів дозування елосульфаз а альфа (2,0 мг/кг/тиждень та 2,0 мг/кг/через тиждень) порівняно з плацебо для лікування дорослих та дітей з МПС IVA (синдром Моркіо А).

Критерії включення: клінічно підтверджений діагноз синдрому Моркіо А (на основі клінічних ознак/симптомів, документально підтвердженого зниження активності фермента GALNS, генетичне тестування); середній показник відстані за результатами 6-хвилинного тесту ходьби ≥ 30 та ≤ 325 м. Критерії виключення з дослідження: ТГСК в анамнезі, попереднє лікування елосульфазою альфа, серйозне хірургічне втручання протягом 3 місяців до початку дослідження або заплановане протягом 24 тижнів періоду терапії, вагітність/планування вагітності, годування груддю, наявність супутнього захворювання, наслідки якого могли вплинути на дотримання режиму терапії/комплаєнсу в дослідженні.

До клінічного дослідження були включені пацієнти віком ≥ 5 років (N=176), які були рандомізовані (1:1:1) у групу елосульфаз а альфа 2,0 мг/кг через тиждень (N=59), групу елосульфаз а альфа 2,0 мг/кг щотижня (N=58), або плацебо (N=59). За виключенням одного пацієнта з групи елосульфаз а альфа, всі учасники завершили дослідження.

Пацієнти отримували попереднє лікування (приблизно за 30-60 хвилин перед кожною інфузією досліджуваного препарату) антигістамінним препаратом (переважно не седативним, таким як цетиризин або лоратадин). Седативний антигістамінний препарат або премедикацію з додатковими лікарськими засобами, такими як H₂-блокатори, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, стероїдні кортикостероїди та/або жарознижуючі препарати, можна було призначати пацієнтам з відомими факторами ризику розвитку інфузійних реакцій, такими як інфузійні реакції в анамнезі або алергія.

Первинна кінцева точка ефективності: відстань за результатами 6-хвилинного тесту ходьби.

Вторинні кінцеві точки ефективності: результати 3-хвилинного тесту підйому по сходах, зміна рівню кератансульфату в сечі.

¹⁸Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome 45-014-9715-6 <https://link.springer.com/content/pdf/1e> (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(6):979-990. doi:10.1007/s1050.1007/s10545-014-9715-6.pdf

¹⁹Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015; 114(2):178-185. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.012>

²⁰Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):131-143. doi:10.1016/j.ymgme.2016.05.018

Третинні кінцеві точки ефективності: результати дихальних функціональних тестів (ФЖЄЛ, ОФВ1, максимальна довільна вентиляція легень, час форсованого видиху, форсована інспіраторна життєва ємність); повсякденна життєдіяльність (оцінювали за анкетною з оцінки стану здоров'я пацієнтів з МПС за даними доглядальників (MPS-HAQ Caregivers Domain); антропометричні показники (зріст, швидкість росту, висота сидіння, довжина кісток нижніх кінцівок, вага); слух (оцінювався за допомогою аудіометрії), ехокардіограма (вимірювання вираженості стеноза і регургітації клапанів), помутніння рогівки (оцінювалося при фізичному огляді), рентгенографічне обстеження шийного та поперекового відділів хребта, а для пацієнтів ≤ 20 років рентгенографія нижніх кінцівок для визначення довжини ніг; біохімічні показники (TNF α , С-кінцевий зшитий С-телопептид (СТХ1) і N-пропептид колагену типу ІА (PIANP)).

Композитна кінцева точка ефективності: комплексна оцінка результатів 6-хвилинного тесту ходьби, 3-хвилинного тесту підйому по сходах, максимальної довільної вентиляції. Кожен з результатів 6-хвилинного тесту ходьби, 3-хвилинного тесту підйому по сходах та максимальної довільної вентиляції легень нормалізувався як Z-бал, використовуючи обчислене середнє та стандартне відхилення всіх базових рівнів, взятих за еталон. Композитний підхід ґрунтувався на вирівнюванні ваги з 24-тижневих змін від базової лінії трьох компонентів Z-балів.

Первинні кінцеві точки безпеки: побічні ефекти; реакції, пов'язані з інфузією; імуногенність.

Відповідно до інструкції для медичного застосування, яка затверджена наказом МОЗ України, елосульфази альфа вводиться 2,0 мг/кг/тиждень, нижче у висновку наводяться результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки пацієнтів групи елосульфази альфа 2,0 мг/кг/тиждень порівняно з плацебо.

Результати клінічної ефективності визначені як змодельований ефект лікування у вигляді різниці між середніми показниками зміни від вихідного рівня до 24 тижня у групі елосульфази альфа та зміни від вихідного рівня до 24 тижня у групі плацебо (для визначення середніх значень та зменшення індивідуальної варіабельності показників авторами публікації був застосований метод найменших квадратів):

- приріст відстані за результатами 6-хвилинного тесту ходьби в групі елосульфази порівняно з плацебо склав 22,5 м (95% СІ від 4,0 до 40,9; P=0,017). Аналіз підгруп не надав переконливих доказів зміни результату 6-хвилинного тесту, залежно від вікової групи, статі, раси та географічного регіону, проте спостерігалася тенденція до більшого впливу застосування елосульфази альфа на результату 6-хвилинного тесту у пацієнтів із вихідним рівнем відстані за результатами 6-хвилинного тесту ходьби ≤ 200 м і до менших ефектів у пацієнтів із вихідним рівнем 6MWT > 200 м;

