



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

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

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

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за**  
**скороченою процедурою: велаглуцераза 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: 13.07.2022.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб**

Станом на 13.07.2022 р. в Державному реєстрі лікарський засіб велаглуцераза альфа представлений таким торговельним найменуванням:<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%E4%E8%EC%E5%F2%E8%EB%F4%F3%EC%E0%F0%E0%F2>

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

ВПРІВ, порошок для розчину для інфузій, по 400 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці. Виробник: Шайер Фармасьютікалз Ірландія Лімітед, Ірландія; Веттер Фарма-Фертігюнґ ГмбХ Енд Ко. КГ, Німеччина; Кенджін БайоФарма, ЛТД (дба Емерджент БайоСолушінз (СіБіАй)/Шайер Хьюмен Дженетік Терапіс, США/США; Чарльз Рівер Лабораторіз Айленд Лтд/Чарльз Рівер Лабораторіз Едінбург Лтд., Ірландія/Сполучене Королівство; ДіЕйчЕл Сапплай Чейн/Емінент Сервісез Корпорейшн, Нідерланди/США. Заявник: Шайер Фармасьютікалз Ірландія Лімітед, Ірландія.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

ВПРІВ

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

Велаглюцераза альфа/Velaglucerase alfa

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

1 флакон препарату містить 1 флакон містить 400 ОД велаглюцерази альфа. Допоміжні речовини: сахароза; натрію цитрат, дигідрат; лимонна кислота, моногідрат; полісорбат 20

**5) форма випуску:**

порошок для розчину для інфузій

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Рекомендована доза становить 60 ОД/кг 1 раз на два тижні.

Можливе індивідуальне коригування дози на основі досягнення та підтримки терапевтичних цілей. У клінічних дослідженнях оцінювали застосування доз у діапазоні від 15 до 60 ОД/кг раз на два тижні. Пацієнти, які наразі приймають іміглюцеразу як ензимну замісну терапію хвороби Гоше I типу, можуть починати застосовувати ВПРІВ, зберігаючи дозу та частоту прийому. Дози, вищі 60 ОД/кг, не досліджувалися.

Пацієнтам, які змінили лікування іміглюцеразою на лікування препаратом Впрів, призначається еквівалентна доза та частота введення велаглюцерази альфа.

Діти: лікарський засіб застосовують у педіатричній практиці.

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

ВПРІВ, реєстраційне посвідчення № UA/15706/01/01, термін дії необмежений з 18.01.2022<sup>2</sup>.

**8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:** Препарати для лікування захворювань травного тракту і порушень обміну речовин. Ферменти. Код АТХ А16А В10.

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

<sup>2</sup> <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%E2%E5%EB%E0%E3%EB%FE%F6%E5%F0%E0%E7>

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 хворобою Гоше 1 типу.

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

Препарат Впрів показаний для тривалої ензимної замісної терапії пацієнтів з хворобою Гоше I типу.

**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 (далі - Порядок) про необхідність проведення державної ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу велаглуцераза альфа для лікування хвороби Гоше тип 1.

Хвороба Гоше 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)**

Хвороба Гоше – це рідкісна спадкова лізосомна хвороба накопичення, що охоплює три основні форми (типи 1, 2 і 3). Виділяють також фетальну/неонатальну або перинатально-летальну форму та серцево-судинну форму (або англійською Gaucher-like disease). Класифікація за типами заснована на ступені тяжкості ураження нервової системи, віці дебюту хвороби і темпах прогресування захворювання. Хвороба виникає через мутації в гені GBA (1q21), який кодує лізосомний фермент, глюкоцереброзидазу або в дуже рідкісних випадках ген PSAP, який кодує його білок-активатор (сапозин С). Дефіцит глюкоцереброзидази призводить до накопичення відкладень глюкозилцераміду (або бета-глюкоцереброзидази) у клітинах ретикулоендотеліальної системи печінки, селезінки та кісткового мозку (клітини Гоше). Передача захворювання аутосомно-рецесивна.

Клінічні прояви захворювання дуже різноманітні. Усі форми хвороби Гоше не мають гендерних відмінностей, її з однаковою частотою спостерігають як у чоловіків, так і в жінок. Хвороба Гоше 1 типу (90% випадків) є хронічною і неневрологічною формою, пов'язаною з органомегалією (селезінка, печінка), аномаліями кісток (біль, остеонекроз, патологічні переломи) та цитопенією. Тип 2, гостра нейропатична, характеризується раннім початком, швидко прогресуючою дисфункцією стовбура мозку, органомегалією і призводить до смерті у віці до 2 років. Тип 3, підгостра нейропатична форма, вражає дітей або підлітків і характеризується прогресуючою енцефалопатією (окорухова апраксія, епілепсія та атаксія) із системними проявами, які спостерігаються і при 1-му типі хвороби<sup>3</sup>. Перинатально-летальна форма хвороба Гоше зустрічається менше ніж у 5% пацієнтів. Цей тип дуже важкий і пов'язаний зі смертю до 3-місячного віку або в утробі матері. Серцево-судинна форма характеризується ураженням ЦНС, наприклад, окорухова апраксія, інші симптоми включають кальцифікацію мітрального та аортального клапанів, помутніння рогівки та спленомегалію<sup>4</sup>.

За міжнародною класифікацією ВООЗ МКБ-11 має код 5C56.0Y (Other specified sphingolipidosis)<sup>5</sup>.

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання Orphanet<sup>6</sup> поширеність хвороби Гоше становить приблизно 1/100 000. Річна захворюваність на хворобу Гоше у загальній популяції становить близько 1/60 000, але вона може досягати до 1/1 000 у євреїв ашкеназі (тобто східноєвропейського, центрального і північно європейського походження).

За даним іншого джерела відкритої інформації про рідкісні захворювання<sup>7</sup> у Сполучених Штатах близько 6000 людей хворіють хворобою Гоше. Хвороба Гоше є найпоширенішим генетичним захворюванням у євреїв ашкеназі, захворюваність на яку може досягати 1 з 450 народжених. Немає етнічної поширеності, пов'язаної з хворобою Гоше 2 або 3 типу. Однак існує підтип хвороби Гоше типу 3, який частіше зустрічається в регіоні Норботтен у Швеції (хвороба Гоше Норботтен). За оцінками, поширеність серед шведського населення Норботтен становить 1 на 50 000<sup>8</sup>.

Поширеність у Франції становить близько 1/136 000 серед загального населення<sup>9</sup>. Станом на грудень 2015 року у французькому реєстрі пацієнтів з хворобою Гоше (RFMG) референс-центру лізосомних захворювань значилися зареєстрованими та були живі 502 пацієнти: 444 дорослих і 58 дітей.

<sup>3</sup>[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=644&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Gaucher&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Gaucher-disease&title=Gaucher%20disease&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=644&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Gaucher&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Gaucher-disease&title=Gaucher%20disease&search=Disease_Search_Simple)

<sup>4</sup> <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/#references>

<sup>5</sup> <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid%2f%2f1875237176%2f%2fmms%2f%2fother>

<sup>6</sup> <https://www.orpha.net>

<sup>7</sup> <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/#references>

<sup>8</sup> <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/#references>

<sup>9</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/pnds\\_-\\_maladie\\_de\\_gaucher.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/pnds_-_maladie_de_gaucher.pdf)

Дослідження з Австралії повідомляло про частоту захворювань 1/57 000; аналогічне дослідження з Нідерландів повідомило про 1,16/100 000, у Чеській Республіці поширеність становила 1,13 на 100 000<sup>10</sup>.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 16.02.2022 № 25-04/4617/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 в Україні складає 65 осіб (51 дорослих і 14 дітей).

Слід відзначити, що розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. № 377-р була схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки<sup>11</sup> (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 велаглуцерази альфа для лікування хвороби Гоше типу 1 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 Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги<sup>12</sup> наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “ХВОРОБА ГОШЕ”**, затверджений наказом МОЗ України від 19.08.2015 №529.

Спеціальне лікування пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 та 3 здійснюється за допомогою ферментної замісної терапії (ФЗТ). Дозу підбирають індивідуально відповідно до клінічного статусу пацієнта та його молекулярно-генетичних показників. За необхідності призначається симптоматичне лікування. При

<sup>10</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>

<sup>11</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

<sup>12</sup> <https://www.dec.gov.ua/mtd/hvoroba-goshe/>

хворобі Гоше типу 2 призначають підтримуюче лікування. Призначення ФЗТ здійснюється у закладі охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше.

Критерієм включення для лікування за допомогою ФЗТ є лабораторно підтверджений тип 1 та тип 3 хвороби Гоше з маніфестацією клінічних проявів. Критеріями для невідкладного початку ФЗТ є:

встановлення діагнозу хвороби Гоше з наявністю симптомів до 20-річного віку;

тяжка анемія ( $Hb < 8$  мг/дл);

тяжка тромбоцитопенія ( $< 60000$  клітин/мл);

лейкоцити  $< 3000$  клітин/мл;

патологічна ламкість кісток, кісткові кризи та остеонекроз в анамнезі;

зниження швидкості зросту та/або затримка зросту у дітей;

затримка статевого дозрівання у дітей;

наявність рідних братів чи сестер з тяжким перебігом захворювання, які потребують призначення ФЗТ;

генотип, що викликає тяжкий перебіг захворювання (наприклад, наявність мутацій L444P чи D409H);

зріст  $< 5$ -го перцентилія або суттєве зменшення показників швидкості зросту у дітей, Z-показник мінеральної щільності кісткової тканини нижче 2,0;

об'єм селезінки  $> 2,0$  MN, об'єм печінки  $> 2,0$  MN.

Критерії виключення з програми лікування ФЗТ при хворобі Гоше:

хвороба Гоше, тип 2 (гострий нейрнопатичний тип);

важкі побічні ефекти, пов'язані з введенням препарату, що унеможливають проведення ФЗТ (дуже рідко зустрічаються, зазвичай ФЗТ при хворобі Гоше добре переноситься пацієнтами);

відсутність клінічного ефекту від ФЗТ.

Критерії оцінки ефективності ферментної замісної терапії:

визначенням ефективного лікування є зменшення або відсутність прогресування активності хвороби, про що свідчить стабілізація клінічного стану, пов'язана зі зменшенням симптомів, які спостерігались на початку лікування;

оцінка ефективності ФЗТ проводиться не раніше, ніж через 6 місяців з моменту початку, за умови дотримання рекомендованої лікуючим лікарем схеми лікування та дози препарату;

оцінка ефективності ФЗТ проводиться в НДСЛ «ОХМАТДИТ» не рідше, ніж двічі на рік та в закладі охорони здоров'я, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ, де здійснюється проведення ФЗТ, під час проведення внутрішньовенних вливань.

До лікарських засобів забезпечення уніфікованого клінічного протоколу належать іміглуцераза, таліглуцераза альфа, відсутня велаглуцераза альфа.

У чотирнадцятому випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011<sup>13</sup> відсутній лікарській засіб велаглюцераза альфа.

Щодо міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств інших країн знайдено наступні рекомендації:

**1. Рекомендації Онтаріо щодо лікування хвороби Гоше ферментною замісною терапією іміглюцеразою або велаглюцеразою або субстрат редуційною терапією міглустатом, 2011 (Ontario guidelines for treatment of Gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or velaglucerase, or substrate reduction therapy with miglustat, Version 9, August 2011)<sup>14</sup>.**

На момент підготовки цього документа були доступні наступні лікарські засоби для лікування хвороби Гоше: ФЗТ - алглюцераза, іміглюцераза, велаглюцераза альфа; субстрат редуційна терапія (СРТ) - міглустат.

Критерії початку лікування пацієнтів із хворобою Гоше:

1. Швидкість прогресування симптомів, як у дорослих, так і у дітей, свідчить про те, що хвороба, ймовірно, матиме тяжкий перебіг протягом кількох років.

2. Наразі фінансова підтримка лікування безсимптомних пацієнтів не надається через відсутність даних, які б свідчили про те, що терапія безсимптомних пацієнтів змінює віддалені результати.

3. Пацієнти, у яких виявлено первинну неврологічну форму хвороби Гоше, зазвичай не вважаються відповідними до застосування фармакотерапії.

4. Визначення тяжкості захворювання у будь-якого конкретного пацієнта покладається на Комісію з клінічного огляду, який буде враховувати гематологічні ускладнення (концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, епізоди інфарктів селезінки), ураження кісток, ускладнення зі сторони шлунково-кишкового тракту, системні ускладнення (знижена швидкість росту та/або затримка росту).

Відміна терапії проводитиметься у випадку, якщо пацієнт не дотримується належного лікування або заходів, вжитих для оцінки ефективності терапії; якщо терапія не полегшує симптоми захворювання.

Вибір лікарського засобу:

1. Якщо пацієнт відповідає критеріям початку терапії, то перша лінія вибору має бути ФЗТ.
2. СРТ з міглустатом повинна бути розглянута для пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу, які не можуть або не бажають отримувати ФЗТ, а саме:
  - рідкі випадки тяжких алергічних реакцій або підвищеної чутливості до ФЗТ;

<sup>13</sup>[https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn\\_1011\\_13.06.2022\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf)

<sup>14</sup><http://www.gauchercanada.ca/documents/ONTARIO-GUIDELINES-FOR-TREATMENT-OF-GAUCHER-August-2011-2.pdf>

- неможливість підтримання внутрішньовенного доступу (включаючи страх голки);
- пацієнти, які отримують максимальні дози ФЗТ, однак при цьому мають недостатню клінічну відповідь;
- пацієнти, які не бажають або не можуть отримати ФЗТ за медичними показання або з особистих причин.

3. Має бути врахована вартість терапії.

Доза ФЗТ залежить від тяжкості захворювання і призначається спеціалістом, який має досвід лікування, однак зазвичай вона не перевищує 60 ОД/кг маси тіла кожні 2 тижні.

Таблиця 1. Зведена таблиця показань до терапії та очікуваної відповіді

Показання до терапії	Очікувана відповідь
Гемоглобін <85% від нижньої межі норми, що відповідає віку та статі.	Підвищення рівня гемоглобіну >110 г/л для жінок і дітей і >120 г/л для чоловіків.
Кількість тромбоцитів <50 x 10 <sup>9</sup> /л в двох окремих зразках; або кровотеча, пов'язана з тромбоцитопенією, незалежно від кількості тромбоцитів.	Підвищення рівня тромбоцитів до рівня, достатнього для запобігання спонтанній кровотечі. Нормалізація рівня тромбоцитів у пацієнтів зі спленектомією. У пацієнтів з інтактною селезінкою збільшення у 1,5 від початкового значення.
Два епізоди тяжкого інфаркту селезінки.	Зменшення розміру селезінки на 50%. Попередження подальших інфарктів селезінки.
Гострі кісткові кризи.	Попередження кісткових кризів.
Рентгенографічні або МРТ ознаки початку руйнування великого суглоба.	Покращення параметрів зображення (МРТ, кількісна візуалізація хімічного зсуву (quantitative chemical shift imaging, QCSI), мінеральна щільність кісткової тканини).
Спонтанні переломи.	Попередження подальших переломів.
Хронічний біль у кістках.	Зменшення болю у кістках.



Операція по заміні великого суглоба.	Оптимізація хірургічного результату.
Значне порушення функції печінки.	Покращення функції печінки
Симптоматична гепатоспленомегалія.	Зменшення розміру селезінки на 50%. Зменшення розміру печінки на 30%.
Прогресуюче захворювання легень внаслідок хвороби Гоше.	Покращення легеневої гіпертензії. Покращення оксигенації. Зворотній розвиток гепатопульмонального синдрому.
Затримка розвитку у дітей.	Повернення до нормального діапазону параметрів розвитку.
Докази прогресування симптомів, як у дорослих, так і у дітей, що захворювання стане тяжким протягом кількох років.	Покращення цих параметрів як визначено вище.

**2. Переглянуті рекомендації щодо лікування хвороби Гоше у дітей, 2013 р.** (Revised recommendations for the treatment of Gaucher disease in children. Kaplan P, et al. Eur J Pediatr 2013;172:447-458)<sup>15</sup>.