- приріст за результатами 3-хвилинного тесту підйому по сходах в дослідній групі був 1,1 сходинок/хв (95% СІ від -2,1 до 4,4; P=0,494);
- елосульфаза порівняно з плацебо призвела до зниження рівня кератансульфату в сечі на 40,7% (95% СІ від -49,0 до -32,4; P<0,001);
- максимальна довільна вентиляція легень в групі елосульфази альфа порівняно з плацебо збільшилась на 10,3% (95% СІ від -1,8 до 22,4; P=0,094);
- що стосується композитної кінцевої точки ефективності (яка об'єднує Z-бал 6-хвилинного тесту ходьби, 3-хвилинного тесту підйому по сходах та максимальної довільної вентиляції легень) оцінений ефект лікування на 24-му тижні для елосульфази альфа 2,0 мг/кг/тиждень порівняно з плацебо становив 0,1 (95% СІ від -0,0 до 0,3);
- ФЖЄЛ зросла на 3,3% (95% СІ від -3,1 до 9,6) при терапії елосульфазою альфа порівняно з плацебо;
- ОФВ1 збільшився на 1,8% (95% СІ від -5,5 до 9,2) при терапії елосульфазою альфа порівняно з плацебо;
- за анкетною з оцінки стану здоров'я пацієнтів з МПС за даними доглядальників (MPS-HAQ Caregivers Domain) при терапії елосульфазою альфа покращились порівняно з плацебо: бал домену допомоги доглядальникам виріс на 0,9 (95% СІ від -2,8 до 1,1), бал домену мобільності зріс на 0,3 (95% СІ від -0,8 до 0,3), однак бал домену самопомоги знизився на 0,1 (95% СІ від -0,3 до 0,5);
- антропометричні показники: внаслідок терапії елосульфазою альфа Z-бал параметру зросту збільшився на 0,1 (95% СІ від -0,0 до 0,3), Z-бал параметру швидкість росту збільшився на 0,4 (95% СІ від -0,1 до 0,9) порівняно з групою плацебо.

Як зазначено у публікації відмінності між досліджуваними групами за результатами аудіометрії, ехокардіограми, щодо помутнінні рогівки або довжині кісток нижніх кінцівок були невеликими, однак результати щодо часу форсованого видиху, форсованої інспіраторної життєвої ємності легень, результатів аудіометрії, ехокардіограми, помутніння рогівки, довжини кісток нижніх кінцівок, рентгенографічного обстеження шийного та поперекового відділів хребта, а для пацієнтів ≤ 20 років рентгенографії нижніх кінцівок для визначення довжини ніг в публікації не представлені. Лікування елосульфазою альфа також не було пов'язане зі зниженням прозапального маркера крові TNF α або змінами рівнів PІANP або СТХ1, які є продуктами посиленого метаболізму хряща та кісток.

Результати первинної кінцевої точки безпеки:

На фоні лікування елосульфазою альфа у 56 пацієнтів (96,6%) відмічалася поява побічних ефектів. Найбільш частими побічними ефектами були легкі та помірні, пов'язані з інфузією (блювання, пірексія, головний біль). Частота їх склала 91,5% в групі плацебо і 89,7% у групі елосульфази. Як мінімум один серйозний побічний ефект зустрічався у 2 пацієнтів (3,4%) групи плацебо і у 9

хворих (15,5%) групи елосульфази альфа, але жоден з них не призвів до переривання дослідження. Серед цих реакцій терапія призвела до випадків пневмонії у 2 осіб (3,4%), гіперчутливості/болю в місці інфузії/інфекції нижніх дихальних шляхів/середнього отиту/уртикарії/вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів/блювання/ - по 1 пацієнту (1,7%). Також не повідомлялося про смертельні випадки під час дослідження.

У всіх пацієнтів, які отримували елосульфазу альфа, утворювались до неї антитіла. Незважаючи на високу частоту утворення антитіл проти елосульфази альфа, у пацієнтів спостерігалось зниження рівня кератансульфату у сечі та покращувались результати 6-хвилинного тесту ходьби. Під час дослідження менше 10% суб'єктів виявили позитивний результат тесту на специфічний IgE, однак це не було пов'язано з появою анафілактичних реакцій, інших побічних реакцій гіперчутливості та/або відміни лікування.

За висновками авторів публікації при лікуванні пацієнтів з синдромом Моркіо А елосульфазою альфа в дозі 2 мг/кг/ тиждень покращувалась їх витривалість при виконанні тесту із 6-хвилинною ходьбою, знижувався рівень кератансульфату в сечі, елосульфаза альфа мала сприятливий профіль безпеки.