Рекомендації підготовлені групою міжнародних експертів з ведення пацієнтів з хворобою Гоше.

ФЗТ представлена алглюцеразою — глюкоцереб्रोзидазою людини, яка стала доступною в 1991 р., її рекомбінантним наступником, іміглюцеразою, доступною з 1994 року. Альтернативною формою рекомбінантної глюкоцереб्रोзидази людини є велаглюцераза альфа, яка стала доступною у 2010 році. Третя рекомбінантна форма глюкоцереб्रोзидази, таліглюцераза альфа, отримала схвалення від Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США у травні 2012 року.

Показання до початку ФЗТ у дітей з симптомами (одне або більше з наступного):

Діагностування симптомів захворювання в перші два десятиліття життя.

Тяжка анемія (Hb <8 мг/дл).

Тяжка тромбоцитопенія (<60 000 клітин/мл).

Кількість лейкоцитів <3000 клітин/мл.

Симптоматичне захворювання кісток (попередній кістковий криз або остеонекроз).

Активне захворювання кісток (може протікати безсимптомно).

<sup>15</sup>[https://www.researchgate.net/publication/228444996\\_Revised\\_recommendations\\_for\\_the\\_management\\_of\\_Gaucher\\_disease\\_in\\_children](https://www.researchgate.net/publication/228444996_Revised_recommendations_for_the_management_of_Gaucher_disease_in_children)

Знижена швидкість росту та/або затримка росту.

Затримка статевого дозрівання.

Брат або сестра з тяжким захворюванням, що потребує ФЗТ.

Відомий генотип, що викликає тяжке захворювання (наприклад, наявність мутації L444P або D409H).

Зріст <5-го перцентиля або значно знижена швидкість росту.

Z-показник мінеральної щільності кісткової тканини < 2,0.

Об'єм селезінки >2,0 перевищує норму MN та об'єм печінки >2,0 перевищує норму.

Дозу ФЗТ слід підбирати індивідуально відповідно до клінічного стану та молекулярно-генетичних показників пацієнта. За можливості діти з захворюванням тяжкого ступеня повинні отримувати 60 ОД/кг на 2 тижні. Дітям із захворюванням середнього ступеня тяжкості слід отримувати 30 ОД/кг і якщо цілі лікування не досягнуті, доза повинна бути збільшена.

Альтернативні методи лікування: субстрат редукційна терапія (СРТ) - міглулат та еліглулат тартрат, які схвалені для дорослих пацієнтів із симптомами хвороби Гоше 1 типу з легким та середнім ступенем тяжкості, однак не схвалені для лікування дітей з хворобою Гоше.

Значна захворюваність та смертність обмежують використання трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) у пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу. Оскільки ФЗТ є високоефективним лікуванням гематологічних, вісцеральних та скелетних проявів хвороби Гоше, вона залишається першою лінією терапії, однак ТГСК може мати теоретичну перевагу перед ФЗТ у стабілізації неврологічних симптомів хвороби Гоше.

**3. Національний протокол діагностики та лікування (PNDS) хвороби Гоше. Референтний центр лізосомних захворювань, Франція, 2015 р. (Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Gaucher. Centre de référence des maladies lysosomales, 2015)<sup>16</sup>.**

Цей протокол відображає основні питання щодо ведення пацієнта з хворобою Гоше. Терапевтичне ведення пацієнта з хворобою Гоше є мультидисциплінарним: його координує медичний спеціаліст разом із Референс-центром лізосомних або метаболічних захворювань. Наразі існує два методи специфічного лікування хвороби Гоше: ФЗТ (стандартне лікування) та СРТ.

ФЗТ: два рекомбінантних ферменти компенсують зниження ферментативної активності глюкоцереброзидази: іміглуцераза і велаглуцераза. Станом на грудень 2015 р. обидва були дозволені для призначення Референс-центром лізосомних або метаболічних захворювань, які вводять шляхом внутрішньовенної інфузії кожні два тижні або в умовах денного стаціонару, або вдома (після принаймні трьох інфузій під наглядом лікаря), залежно від побажань пацієнта. Крім легких реакцій (початкові тяжкі алергічні реакції є

<sup>16</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/pnds\\_-\\_maladie\\_de\\_gaucher.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/pnds_-_maladie_de_gaucher.pdf)

винятковими), пов'язаних з інфузією, які з'являються переважно протягом першого року, лікування переноситься добре. ФЗТ є препаратами першої лінії для лікування хвороби Гоше типу 1 у дорослих і єдиним специфічним лікуванням для педіатричних пацієнтів із хворобою Гоше типу 1 або типу 3. ФЗТ є єдиним рекомендованим засобом лікування під час вагітності та годування груддю. Ефективність і переносимість двох молекул, доступних у Франції, еквівалентні.

**СРТ:** два препарати діють на зниження субстрату шляхом інгібування глюкозилцерамідсинтази за допомогою різних механізмів: елігустат, аналог цераміду та мігустат, аналог D-глюкози, функція пригнічення якого є менш специфічною та менш потужна. Обидва приймаються перорально.

Мігустат є препаратом другої лінії, показаним для лікування дорослих пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості хвороби Гоше 1. Мігустат слід застосовувати лише для лікування пацієнтів, для яких ФЗТ не підходить.

Елігустат показаний для довгострокового лікування дорослих пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу, які є повільними метаболізаторами, проміжними метаболізаторами або швидкими метаболізаторами цитохрому CYP2D6 (95% до 97% дорослих пацієнтів). Пацієнтам, які раніше отримували лікування ФЗТ можна запропонувати перехід на елігустат. Це, ймовірно, покращить якість життя пацієнта шляхом зменшення певних обмежень, пов'язаних із інфузіями. Комітет з оцінки лікування хвороби Гоше (SETG) звертає увагу на взаємодію лікарських засобів і рекомендує надавати об'єктивну інформацію для сприяння прихильності пацієнтів і дотриманню режиму лікування. У випадку, коли хвороба погано контролюється, рекомендовано заохочувати дотримання ФЗТ, для якої зміна дозування є легкими та достатніми для спостереження. Наразі, немає жодних аргументів на користь переваги елігустату над ФЗТ. Пацієнтам, які раніше приймали мігустат можна запропонувати перехід на елігустат.

*Інші терапевтичні заходи.* Спленектомія наражає на певні ускладнення, тому більше не рекомендується (крім особливих випадків).

Трансплантація кісткового мозку може бути обговорена у випадку хвороби Гоше 3 типу у дітей.

Необхідно вжити всіх симптоматичних (анальгетики та ін.), ортопедичних, реабілітаційних заходів та заходів терапії у разі інвалідності, необхідних для пацієнтів. Пацієнтам може бути запропонована національна терапевтична програма навчання пацієнтів, присвячена хворобі Гоше. Медичні працівники та пацієнти повинні бути проінформовані про існування асоціацій пацієнтів через довідкові центри, веб-сайти установ та Orphanet.

*Моніторинг.* Методи спостереження поєднують клінічне обстеження, оцінку біомаркерів захворювання один-два рази на рік, коли цілі досягнуті, і візуалізації (МРТ вісцеральних і кісток, денситометрія кісток) кожні 2-4 роки. Між відвідуваннями спеціаліста лікар загальної практики разом зі спеціалістом або лікарем референтного центру призначає терапію інтеркурентної патології.

**4. “Хвороба Гоше - рекомендації щодо діагностики, лікування та моніторингу”, розроблені Польським товариством гематології та трансфузіології та Інститутом гематології та трансфузіології, 2017 рік (Piotr Hasiński et al. Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania, Acta Haematologica Polonica, Volume 48, Issue 4, 2017, P.222-261. Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii)<sup>17</sup>.**

Дані рекомендації є першим повним документом щодо діагностики, лікування та моніторингу хвороби Гоше у Польщі.