Отже, за результатами багатоцентрового, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого 24 тижневого дослідження встановлено, що у пацієнтів з МПС IVA (синдром Моркіо А) при терапії елосульфазою альфа (2 мг/кг/тиждень) порівняно з плацебо приріст відстані за результатами 6-хвилинного тесту ходьби в групі елосульфази альфа порівняно з плацебо склав 22,5 м (95% СІ від 4,0 до 40,9; $P=0,017$), рівень кератансульфату в сечі знижувався на 40,7% (95% СІ від -49,0 до -32,4). За іншими визначеними кінцевими клінічними точками (3-хвилинний тест підйому по сходах, максимальна довільна вентиляція легень, ФЖЄЛ, ОФВ1, антропометричними показниками) була тенденція до покращення при застосуванні елосульфази альфа порівняно з плацебо, однак різниця у результаті статистично не значуща. Різниця між групами елосульфази альфа та групою плацебо за композитною точкою (яка об'єднує Z-бал 6-хвилинного тесту ходьби, 3-хвилинного тесту підйому по сходах та максимальної довільної вентиляції легень) показана на рівні $p=0,053$, що не є статистично значущою, однак наближено до гранично значимого рівня. На фоні лікування елосульфазою альфа 96,6% пацієнтів мали побічні ефекти, найбільш частими побічними ефектами були легкі та помірні реакції, пов'язані з інфузією (91,5% в групі плацебо і 89,7% у групі елосульфази). Як мінімум один серйозний побічний ефект зустрічався у 3,4% пацієнтів групи плацебо і у 15,5% пацієнтів групи елосульфази альфа, але жоден з них не призвів до переривання участі у дослідженні. Не повідомлялося про смертельні випадки під час дослідження.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Hendriksz CJ et al., 2014 за адаптованим листом оцінки настанови SIGN 50

(Methodology checklist 2: randomised controlled trials²¹). В рандомізованому подвійному сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні вивчається чітко визначене клінічне питання, пацієнти були рандомізовані, однак метод рандомізації не зазначається, рандомізація була стратифікована за відстанню, яку пацієнти могли пройти на базовому візиті за результатом 6-хвилинного тесту ходьби, та віком. У публікації не описаний метод приховування розподілу пацієнтів до груп на момент їх включення у дослідження. Пацієнти, дослідники не мали інформації про призначення лікування протягом усього дослідження й до завершення остаточного аналізу. Пацієнти, які були включені у дослідження, були віком від 5 до 57 років (середній вік 11,9 року). Базові демографічні показники та характеристики пацієнтів серед груп дослідження були подібними, не виявлено значимої різниці між групами лікування, крім досліджуваного лікування. Результати вимірювалися у стандартний, валідний та надійний спосіб. У дослідження було рандомізовано 177 пацієнтів, отримували досліджуване лікування 176 пацієнтів, завершили дослідження 175 пацієнтів. Всі пацієнти отримували досліджуваний лікарський засіб протягом всього випробування відповідно до розподілу у групу на початку дослідження. Дослідження було багатоцентровим, результати у публікації не надаються за конкретним лікувальним центром. Таким чином, публікація Hendriksz CJ et al., 2014 відповідає більшості критеріїв оцінки SIGN, однак, враховуючи, що у дослідженні метод рандомізації не уточнюється, не повідомляється метод розподілу пацієнтів до груп лікування, дослідження має прийнятну методологічну якість.

У публікації *Hendriksz CJ et al., 2016*²² описане багатонаціональне, мультицентрове, відкрите розширене дослідження (MOR-005) за участі пацієнтів із синдромом Моркіо А, які приймали участь у рандомізованому, подвійно сліпому, 24-тижневому дослідженні фази 3 (MOR-004). Метою дослідження MOR-005 була довготривала оцінка ефективності та безпеки елосульфузи альфа при лікуванні дорослих та дітей з МПС IVA (синдром Моркіо А) протягом 96 тижнів.

Критерії включення та виключення не змінювались і були описані в публікації *Hendriksz et al., 2014*. 175 пацієнтів завершили дослідження MOR-004 та 173 продовжили приймати участь у дослідженні MOR-005. У публікації *Hendriksz CJ et al., 2016* наводиться аналіз за визначеними клінічними точками для популяції з наміром лікування (intent-to-treat population, ITT) (пацієнти, які були включені у MOR-004 та отримували хоча б одну дозу елосульфузи альфа, n=173) та модифікованої популяції за протоколом (modified per-protocol population, MPP) (популяція, з якої були виключені пацієнти, які перенесли ортопедичну операцію під час дослідження та/або мали повторну невідповідність

²¹<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

²²Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):131-143. doi:10.1016/j.ymgme.2016.05.018

протоколу дослідження, n=124).

Протягом 1 частини MOR-005 пацієнти отримували елосульфазу альфа 2 мг/кг щотижня (n=56) або через тиждень (n=59), а пацієнти групи плацебо дослідження MOR-004 розпочали прийом елосульфази альфа 2 мг/кг щотижня (n=29) або через тиждень (n=29). В подальшому у 2-й частині дослідження MOR-005 всі пацієнти отримували елосульфазу альфа у дозі 2 мг/кг щотижня (між 36 і 96 тижнями).

Додатково у публікації *Hendriksz CJ et al., 2016* було проведено порівняння результатів пацієнтів MOR-005 з нелікованими пацієнтами з дослідження природнього перебігу синдрому Моркіо А (Morquio A Clinical Assessment Program, MorCAP) (MOR-001, NCT00787995).

Підгрупа пацієнтів з MorCAP, які відповідали таким критеріям: вік ≥ 5 років і середня відстань за результатами 6-хвилинного тесту ходьби ≥ 30 і ≤ 325 м на початку, для яких були доступні поздовжні дані (спостереження через 1 та/або 2 роки), була представлена як субпопуляція без лікування (MorCAP 1). Результати пацієнтів із даної субпопуляції порівнювали з даними пацієнтів ІТТ популяції дослідження MOR-005. З субпопуляції MorCAP 1 було додатково виключено пацієнтів, які перенесли ортопедичні оперативні втручання протягом 3 місяців до моменту реєстрації даних, або протягом наступного 2-річного періоду, для виокремлення субпопуляції без лікування (MorCAP 2). Пацієнтів MPP популяції дослідження MOR-005 порівнювали із пацієнтами субпопуляції MorCAP 2. Загалом завершили дослідження MOR-005 154 пацієнта.

Дані для аналізу були зібрані з 24-тижневого дослідження MOR-004 і протягом 96 тижнів розширеного дослідження MOR-005, що становило сумарно 120 тижнів.

Відповідно до інструкції для медичного застосування, яка затверджена наказом МОЗ України, елосульфаза альфа вводиться 2,0 мг/кг/тиждень, нижче у висновку наводяться результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки пацієнтів групи елосульфази альфа 2,0 мг/кг/тиждень.

Первинна кінцева точка ефективності: відстань за результатами 6-хвилинного тесту ходьби.

Вторинні кінцеві точки ефективності: результати 3-хвилинного тесту підйому по сходах, зміна рівню кератансульфату в сечі.

Кінцеві точки безпеки: побічні ефекти, імуногенність.

У таблиці 1 представлені результати клінічної ефективності елосульфази альфа з дослідження MOR-005 та результати нелікованих пацієнтів з дослідження природнього перебігу синдрому Моркіо А.

Таблиця 1. Результати пацієнтів, які отримували елосульфазу альфа, порівняно з результатами нелікованих пацієнтів.

Кінцеві точки	1 рік		2 рік	
	MorCAP	MOR-004/005 72 тиждень	MorCAP	MOR-004/005 120 тиждень
ITT популяція/MorCAP 1				
6-хвилинний тест ходьби				
К-ть пацієнтів	80	54	40	51
LS середня зміна від базового рівня (SE)	-8,4 (8,91)	31,8 (10,86)	-16,4 (12,50)	32,1 (11,75)
P - значення		0,0046		0,0050
3-хвилинний тест підйому по сходах (сх/хв)				
К-ть пацієнтів	80	54	40	51
LS середня зміна від базового рівня (SE)	-0,7 (1,46)	5,0 (1,71)	-1,1 (2,27)	5,3 (2,10)
P - значення		0,0129		0,0407
Рівень кератансульфату в сечі (%)				
К-ть пацієнтів	72	51	23	47
LS середня зміна від базового рівня (SE)	32,7 (7,64)	-57,6 (9,06)	5,6 (6,98)	-63,8 (6,60)
P - значення		< 0,0001		<0,0001
MPP популяція/MorCAP 2				
6-хвилинний тест ходьби				
К-ть пацієнтів	67	43	27	41
LS середня зміна від базового рівня (SE)	-6,7 (8,78)	38,5 (11,02)	-21,9 (12,30)	39,0 (11,32)
P - значення		0,0016		0,0003

3-хвилинний тест підйому по сходах (сх/хв)				
К-ть пацієнтів	67	43	27	41
LS середня зміна від базового рівня (SE)	0,5 (1,51)	5,5 (1,85)	-1,2 (2,39)	6,2 (2,24)
P - значення		0,0375		0,0236
Рівень кератансульфату в сечі (%)				
К-ть пацієнтів	59	41	13	38
LS середня зміна від базового рівня (SE)	29,6 (9,30)	-57,5 (11,16)	6,2 (8,46)	-63,8 (7,47)
P - значення		<0,0001		<0,0001

Результати кінцевих точок безпеки: лікування елосульфазою альфа не призвело до появи побічних ефектів, відмінних від опублікованих у публікації Hendriksz CJ et al., 2014. Найбільш поширеними побічними ефектами були легкі та помірні реакції, пов'язані з інфузією, такі як блювання, гарячка та головний біль, які проходили на фоні симптоматичної терапії та/або зміни швидкості інфузії.

У групі елосульфази альфа серйозні побічні ефекти спостерігались у 23 з 56 пацієнтів (41,1%). У 43 з 56 пацієнтів (76,8%) повідомлено про серйозні побічні реакції, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, як наслідок один пацієнт (1,8%) припинив прийом досліджуваного лікарського засобу.

За результатами дослідження на 120 тижні у всіх пацієнтів (100%) з групи елосульфази альфа утворювались антитіла до елосульфази (total antibody, TAb), у більшості пацієнтів нейтралізуючі антитіла (neutralizing antibody, NAb). В популяції ІТТ на 120 тижні у 9,7% пацієнтів були виявлені антитіла IgE до елосульфази альфа.

За висновками авторів публікації елосульфаза альфа призвела до покращення витривалості, яке тривало протягом 120 тижнів. Покращення та наступна стабілізація результатів 6-хвилинного тесту ходьби та 3-хвилинного тесту підйому по сходах значно відрізнялися від поступового їх зниження у відповідних субпопуляціях нелікованих пацієнтів дослідження MorCAP. Тривале лікування елосульфазою альфа призвело до стійкого зниження рівня кератансульфату в сечі. Вироблення антитіл до лікарського засобу не мало явного впливу на довгострокові результати витривалості або рівні кератансульфату в сечі і не впливало на довгострокову безпеку/переносимість препарату. Жодних нових або неочікуваних сигналів безпеки виявлено не було.