В даний час основним терапевтичним підходом є ФЗТ, що включає внутрішньовенне введення рекомбінантної глюкоцереброзидази. Препарати ФЗТ вводять у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні протягом усього життя пацієнта. Застосовують дози 15–60 ОД/кг маси тіла залежно від тяжкості захворювання, віку пацієнта (вища у дітей) та клінічної відповіді (нижчі підтримуючі дози).

У більшості випадків ФЗТ абсолютно безпечна і лише вкрай рідко викликає побічні ефекти. Приблизно у 15% тих, хто приймав іміглуцеразу (дані 1134 пацієнтів) і менше 1% тих, хто приймав велаглуцеразу альфа (дані 289 пацієнтів), утворювались антитіла IgG. Дуже рідко антитіла до іміглуцерази або велаглуцерази альфа пов'язані зі зниженням клінічної ефективності. Звідси висновок, що їх визначення слід проводити не рутинно, а лише в окремих ситуаціях при прийнятті рішення про збільшення дози або визначення недостатньої ефективності лікування.

#### **Алгоритм лікування**

Пацієнти з хворобою Гоше 1, 3 типів, які відповідають визначеним критеріям, отримують лікування за рахунок державних коштів у рамках відповідних терапевтичних програм. У Польщі лікування іміглуцеразою компенсується пацієнтам із захворюванням 1 та 3 типу, а у випадку велаглуцерази альфа – при хворобі Гоше 1 типу. Лікування пацієнтів з безсимптомним перебігом хвороби Гоше у Польщі не відшкодовується. СРТ у Польщі не відшкодовується. Критерієм прийнятності ФЗТ є відсутність або значний дефіцит активності глюкоцереброзидази в лейкоцитах або фібробластах шкіри, підтверджений молекулярним тестуванням.

#### **Етапи лікування хвороби Гоше 1 типу:**

*Крок перший - провести оцінку захворювання*

Оскільки клінічна картина хвороби Гоше може відрізнитися, терапія має підбиратися індивідуально з урахуванням потреб кожного пацієнта, беручи до уваги такі фактори, як тяжкість і швидкість прогресування захворювання або вплив на якість життя пацієнта. Перед прийняттям рішення про терапію слід оцінити стадію захворювання. Для такої оцінки перед початком ФЗТ у дорослих

<sup>17</sup> <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.001>

з хворобою Гоше 1 типу використовується система оцінки тяжкості захворювання (Disease Severity Scoring System, DS3), у дітей (Pediatric Gaucher Severity Scoring System, PGS3). Дані системи оцінки також використовуються і для контролю ефективності лікування.

*Крок другий - встановити відповідні терапевтичні цілі*

Основними цілями лікування хвороби Гоше є усунення симптомів або покращення контролю над ними, обмеження розвитку супутніх незворотних ускладнень, загальне покращення стану здоров'я та якості життя пацієнтів. Важливою терапевтичною метою у дітей є забезпечення їх правильного психосоматичного розвитку.

*Крок третій - вибрати правильну терапію*

Клінічні ситуації, що вимагають негайного початку ФЗТ, включають: клінічно значуща тромбоцитопенія або анемія, прогресуюче збільшення селезінки або печінки, ураження кісткової системи, порушення росту/низький зріст, затримка статевого дозрівання, ураження легень, спленектомія в анамнезі, порушення функціонування (фізичного та якості життя), будь-які симптоми захворювання у дитини. При прийнятті рішення про те, чи починати терапію у дітей, слід використовувати суворіші критерії, оскільки прогресування захворювання в цій віковій групі може бути дуже швидким, а перебіг більш серйозним, ніж у дорослих.

У пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу з легким та середнім ступенем тяжкості можна розглянути застосування СРТ: міглустат у пацієнтів, які не можуть або не бажають приймати ФЗТ, або еліглустат як перший препарат у терапії або як продовження терапії після закінчення ФЗТ. Лікування СРТ у Польщі не відшкодовується.

*Крок четвертий - визначити правильну дозу*

Визначення правильної дози ФЗТ має вирішальне значення для контролю симптомів хвороби та запобігання ускладнень. Терапію ФЗТ повинен проводити лікар, який має досвід лікування пацієнтів із хворобою Гоше, а дози повинні бути індивідуалізовані для кожного пацієнта на основі оцінки клінічних симптомів. Після досягнення максимальної дози за відсутності ефективності лікування через 12 місяців терапії слід розглянути питання про припинення застосування лікарського засобу та, у тяжких випадках, розглянути питання щодо аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин підвищує ризик смертності та наразі розглядається лише для тяжкого перебігу хвороби Гоше, яка рефрактерна до ФЗТ, та в основному вражає дітей із хворобою Гоше 3 типу.

**5. Цілі управління хворобою Гоше 1 типу: експертний консенсус Європейської робочої групи з хвороби Гоше, 2018 р. (Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group**

on Gaucher disease, Blood Cells, Molecules, and Diseases Volume 68, February 2018, P.203-208)<sup>18</sup>.

В дане консенсусне дослідження були запрошені всі члени Європейської робочої групи з хвороби Гоше (European Working Group on Gaucher Disease, EWGGD) (n = 35), пацієнти за участі Європейського альянсу Гоше (European Gaucher Alliance, EGA). Робота та послідує формулювання консенсусних заяв щодо цілей управління хворобою Гоше 1 типу проводилась з використанням модифікованої процедури Delphi із залученням 25 членів Європейської робочої групи з хвороби Гоше (EWGGD), лікарів, які мають досвід лікування пацієнтів з хворобою Гоше I типу (від 2 до 600 хворих на кожного фахівця) з 16 країн світу та 17 пацієнтів з хворобою Гоше.

В документі представлені короткострокові та довгострокові цілі лікування, що пов'язані з ФЗТ/СРТ та загальні цілі лікування хвороби Гоше 1 типу. Рекомендації щодо початку лікування, методу лікування, дози та частота введення вийшли за рамки цього дослідження.

**6. Національний протокол діагностики та лікування (PNDS) хвороби Гоше. Комітету з оцінки лікування хвороби Гоше, Франція, 2022 р.** (Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Gaucher. Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher , 2022)<sup>19</sup>.

Оновлення протоколу у 2022 році було здійснено членами Комітету з оцінки лікування хвороби Гоше (Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher, CETG) на прохання Референс-центру з лізосомальних захворювань (Centre de Référence des Maladies Lysosomales, CRML) відповідно до процедури, запропонованої Національним органом з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de Santé, HAS) та відповідно до рекомендацій Група рідкісних спадкових захворювань обміну речовин (Groupement Maladies rares héréditaires du Métabolisme, G2M). Цей підсумковий документ було складено на основі Національного протоколу діагностики та лікування (PNDS) хвороби Гоше Референтного центру лізосомних захворювань Франції від 2015 року.

У 2022 році у Французькому реєстрі хвороб Гоше (Registre Français de la Maladie de Gaucher, RFMG) зареєстровано 521 пацієнта (446 дорослих і 75 дітей), з яких дві третини отримують лікуються. У Франції середній вік перших симптомів становить 15 років, а середній вік на момент встановлення діагнозу – 22 роки. Призначення специфічного лікування (ФЗТ, СРТ) не є систематичним. Терапевтичні показання повинні бути підтверджені міждисциплінарною групою експертів Комітету з оцінки лікування хвороби Гоше на основі клінічних, біологічних критеріїв і критеріїв візуалізації. Необхідний регулярний моніторинг (клінічний, біологічний і радіологічний).

*Критерії показань для специфічного лікування у дорослих.*

<sup>18</sup><https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1079979616301917?token=D609B16694345CD547F4AF3377602BE3C46A9C7BFD022976CD5F3122816ABC278188D88B0E74C666BE90AD83205438t2C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220317095005>

<sup>19</sup>[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/pnds\\_maladie\\_de\\_gaucher\\_cetg\\_avril\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/pnds_maladie_de_gaucher_cetg_avril_2022.pdf)

Початок лікування хвороби Гоше має бути підтверджено міждисциплінарною командою експертів Референс-центру з лізосомальних захворювань та Комітету з оцінки лікування хвороби Гоше.