Отже, відкрите розширене дослідження MOR-005 було продовженням рандомізованого, подвійно сліпого, 24-тижневого дослідження фази 3 (MOR-004) за участі пацієнтів із синдромом Моркіо А. У дослідженні MOR-005 результати пацієнтів порівнювали із результатами пацієнтів з дослідження природнього перебігу синдрому Моркіо А (Morquio A Clinical Assessment Program, MorCAP). З метою мінімізації похибки від оперативних втручань/недотримання протоколу дослідження, пацієнтів дослідження MOR-005 аналізували як ІТТ популяцію (пацієнти, які отримали хоча б одну дозу елосульфази альфа) та МРР популяцію (виключені пацієнти, які перенесли ортопедичну операцію під час дослідження та/або мали повторну невідповідність протоколу дослідження), відповідно і було проведення розділення популяції пацієнтів природнього перебігу на MorCAP 1 та MorCAP 2.

При застосуванні елосульфази альфа в дозі 2,0 мг/кг/тиждень при лікуванні дорослих та дітей з МПС IVA середнє покращення на 120 тиждень від базового рівня в ІТТ популяції становило 32,1 м, в МРР популяції - 39,0 м за результатами 6-хвилинного тесту ходьби. Порівняно з нелікованими пацієнтами різниця була статистично значущою (ІТТ популяція $P=0,0050$ та МРР популяція $P=0,0003$), як і за рівнем кератансульфату в сечі (ІТТ, МРР популяція $P=0,0001$). Також було покращення результатів 3-хвилинного тесту підйому по сходах на 120 тижні порівняно з базовим рівнем при застосуванні елосульфази альфа в дозі 2,0 мг/кг/тиждень (ІТТ популяція - становило 5,3 сходинок/хв, в МРР популяції - 6,2 сходинок/хв).

У групі елосульфази альфа серйозні побічні ефекти спостерігались у 23 з 56 пацієнтів (41,1%). У 43 з 56 пацієнтів (76,8%) повідомлено про серйозні побічні реакції, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, як наслідок один пацієнт (1,8%) припинив прийом досліджуваного лікарського засобу. Найбільш поширеними побічними ефектами були легкі та помірні реакції, пов'язані з інфузією. Утворення на 120 тижні у пацієнтів антитіл до елосульфази альфа та нейтралізуючих антитіл, антитіл IgE до елосульфази альфа не корелювало з частотою/тяжкістю побічних реакцій, не призвело до відмови від лікування та не впливало на ефективність лікування.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було оцінено методологічну якість публікації *Hendriksz CJ et al., 2016* за адаптованим листом оцінки настанови SIGN 50 (Methodology checklist 2: randomised controlled trials²³). В дослідженні MOR-005 вивчається чітко визначене клінічне питання, дане дослідження є відкритим, не описані методи рандомізації. В публікації описано критерії відбору пацієнтів до груп лікування і контролю та субпопуляцій з дослідження природнього перебігу синдрому Моркіо А (MorCAP). Базові демографічні характеристики пацієнтів були відносно подібними, незважаючи на те, що кількість пацієнтів з

²³<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

дослідження MorCAP з часом зменшувалась, характеристики пацієнтів, які надавали дані під час кожного наступного візиту залишилися подібними. Усі відповідні результати вимірювались у стандартний, валідний та надійний спосіб. Вийшли з дослідження до його завершення 11% пацієнтів дослідження MOR-005. Дослідження було багатоцентровим, результати у публікації не надаються за конкретним лікувальним центром. Таким чином, публікація Hendriksz CJ et al., 2016 відповідає більшості критеріїв оцінки SIGN, однак, враховуючи, що дослідження було відкритим, метод рандомізації не уточнюється, не повідомляється метод розподілу пацієнтів до груп лікування, дослідження має прийнятну методологічну якість.

3) дані щодо результатів ефективності витрат 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 економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

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 з державної ОМТ відповідно до методології 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 лікарський засіб з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу елосульфаза альфа для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат перспективи державного платника на елосульфазу альфа з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до листів МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22), що представлено у таблиці 2. Кількість пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу у 2022 році, що потребують лікування заявленим лікарським засобом, становить 12 осіб (3 дорослих пацієнта і 9 дітей). Для модельних розрахунків було розраховано дози лікарського засобу з урахуванням, що вага дорослого пацієнта становить 70 кг, вага дитини - 30 кг.

Відповідно до листа МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 медичними технологіями порівняння для ЛЗ елосульфаза альфа є НІТ та ТГСК.

Проте, відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності було встановлено, що згідно з міжнародною практикою елосульфаза альфа є єдиним ЛЗ для специфічного лікування пацієнтів з МПС IVA типу, нині елосульфаза альфа включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закупаються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 та відповідно забезпечується пацієнтам в Україні.