Специфічне лікування хвороби Гоше типу 1 показано, якщо існує один або більше з наступних критеріїв (у дорослих):

- симптоматична тромбоцитопенія або кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ .
- Комітет з оцінки лікування хвороби Гоше рекомендує лікування симптоматичної тромбоцитопенії  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  і відсутність лікування при рівні тромбоцитів вище  $100 \times 10^9/\text{л}$  за відсутності ознак кровотечі. При кількості тромбоцитів від 50 до  $100 \times 10^9/\text{л}$ , призначення визначається в кожному окремому випадку мультидисциплінарною командою;
- симптоматична анемія та/або рівень гемоглобіну  $\leq 10$  г/дл;
- симптоматична гепатомегалія та/або спленомегалія;
- клінічно симптоматичне ураження кісток (кісткові кризи, остеонекроз, інфаркт кісток, патологічні переломи, літичні ураження, витончення кори);
- остеопороз (Т бали  $\leq -2,5$  після 50 років або Z бал  $\leq -3$  до 50 років) («Т» бал - відношення даних пацієнта до середньостатистичного показника. У нормі значення коливається з +2 до -0,9. «Z» бал показує відповідність даних пацієнта і нормальних показників в конкретній статевій і віковій групі);
- ураження інших органів (інтерстиціальна хвороба легенів, фіброз печінки, ураження серця або будь-яке інше ураження внутрішніх органів), пов'язане з хворобою Гоше (після виключення будь-якої іншої етіології).

Специфічне лікування хвороби Гоше зазвичай триває довічно, переривання лікування зазвичай призводить до відновлення клінічних ознак, якому передують відновлення біомаркерів.

Наразі є два представники ФЗТ, які доступні у Франції: іміглуцераза і велаглуцераза альфа. ФЗТ вводять шляхом внутрішньовенної інфузії кожні два тижні в денному стаціонарі або вдома за бажанням пацієнта. ФЗТ є першою лінією терапії хвороби Гоше 1 типу. Крім того, є два представники СРТ: еліглустан та міглустан. СРТ має пероральний шлях введення. Еліглустан є альтернативою ФЗТ при лікуванні дорослих з хворобою Гоше 1 типу. Міглустан є другим у своєму класі лікуванням та призначається дорослим пацієнтам з хворобою Гоше 1 типу, які не можуть отримувати ні ФЗТ, ні еліглустан.

*Критерії вибору лікарських засобів:*

ФЗТ і еліглустан (який показаний лише для дорослих) є препаратами першої лінії терапії хвороби Гоше 1 типу. У разі тяжких проявів захворювання Комітет з оцінки лікування хвороби Гоше рекомендує переважно використовувати ФЗТ. Міглустан призначений для дорослих пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу, які не можуть отримувати ні ФЗТ, ні еліглустан.

У дорослих пацієнтів з хвороби Гоше 1 типу, які на фоні лікування мають поганий контроль захворювання або у випадку побічних ефектів, взаємодії

лікарських засобів, які важко контролювати, супутніх захворювань або побажань пацієнта, можна розглянути можливість зміни терапевтичного класу.

Додатково були знайдені рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії 2022 року Програма “Ліки, що рятують життя” – хвороба Гоше (тип 1) (Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program, 2022)<sup>20</sup>

Ці рекомендації містять загальні, початкові та поточні вимоги щодо отримання доступу до певних лікарських засобів для лікування хвороби Гоше (тип 1) у рамках Програми «Ліки, що рятують життя» (далі - Програма).

#### Вибір лікування

Лікарі можуть подати запит на найбільш відповідний препарат для лікування пацієнта (іміглуцераза, велаглуцераза альфа, таліглуцераза альфа). Усі пацієнти, які розпочали прийом препарату або перейшли на інший препарат в рамках Програми, повинні залишатися на тому самому препараті протягом щонайменше 12 місяців, якщо немає об'єктивних клінічних ознак постійного клінічного погіршення або значних побічних реакцій.

Максимальна доза велаглуцераза альфа, яку можна отримати в рамках Програми, становить 60 ОД/кг 1 раз на два тижні.

Загальні кваліфікаційні вимоги: пацієнт повинен відповідати початковим і поточним критеріям прийнятності, як детально наведено 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; не страждати від будь-яких інших захворювань, включаючи ускладнення або наслідки хвороби Гоше (тип 1), які можуть поставити під загрозу ефективність медикаментозного лікування.

Критерії виключення: пацієнти з безсимптомним перебігом; пацієнти з потенційно незрозумілими діагнозами, такими як лімфома Ходжкіна; пацієнти з необоротними ускладненнями хвороби Гоше; пацієнти з наявністю іншого небезпечного для життя або тяжкого захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине терапія; наявність іншого захворювання, від якого можна було б обґрунтовано очікувати, що це загрожує відповіді на терапію; пацієнти, які беруть участь у клінічному дослідженні.

Діагноз хвороби Гоше (тип 1) повинен бути встановлений шляхом демонстрації специфічного дефіциту активності ферменту глюкоцереброзидази в лейкоцитах або культивованих фібробластах шкіри або наявності мутації в гені глюкоцереброзидази, яка, як відомо, призводить до серйозного дефіциту активності ферменту в тканинах або лейкоцитах периферичної крові.

<sup>20</sup> <https://www.health.gov.au/resources/publications/lscp-gaucher-guidelines>



Початкові критерії прийнятності: пацієнт повинен відповідати принаймні одному з наступних критеріїв, щоб мати право на лікування іміглуцеразою, велаглуцеразою, таліглуцеразою:

Симптоматична хвороба Гоше (тип 1) з будь-яким із проявів захворювання, перерахованих нижче:

- Ураження кісток, що оцінюється на основі клінічних симптомів, обстеження скелета та МРТ.

- Гематологічні ускладнення: гемоглобін <105 г/л для жінок і < 115 г/л для чоловіків (принаймні 2 вимірювання з інтервалом більше ніж 1 місяць і виключені інші причини, наприклад, дефіцит заліза); або кількість тромбоцитів < 120 x 10<sup>9</sup>/л принаймні 2 рази (з інтервалом більше 1 місяця).

- Шлунково-кишкові ускладнення: об'єм печінки (КТ або МРТ) у 1,25 перевищує норму або об'єм селезінки (КТ або МРТ) у 5 разів перевищує норму.

Пацієнти віком до 16 років із симптоматичною хворобою Гоше з будь-якими відповідними фізичними ознаками можуть проходити лікування до підтвердження типу хвороби Гоше. Разом із заявою слід надавати офіційний огляд офтальмолога та звіти про стан розвитку нервової системи.

Постійні критерії прийнятності: лікуючий лікар повинен подавати до Департаменту охорони здоров'я Австралії до 1 травня щороку окрему форму повторної заявки, 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 хвороби Гоше (тип 1).

Лікування за державні кошти в рамках Програми може продовжуватися, якщо не застосовується одна або декілька з наступних ситуацій: недотримання належним чином схеми лікування; ненадання даних, копій результатів тесту та електронної таблиці Excel пацієнта з хворобою Гоше (тип 1), що свідчать про ефективність терапії; терапія не полегшує симптоми захворювання; розвиток ознак, що узгоджуються з нейропатичною формою хвороби Гоше (опистотонус, судоми, бульбарна дисфункція, погіршення інтелектуальної функції або погіршення рухових навичок); у пацієнта є серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, які неможливо запобігти шляхом відповідної попередньої терапії та/або коригування швидкості інфузії; у пацієнта розвивається інше небезпечне для життя або тяжке захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; у пацієнта розвивається інший медичний стан, який можна обґрунтовано очікувати, що поставить під загрозу реакцію на ФЗТ; умови, що зазначені у критеріях виключення. У Програмі відсутні критерії та умови переведення пацієнтів з одного лікарського засобу на інший (серед представників ФЗТ).

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки велаглуцерази альфа та таліглуцерази альфа, іміглуцерази, міглустату, еліглустату, найкращої підтримуючої терапії, які визначені як лікарські засоби порівняння у листі зверненні МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22, для лікування хвороби Гоше типу 1 у дорослих та дітей проведений у базах даних PubMed, Prospero, The Cochrane Library database, Trip Database.