Що стосується ТГСК при лікуванні пацієнтів із МПС IVA типу, то за Національним протоколом з діагностики та лікування мукополісахаридозів Національного органу з питань охорони здоров'я Франції 2016 року показання для ТГСК при МПС IVA обговорюються профільним Комітетом у кожному окремому випадку, коли діагноз встановлений на дуже ранній стадії або в неонатальному періоді; відповідно до Рекомендацій щодо лікування мукополісахаридозу IVA: систематичні рекомендації, засновані на доказах і консенсусі 2019 року ТГСК не може бути рекомендована пацієнтам з МПС IVA. За результатами проведеного пошуку у відкритому доступі не знайдені вторинні джерела, які б досліджували ефективність та безпеку елосульфази альфа порівняно з ТГСК для лікування пацієнтів з МПС IVA типу. За результатами одного ретроспективного когортного дослідження (*Chen H et al., 2021*) відмінність у результатах оцінки повсякденної життєдіяльності була статистично не значущою за показником «рух» (t-test $p=0,02268$), «рух та пізнавальна активність» (t-test $p=0,1447$), «пізнавальна активність» (t-test $p=0,1474$), «інші симптоми МПС» (t-test $p=0,0772$) між пацієнтами з тяжким фенотипом, які отримували елосульфаза альфа та пацієнтами з тяжким фенотипом, які перенесли ТГСК.

У зв'язку із вищезазначеним, аналіз впливу на показники бюджету проведено виключно для “діючого сценарію” (застосування специфічного лікування), а НПТ та ТГСК не розглядалися як медичні технології порівняння для проведення аналізу впливу на показники бюджету.

Таблиця 2. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування елосульфази альфа для лікування мукополісахаридозу IVA типу на одного пацієнта

Параметр	Елосульфаза альфа
----------	-------------------

Форма випуску та дозування	1 мл розчину містить 1 мг елосульфази альфа; 1 флакон містить 5 мг елосульфази альфа; концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл; по 5 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці	
Схема застосування, мг/кг	2	
Кратність застосування на рік	52	
Ціна за 1 флакон, грн*	23 011,75 ²⁴	
	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>
Середня вага, кг	70	30
Кількість флаконів на 1 введення	28	12
Витрати на 1 введення, грн	644 329,00	276 141,00
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	33 505 108,00	14 359 332,00

*відповідно до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 для проведення розрахунків було використано останню доступну вартість лікарського засобу за результатами торгів проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель

Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Результати модельного впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів елосульфазою альфа (таблиця 3). Розрахунки проведено за стандартизованим підходом (вага дорослого пацієнта - 70 кг, вага дитини - 30 кг) та за індивідуалізованим підходом (відповідно до маси тіла кожного пацієнта із додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22).

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні елосульфази альфа: діючий сценарій

²⁴ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі “ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Елосульфаза альфа 1 мг/мл)”, замовник - ДП “Медичні закупівлі України”, договір про закупівлю від 19.11.2021 №09/384-11/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-002234-b>

		1 рік	
Кількість пацієнтів			
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22)		12	
● в т.ч. дорослих		3	
● в т.ч. дітей		9	
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн			
		Стандартизований підхід	Індивідуалізований підхід
Витрати на елосульфази альфа та вплив на бюджет, грн		229 749 312,00	140 003 487,00
● в т.ч. дорослих, грн		100 515 324,00	41 881 385,00
● в т.ч. дітей, грн		129 233 988,00	98 122 102,00

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на закупівлю елосульфази альфа на річний курс лікування одного дорослого пацієнта за останньою доступною вартістю лікарського засобу за результатами торгів проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 23 011,75 грн, становлять 33 505 108,00 грн, на одну дитину - 14 359 332,00 грн, витрати на закупівлю елосульфази альфа для лікування когорти пацієнтів (3 дорослих і 9 дітей) - 229 749 312,00 грн за стандартизованим підходом. Витрати на закупівлю елосульфази альфа за індивідуалізованим підходом для лікування когорти пацієнтів становлять 140 003 487,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет елосульфази альфа було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні²⁵ на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі елосульфази альфа, вплив на бюджет на 1 рік за стандартизованим підходом буде великим (знаходиться в діапазоні більше 100

²⁵<https://www.dec.gov.ua/materials/onovleni-rekomendovani-porogovi-znachennya-pokaznykiv-vplyvu-na-byudzhet-likarskyh-zasobiv-v-ukrayini-za-2021-r/>

млн грн) і відповідно є більшим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн. Змодельований вплив на бюджет елосульфази альфа, розрахований за індивідуалізованим підходом, буде великим та не перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності.

Також, відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.07.2022 (таблиця 4).

Таблиця 4. Ціни на елосульфазу альфа в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна	Ціна в еквіваленті*
Албанія	інформація недоступна ²⁶	
Білорусь	відсутня ²⁷	
Болгарія	1 448,06 болгарських левів ²⁸	22 508,36 грн
Боснія і Герцеговина	відсутня ²⁹	
Греція	відсутня ³⁰	
Естонія	відсутня ³¹	
Латвійська Республіка	відсутня ³²	
Литва	відсутня ³³	
Молдова	відсутня ³⁴	

²⁶<https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

²⁷<http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/tsentralizovannye-zakupki.php>

²⁸<https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

²⁹<http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

³⁰<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihsh-deltioy-timwn-farmakwn-anthrpwns-xrhshs-menswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

³¹<https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

³²<https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

³³<https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos/aktualijos-4>

³⁴<http://www.cnam.md/?page=157&>

Північна Македонія	відсутня ³⁵	
Польща	відсутня ³⁶	
Румунія	3 915,99 румунських лей ³⁷	24 067,28 грн
Сербія	відсутня ³⁸	
Словацька Республіка	відсутня ³⁹	
Словенія	відсутня ⁴⁰	
Угорщина	відсутня ⁴¹	
Хорватія	6 266,83 ⁴² хорватських кун	25 296,69 грн
Чеська Республіка	відсутня ⁴³	
Чорногорія	відсутня ⁴⁴	

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.07.2022⁴⁵

Отже, ціна ЛЗ елосульфаз а альфа за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 23 011,75 грн за 1 флакон, є вищою за ціну в Болгарії та нижчою за ціну в Хорватії та Румунії у гривневому еквіваленті.

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.

³⁵ https://fzo-org-mk.translate.googleusercontent.com/translate?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

³⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>

³⁷ <https://cnas.ro/lista-medicamente/>

³⁸ <http://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

³⁹ <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

⁴⁰ <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁴¹ http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedszkoz_gyogyfuro_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

⁴² <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

⁴³ <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

⁴⁴ https://fzoeg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20ljekova%20decembar%202022_g.pdf

⁴⁵ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates?date=01.07.2022&period=daily>

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

Станом на 25.07.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 та листа уточнення від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу елосульфаза альфа для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу. Відповідно до п.22 Порядку висновків уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Державна ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу елосульфаза альфа для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу проведена на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при мукополісахаридозі IVA типу (синдромі Моркіо А). За міжнародними клінічними настановами та настановами наукових товариств інших країн (2016, 2019, 2022) пацієнтам з діагнозом мукополісахаридоз IVA типу (синдромі Моркіо А) рекомендоване лікування елосульфазою альфа у дозі 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень. Що стосується ТГСК, то відповідно Національного протоколу з діагностики та лікування мукополісахаридозів Національного органу з питань охорони здоров'я Франції 2016 року показання для ТГСК при мукополісахаридозі IVA обговорюються профільним Комітетом у кожному окремому випадку, коли діагноз встановлений на дуже ранній стадії або в неонатальному періоді. Відповідно до Рекомендацій щодо лікування мукополісахаридозу IVA: систематичні рекомендації, засновані на доказах і консенсусі 2019 року ТГСК не може бути рекомендована пацієнтам з мукополісахаридозом IVA і вважається дослідницькою процедурою (консенсус 91%).

Додатково було знайдено та проаналізовано документ Департаменту охорони здоров'я Австралії 2020 року, в якому зазначені умови та вимоги для

отримання лікування елосульфазою альфа пацієнтам з мукополісахаридозом IVA типу у рамках Програми “Ліки, що рятують життя”. У рекомендаціях описані початкові критерії прийнятності, постійні критерії прийнятності та критерії припинення ферментної замісної терапії.

За результатами багатоцентрового, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого 24 тижневого дослідження MOR-004 (*Hendriksz CJ et al., 2014*, прийнятної методологічної якості) встановлено, що у пацієнтів з МПС IVA (синдром Моркіо А) при терапії елосульфазою альфа (2 мг/кг/тиждень) порівняно з плацебо приріст відстані за результатами 6-хвилинного тесту ходьби у групі елосульфази порівняно з плацебо склав 22,5 м (95% СІ від 4,0 до 40,9; $P=0,017$), рівень кератансульфату в сечі знижувався на 40,7% (95% СІ від -49,0 до -32,4). За іншими визначеними кінцевими клінічними точками (3-хвилинний тест підйому по сходах, максимальна довільна вентиляція легень, ФЖСЛ, ОФВ1, антропометричними показниками) була тенденція до покращення при застосуванні елосульфази альфа порівняно з плацебо, однак різниця у результаті статистично не значуща. Різниця між групами елосульфази та групою плацебо за композитною точкою (яка об'єднує Z-бал 6-хвилинного тесту ходьби, 3-хвилинного тесту підйому по сходах та максимальної довільної вентиляції легень) показана на рівні $p=0,053$, що не є статистично значущою, однак наближено до гранично значимого рівня. На фоні лікування елосульфазою альфа 96,6% пацієнтів мали побічні ефекти, найбільш частими побічними ефектами були легкі та помірні реакції, пов'язані з інфузією (91,5% в групі плацебо і 89,7% у групі елосульфази альфа). Як мінімум один серйозний побічний ефект зустрічався у 3,4% пацієнтів групи плацебо і у 15,5% пацієнтів групи елосульфази альфа, але жоден з них не призвів до переривання участі у дослідженні. Не повідомлялося про смертельні випадки під час дослідження.