При аналізі третинних джерел інформації (*Рекомендації Онтаріо щодо лікування хвороби Гоше ферментною замісною терапією іміглуцеразою або велаглуцеразою або субстрат редуційною терапією міглустатом, 2011; Переглянуті рекомендації щодо лікування хвороби Гоше у дітей, 2013; Хвороба Гоше - рекомендації щодо діагностики, лікування та моніторингу, Польща, 2017 рік, Національний протокол діагностики та лікування хвороби Гоше Комітету з оцінки лікування хвороби Гоше Франції, 2022*) встановлено, що представники субстрат редуційної терапії міглустат та еліглустат, зазначаються як альтернативна терапія лікування дорослих пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу з легким та середнім ступенем тяжкості. При цьому міглустат можна застосовувати у пацієнтів, які не можуть або не бажають приймати ФЗТ, еліглустат як перша лінія терапії або як продовження терапії після ФЗТ.

Додатково було проаналізовано реєстраційний статус зазначених лікарських засобів у США за даними Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) та в Європейському союзі за даними Європейської медичної агенції (European Medicines Agency, EMA). Еліглустат (Cerdelga) показаний для тривалого лікування дорослих пацієнтів із хворобою Гоше типу 1, які є повільними метаболізаторами, проміжними або швидкими метаболізаторами CYP2D6<sup>21,22</sup>. Перед початком терапії еліглустатом необхідно пройти генотипування щодо CYP2D6 для визначення стану метаболізму CYP2D6. Що стосується лікування хвороби Гоше 1 типу, то міглустат (Zavesca) показаний у вигляді монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з легким/середнім ступенем тяжкості хвороби Гоше 1 типу, для яких ФЗТ не є терапевтичним варіантом<sup>23, 24</sup>.

Водночас необхідно зауважити, що під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноважений орган з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) 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)<sup>25</sup>. Як зазначено у Настанові, яка згідно пункту 4 Порядку є нормативним документом,

<sup>21</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=205494>

<sup>22</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerdelga>

<sup>23</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021348s010lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021348s010lbl.pdf)

<sup>24</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavesca>

<sup>25</sup> [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude\\_v1.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude_v1.pdf)

що містить рекомендації щодо проведення державної ОМТ з урахуванням випадків, підстав для її проведення та (або) виду заявленої медичної технології тощо, компаратором має бути лікарський засіб або інша медична технологія порівняння, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовуються в клінічній практиці. Компаратором може бути будь-яка медична технологія – лікарський засіб, медичні вироби, медичні процедури або психологічні втручання, променева терапія, фізіотерапія, хірургічні процедури, поради (наприклад, щодо припинення куріння) та поєднання медичних втручань, що проводяться одночасно або послідовно, а також природний перебіг захворювання (без активного лікування).

Станом на дату підготовки висновку уповноваженим органом представники субстрат редуційної терапії (міглустан та еліглустан) не зареєстровані в Україні, тобто вони не є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні.

Як зазначено в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “ХВОРОБА ГОШЕ”, затверджений наказом МОЗ України від 19.08.2015 №529, спеціальне лікування пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 та 3 здійснюється за допомогою ФЗТ. За необхідності призначається симптоматичне лікування. При хворобі Гоше типу 2 призначають підтримуюче лікування.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 16.02.2022 № 25-04/4617/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 складає 65 осіб (51 дорослих і 14 дітей), які отримують іміглюцеразу, велаглюцеразу альфа, таліглюцеразу альфа.

Таким чином, враховуючи рекомендації Настанови, релевантними компараторами для державної ОМТ за скороченою процедурою, яка проводиться для оцінки порівняльної клінічної ефективності, безпеки та впливу на бюджет велаглюцерази альфа для лікування хвороби Гоше типу 1 на основі відкритої інформації є саме таліглюцераза альфа, іміглюцераза. Відповідно було сформульоване **клінічне питання**: вивчити клінічну ефективність та безпеку велаглюцерази альфа порівняно з таліглюцеразою альфа, іміглюцеразою при лікуванні хвороби Гоше типу 1 у дорослих та дітей.

**Досліджувана популяція** - дорослі та діти з хворобою Гоше 1 типу.

**Досліджуваний лікарський засіб** – велаглюцераза альфа.

**Лікарські засоби порівняння** - таліглюцераза альфа, іміглюцераза.

**Основні досліджувані результати** – кількість тромбоцитів, концентрація гемоглобіну, розмір селезінки і печінки, кістковий біль, кісткові кризи, побічні ефекти.

Пошук даних проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library Database, Prospero, Trip Database. Роки публікацій з 2012 р. – до 2022 р., пошук

літератури був обмеженим англомовними статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки велаглюцерази альфа для лікування хвороби Гоше 1 типу. **Критерії виключення:** дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, рандомізовані та нерандомізовані дослідження, відсутність представлених результатів дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** Gaucher disease, Gaucher disease type 1, GD 1, noncerebral juvenile, glucocerebrosidase deficiency, acid beta-glucosidase deficiency, GBA deficiency, imiglucerase, Cerezyme, velaglucerase, VPRIV, taliglucerase, Elelyso, enzyme replacement therapy. Застосовувались фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

За даними чотирьох баз було виявлено 22 цитати. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів та перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню був обраний систематичний огляд рандомізованих та квазірандомізованих контрольованих досліджень (включаючи відкритих досліджень та перехресних досліджень) **Shemesh E et al., 2015**<sup>26</sup>, метою якого було узагальнення наявних доступних даних рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності та безпеки ФЗТ та субстрат редуційної терапії (СРТ) для лікування дорослих та дітей з хворобою Гоше будь-якого ступеня тяжкості захворювання (Shemesh E et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD010324. DOI: 10.1002/14651858.CD010324.pub2).

Досліджувалась клінічна ефективність та безпека ФЗТ (будь-якої дози) порівняно з СРТ (будь-якої дози); комбінована терапія СРТ та ФЗТ порівняно з монотерапією ФЗТ; ФЗТ або СРТ, або комбінація (у різних дозах) порівняно з відсутністю лікування; порівняння різних лікарських засобів ФЗТ між собою; порівняння різних лікарських засобів СРТ. Дата останнього пошуку в Реєстрі досліджень вроджених помилок метаболізму Кокрейнівської групи з муковісцидозу та генетичних розладів: 7 серпня 2014 р.

В даний систематичний огляд було включено 8 КД, з них 6 КД вивчали ефективність та безпеку ФЗТ у пацієнтів з хворобою Гоше (de Fost, 2007 - порівняння доз іміглюцерази; Gonzalez, 2013 - порівняння доз велаглюцерази альфа; Grabowski, 1995 - алглюцераза vs іміглюцерази; Kishnani, 2009 - іміглюцераза кожні 2 тижні vs іміглюцераза кожні 4 тижні; Zimran, 2011b - порівняння доз таліглюцерази альфа; Ven Turkia, 2013- іміглюцераза vs велаглюцераза альфа) та два КД, в яких вивчали ефективність та безпеку СРТ (Elstein, 2007 - міглустат vs іміглюцераза vs їх комбінація; Schiffmann, 2008 -

<sup>26</sup> <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010324.pub2/full#CD010324-sec-0042>

комбінація міглустату та ФЗТ vs монотерапія ФЗТ у пацієнтів із хворобою Гоше 3 типу). Авторами публікації не було знайдено плацебо-контрольованих досліджень.

Всі КД були рандомізовані, лише одна публікація (Grabowski, 1995) мала низький ризик упередження за всіма оцінюваними параметрами (рандомізація, приховування розподілу, засліплення, неповні дані про результати та розмір дослідження).

*Первинні кінцеві точки ефективності* включали частоту побічних ефектів, концентрацію гемоглобіну, кількість тромбоцитів, розмір печінки та селезінки. *Вторинні кінцеві точки ефективності:* зміна рівня біомаркерів (хітотриозидази, CCL18-PARC, ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), рівні кислій фосфатази, резистентної до тартрату (Tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)), частота болю в кістках, частота явищ кісткової кризи (події, при яких виникає сильний біль через інфаркт кісток), показники щільності кістки.

Результати щодо частоти побічних ефектів, концентрації гемоглобіну, кількості тромбоцитів, розміру печінки та селезінки, рівня біомаркерів (хітотриозидази, CCL18-PARC, АПФ, TRAP) та кісткових симптомів (частота болю в кістках, частота явищ кісткової кризи, показники щільності кістки) представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати за основними визначеними у систематичному огляді кінцевими клінічними точками досліджень щодо ефективності та безпеки ФЗТ

Досліджувані параметри	Клінічні дослідження				
Автори, тривалість дослідження	Zimran, 2011b КД - 9 місяців	de Fost, 2007 КД - 12 місяців	Gonzalez, 2013 КД - 12 місяців	Kishnani, 2009 КД - 24 місяців	Ben Turkia, 2013 \   КД - 9 місяців
Лікування	таліглюцераз а альфа 30 Од/кг vs 60 Од/кг кожні 2 тижні	іміглюцераза кожні 4 тижні або кожні 2 тижні	велаглюцера за альфа 45 Од/кг vs 60 Од/кг кожні 2 тижні	іміглюцераза кожні 2 тижні vs іміглюцераза кожні 4 тижні	іміглюцераза 60 Од/кг vs велаглюцера за альфа 60 Од/кг кожні 2 тижні

Пацієнти	34 дорослих пацієнта із хворобою Гоше 1 типу, які раніше не отримували лікування	11 дорослих пацієнтів, які були стабільні на попередній терапії хвороби Гоше 1 типу	25 дорослих та дітей, які раніше не отримували лікування хвороби Гошу 1 типу	102 дорослих пацієнта, які були стабільні на попередній терапії хвороби Гоше 1 типу	34 дорослих та дітей, які раніше не отримували лікування хвороби Гоше 1 типу
Побічні ефекти	23 учасники повідомили про 137 побічних ефектів (12 у групі 30 ОД/кг і 11 у групі 60 ОД/кг). Дослідники класифікували всі побічні ефекти як легкі або помірні та тимчасові. Найчастіше спостерігалися нудота і головний біль. В одного учасника з кожної групи дозування розвинулися реакції гіперчутливості, причому в одного з них спостерігалася реакція гіперчутливості негайного типу, а у іншого - реакція	-	не було описано пов'язаних з лікуванням реакцій гіперчутливості або серйозних побічних ефектів, які загрожували життю. П'ятнадцять із 25 учасників (6 у групі 60 одиниць/кг і 9 у групі 45 одиниць/кг) мали принаймні один побічний ефект, з яких 14 були класифіковані як пов'язаний з інфузією. Найбільш поширеними були головний біль, назофарингіт, травматичні ушкодження, артралгія,	18 серйозних побічних ефектів (13 у 33 учасників у групі інфузій один раз на два тижні; 5 у 62 учасників у групі інфузій один раз на чотири тижні). Жоден не був класифікований дослідникам як пов'язаний з інфузією. Втома, падіння концентрації гемоглобіну, зниження кількості тромбоцитів і збільшення розмірів селезінки (все це пов'язано з погіршенням або прогресуванням захворювання) були більш	в учасників, які отримували велаглуцеразу альфа, виникли три серйозних побічних ефекти (алергічний дерматит, подовжений аРТТ і, у дитини без неврологічного анамнезу, 15-хвилинний генералізований тоніко-клонічний напад відразу після інфузії). Усі були визнані як такі, що не пов'язані з лікуванням. Подібна частота побічних ефектів, пов'язаних з прийомом препарату (більшість пов'язаних з інфузією),

	гіперчутливо сті, опосередкова на тучними клітинами		кашель, лихоманка, запаморочен ня, закладеність носа, грип, біль у кістках і подовжений активований частковий тромбопласт иновий час (aPTT).	частими в групі, яка отримувала інфузії кожні чотири тижні.	була zareєстрован а для двох досліджуван их лікарських засобів (8 з 17 учасників у групі велаглюцера зи; 6 із 17 учасників у групі іміглюцерази ) . Один учасник групи іміглюцерази відкликав згоду на участь у КД через множинні реакції на інфузію
Концентрація Hb	серед пацієнтів двох груп не було статистично значущої різниці (MD - 0,59, 95% CI від -1,58 до 0,40)	не спостерігало ся статистично значущої різниці між групами (MD 2,77, 95% CI від -1,88 до 7,41)	не було суттєвої різниці в концентрації гемоглобіну серед усіх пацієнтів двох груп (MD 0,02, 95% CI від - 1,05 до 1,09), так і після виключення двох учасників без хвороби Гоше, які були помилково включені у дане КД (MD -0,04, 95% CI	не спостерігало ся статистично значущої різниці між групами (MD 0,43, 95% CI від -0,22 до 1,08)	не було виявлено суттєвої різниці між іміглюцеразо ю 60 ОД/кг і велаглюцера зою альфа 60 ОД/кг кожні два тижні (MD 0,15, 95% CI від -0, 55 до 0,85), навіть якщо учасників із спленектоміє ю в анамнезі було виключено з аналізу

			від -1,16 до 1,08)		
Кількість тромбоцитів	серед пацієнтів двох груп не було статистично значущої різниці щодо кількості тромбоцитів (MD -20,36, 95% CI від -46,59 до 5,87)	не спостерігалося статистично значущої різниці між групами (MD 18,60, 95% CI від -11,02 до 48,22)	не було статистично значущої різниці серед двох груп (MD - 11,00, 95% CI від -48,39 до 26,39). Аналогічний висновок залишається, коли двох учасників без хвороби Гоше було виключено з аналізу (MD -12,32, 95% CI від -50,04 до 25,40)	не спостерігалося статистично значущої різниці між групами (MD 5,85, 95% CI від -30,28 до 41,98)	не було суттєвої різниці між двома групами (MD -46,37, 95% CI від -104,13 до 11,39), коли в аналіз були включені всі учасники дослідження. Однак, коли учасники з спленектомією в анамнезі, були виключені з аналізу (20 із 34 зареєстрованих учасників; 10 учасників з кожної групи лікування), спостерігалося значна різниця на користь іміглуцерази (MD -79,87, 95% CI від -137,57 до -22,17)



Розмір печінки	серед пацієнтів двох груп не було статистично значущої різниці (MD - 190,44, 95% CI від -503,04 до 122,16)	серед пацієнтів двох груп не було статистично значущої різниці (MD 23,00, 95% CI від -169,54 до 215,54)	не було статистично значущої різниці між групами (MD 255,03, 95% CI від -184,89 до 694,95). Аналогічний висновок залишається, коли двох учасників без хвороби Гоше було виключено з аналізу (MD 264,85, 95% CI від -206,68 до 736,38)	серед пацієнтів двох груп не було статистично значущої різниці (MD - 0,01, 95% CI від -0,10 до 0,08)	не було виявлено суттєвої різниці між групами (MD-40,75, 95% CI від - 243,44 до 161,94)
Розмір селезінки	серед пацієнтів двох груп не було статистично значущої різниці (MD 175,24, 95% CI від -74,41 до 424,89)	серед пацієнтів двох груп не було статистично значущої різниці (MD - 76,20, 95% CI від -211,09 до 58,69)	не було статистично значущої різниці між групами (MD -243,67, 95% CI від - 1170,29 до 682,95). Аналогічний висновок залишається, коли двох учасників без хвороби Гоше було виключено з аналізу (MD 261,51, 95% CI від - 1201,05 до 678,03)	серед пацієнтів двох груп не було статистично значущої різниці (MD - 0,39, 95% CI від -0,60 до 1,38)	не було виявлено суттєвої між групами (MD-209,67, 95% CI від - 549,23 до 127, 89)