Подальше відкрите розширене дослідження MOR-005 (*Hendriksz CJ et al., 2016*, прийнятної методологічної якості) було продовженням рандомізованого, подвійно сліпого, 24 тижневого дослідження фази 3 (MOR-004) за участі пацієнтів із синдромом Моркіо А. У дослідженні MOR-005 результати пацієнтів порівнювали із результатами пацієнтів з дослідження природнього перебігу синдрому Моркіо А (Morquio A Clinical Assessment Program, MorCAP). З метою мінімізації похибки від оперативних втручань/недотримання протоколу дослідження, пацієнтів дослідження MOR-005 аналізували як ІТТ популяцію (пацієнти, хто отримував хоча б одну дозу елосульфази альфа) та МРР популяцію (виключені пацієнти, які перенесли ортопедичну операцію під час дослідження та/або мали повторну невідповідність протоколу дослідження), відповідно і було проведення розділення популяції пацієнтів природнього перебігу на MorCAP 1 та MorCAP 2. При застосуванні елосульфази альфа в дозі 2,0 мг/кг/тиждень при лікуванні дорослих та дітей з МПС IVA середнє покращення на 120 тиждень від базового рівня в ІТТ популяції становило 32,1 м, в МРР популяції - 39,0 м за 6-

хвилинним тестом ходьби. Порівняно з нелікованими пацієнтами різниця була статистично значущою (ІТТ популяція $P=0,0050$ та МРР популяція $P=0,0003$), як і за рівнем кератансульфату в сечі (ІТТ, МРР популяції $P=0,0001$). Також було покращення результатів 3-хвилинного тесту підйому по сходах на 120 тижні порівняно з базовим рівнем при застосуванні елосульфази альфа в дозі 2,0 мг/кг/тиждень (ІТТ популяція - становило 5,3 сходинок/хв, в МРР популяції - 6,2 сходинок/хв).

У групі елосульфази альфа серйозні побічні ефекти спостерігалися у 23 з 56 пацієнтів (41,1%). У 43 з 56 пацієнтів (76,8%) повідомлено про серйозні побічні реакції, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, як наслідок один пацієнт (1,8%) припинив прийом досліджуваного лікарського засобу. Найбільш поширеними побічними ефектами були легкі та помірні реакції, пов'язані з інфузією. Утворення на 120 тижні у пацієнтів антитіл до елосульфази альфа та нейтралізуючих антитіл, антитіл IgE до елосульфази альфа не корелювало з частотою/тяжкістю побічних реакцій, не призвело до відмови від лікування та не впливало на ефективність лікування.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою у результаті пошуку не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували ефективність та безпеку елосульфази альфа порівняно з ТГСК для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу. В результатів пошуку первинних джерел було знайдено та проаналізовано одне ретроспективне дослідження (*Chen H et al., 2021*). До когортного дослідження були включені пацієнти з мукополісахаридозом IVA ($N=161$), які отримували елосульфазу альфа 2 мг/кг щотижня ($N=74$) протягом ≥ 1 року, пацієнти з проведеною ТГСК ($N=8$), неліковані ($N=79$). За результатами дослідження відмінність у результатах оцінки повсякденної життєдіяльності була статистично не значущою за показником «рух» (t-test $p=0,02268$), «рух та пізнавальна активність» (t-test $p=0,1447$), «пізнавальна активність» (t-test $p=0,1474$), «інші симптоми МПС» (t-test $p=0,0772$) між пацієнтами з тяжким фенотипом, які отримували елосульфазу альфа, та пацієнтами з тяжким фенотипом, які перенесли ТГСК.

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що витрати на закупівлю лікарського засобу елосульфаза альфа на річний курс лікування одного пацієнта за реальною закупівельною ціною для лікарського засобу з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro відповідно до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 за стандартизованим підходом становлять 33 505 108,00 грн для дорослого та 14 359 332,00 грн для дитини.

Витрати на закупівлю елосульфази альфа у рамках діючого сценарію для лікування когорти пацієнтів (9 дітей та 3 дорослих) за стандартизованим підходом становлять 229 749 312,00 грн, за індивідуалізованим - 140 003 487,00 грн.

Потенційний вплив на бюджет лікарського засобу елосульфаза альфа було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі ЛЗ елосульфаза альфа за стандартизованим підходом вплив на бюджет на 1 рік буде великим (більше 100 млн грн) та буде перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн. При закупівлі елосульфази альфа за індивідуалізованим підходом, вплив на бюджет на 1 рік буде великим (більше 100 млн грн), але не буде перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності.

Отже, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою встановлено, що елосульфаза альфа у дозі 2 мг/кг щотижня порівняно з плацебо покращує у пацієнтів з мукополісахаридозом IVA показники 6-хвилинного тесту ходьби, знижує рівень кератансульфату в сечі як протягом 24 тижня лікування, так і при отриманні лікування протягом 120 тижнів, різниця у результатах є статистично значущою. За міжнародними клінічними настановами та настановами наукових товариств інших країн (2016, 2019, 2022) пацієнтам з мукополісахаридозом IVA типу (синдромі Моркіо А) рекомендоване лікування елосульфазою альфа у дозі 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень. Мукополісахаридоз IVA типу входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216. Елосульфаза альфа включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216.

Отже, на основі вищезазначеного та з урахуванням Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р, рекомендовано продовжити забезпечення застосування специфічного лікування елосульфазою альфа пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу. У зв'язку з великими витратами бюджетних коштів обов'язковим є врахування критеріїв для призначення та припинення ферментної замісної терапії та постійний моніторинг зі збором реальних клінічних даних для оцінки ефективності терапії за участі мультидисциплінарної команди фахівців.

Слід зазначити, що важливими аспектами у сфері охорони здоров'я є організація роботи щодо виявлення носіїв, генетичного консультування та

пренатальної діагностики з метою виявлення ризику народження дітей з мукополісахаридозом.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

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