Хітотріозидаза	серед пацієнтів двох груп не було суттєвої різниці у зниженні рівня хітотріозидази (MD 12,26, 95% CI від -7,07 до 31,59)	серед пацієнтів двох груп не було суттєвої різниці у зниженні рівня хітотріозидази (MD 10,76, 95% CI від -17,17 до 38,69)	учасники з підтвердженою хворобою Гоше, які отримували 60 ОД/кг велаглуцерази альфа кожні два тижні, мали більший відсоток зниження (від вихідного рівня) активності хітотріозидази в плазмі крові порівняно з пацієнтами, які отримували велаглуцеразу альфа 45 ОД/кг (MD 22,61, 95% CI від 7,65 до 37,57)	-	не було суттєвої різниці між групами (MD 1,069, 95% CI від -7,446 до 9,583) або CCL18-PARC (MD 146, 95% CI від -189 до 480)
CCL18-PARC	серед пацієнтів двох груп не було суттєвої різниці у зниженні рівня CCL18-PARC (MD 8,93, 95% CI від -4,81 до 22,67)	-	учасники з підтвердженою хворобою Гоше, які отримували 60 ОД/кг велаглуцерази альфа кожні два тижні, мали більший відсоток зниження (від вихідного рівня) CCL18-PARC	-	не було суттєвої різниці між групами (MD 146, 95% CI від -189 до 480)

			(MD 16,70, 95% CI від 1,51 до 31,89)		
АПФ	-	Наявні дані не дозволили включити їх у систематичний огляд	-	-	-
TRAP	-	-	-	Наявні дані не дозволили включити їх у систематичний огляд	-
Кісткові симптоми (частота болю в кістках, частота явищ кісткової кризи, показники щільності кістки)	не повідомляло про погіршення щільності кісткової тканини в жодній із груп лікування	серед пацієнтів двох груп не було суттєвої різниці (MD 8,40, 95% CI від -8,65 до 25,45)	вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини були зафіксовані, але не були частиною заявлених цілей і не повідомлялися у першоджерелі	-	-

У проаналізованому систематичному огляді Shemesh E et al., 2015 також наведені дані щодо СРТ за результатами КД Elstein, 2007 та Schiffmann, 2008. Однак враховуючи, що у дослідженні Elstein, 2007 вивчалась клінічна ефективність та безпека міглустату порівняно з іміглюцеразою або порівняно з їх комбінацією, а у дослідженні Schiffmann, 2008 - комбінація міглустату та ФЗТ vs монотерапія ФЗТ у пацієнтів із хворобою Гоше 3 типу, що не є релевантними об'єктами щодо досліджуваного питання даної державної ОМТ за скороченою

процедурою в частині показання для застосування та компараторів, зазначені результати не представляються у висновку уповноваженого органу. Додатково необхідно звернути увагу, що авторами публікації Shemesh E et al., 2015 не було знайдено як плацебо-контрольованих досліджень ФЗТ, так і клінічних досліджень з безпосереднім прямим порівнянням велаглуцерази альфа та визначеними компараторами таліглуцераза альфа, іміглуцераза (англ. head-to-head trials). Результати представлено авторами публікації у вигляді опису досліджень без узагальнення результатів за допомогою проведення мета-аналізу, мережевого мета-аналізу.

Отже, за висновками авторів систематичного огляду для вибору серед трьох схвалених представників ферментної замісної терапії, докази рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про те, що у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, або після перерви в лікуванні довше одного року, ці препарати є клінічно еквівалентними протягом першого року лікування щодо підвищення концентрації гемоглобіну та тромбоцитів у пацієнтів з цитопенією, щодо зменшення спленомегалії та гепатомегалії, а також для досягнення зниження сироваткових біомаркерів, таких як хітотриозидаза або CCL18-PARC. За той самий період не виявлено очевидних відмінностей у профілі безпеки, особливо щодо реакцій гіперчутливості, пов'язаних з інфузією. Автори публікації роблять висновок, що за даними рандомізованих контрольованих досліджень, які були розглянуті у систематичному огляді, немає жодних доказів, які б підтверджували вибір одного лікарського засобу над іншим для лікування пацієнтів, які раніше не отримували лікування, що дозволяє клініцистам давати рекомендації пацієнтам, враховуючи немедичні міркування, наприклад, вартість лікарського засобу.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості публікації Shemesh E et al., 2015 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)<sup>27</sup>. В систематичному огляді вивчається чітко визначене клінічне питання, критерії включення/ виключення зазначені у публікації. Представлена інформація про проведений вичерпний пошук літературних джерел. Два незалежних експерти провели відбір та оцінку досліджень та провели вилучення даних. Виключені дослідження перераховані, представлені відповідні характеристики включених досліджень. Методологічна якість включених досліджень оцінена, використовуючи інструмент оцінки ризику упередженості Cochrane та повідомлена належним чином. Оскільки мета-аналіз не проводився, оцінка гетерогенності між дослідженнями не проводилась, для оцінки упередженості звітності не будували діаграму воронки (funnel plot), у систематичному огляді не обговорюються коментарі щодо упередженості звітності, оскільки в огляд

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

включено менше 10 досліджень; про конфлікт інтересів не заявлено та не зазначено джерела підтримки.

Таким чином, публікація Shemesh E et al., 2015 відповідає більшості критеріям оцінки SIGN (2015), встановлена висока методологічна якість, ризик систематичної помилки в отриманих результатах незначний.

**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.

Згідно з листом МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 медичними технологіями порівняння для ЛЗ велаглуцераза альфа є таліглуцераза альфа, іміглуцераза альфа, еліглустат, міглулат та найкраща підтримуюча терапія (НПТ). Проте, відповідно до Настанови компаратором має бути ЛЗ або інша медична технологія порівняння, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовується у клінічній практиці. В тому числі - включені до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, та в установленому порядку зареєстровані в Україні для відповідного показання та лінії лікування. Враховуючи те, що відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності було встановлено, що систематичний огляд не містить результатів клінічної ефективності НПТ, ЛЗ еліглустат та міглулат не зареєстровані в Україні та не включені до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, а отже не є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, НПТ, еліглустат та міглулат не можуть розглядатися як медичні технології порівняння для проведення аналізу впливу на показники бюджету. Також звернення МОЗ України не містить інформації щодо кількості пацієнтів, які отримують ту чи іншу терапію у “новому сценарії”.

Як показують міжнародні публікації рекомендацій ведення пацієнтів із хворобою Гоше типу 1, досвід та організація надання медичної допомоги щодо визначення відповідності критеріям початку ФЗТ, оцінки необхідності подальшої терапії та підбір дози мають відбуватись в індивідуальному порядку з урахуванням потреб кожного пацієнта. За результатами клінічного, лабораторного та інструментального моніторингу кожного пацієнта мультидисциплінарною комісією із клінічних експертів приймається рішення

щодо можливості переключення пацієнтів з одного лікарського засобу на інший (серед представників ФЗТ).

Отже, враховуючи невизначеність щодо розподілу потенційної кількості дорослих пацієнтів, які можуть отримувати лікування велаглюцеразою альфа, таліглюцеразою альфа та іміглюцеразою в рамках “нового сценарію” та відсутність даних щодо клінічно підтвердженої можливості переведення пацієнтів України на терапію велаглюцеразою альфа у наданих МОЗ України додаткових матеріалах, результати аналізу впливу на бюджет та порівняння із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, не представлено.

Тому уповноваженим органом було проведено розрахунок витрат на одне введення та на річний курс застосування ФЗТ для лікування хвороби Гоше 1 типу на одного пацієнта (таблиця 3). Розрахунки було проведено відповідно до рекомендованих доз, зазначених в інструкціях для медичного застосування ЛЗ, з урахуванням, що середня вага дорослого пацієнта становить 70 кг, вага дитини – 30 кг. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням необхідної кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 3. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ФЗТ для лікування хвороби Гоше 1 типу на одного пацієнта

Параметр	Велаглюцераза альфа	Таліглюцераза альфа	Іміглюцераза
Форма випуску та дозування	порошок для розчину для інфузій, по 400 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці	порошок ліофілізований для розчину для інфузій по 200 ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці	порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД по 1 або 5 флаконів з порошком у картонній коробці
Схема застосування, ОД/кг	60		
Кратність введення в рік	26		

Ціна за 1 флакон, грн*	33 909,64 <sup>28</sup>	10 230,00 <sup>29</sup>	30 888,85 <sup>30</sup>
<i>Дорослі</i>			
Кількість флаконів на 1 введення	11	21	11
Витрати на 1 введення, грн	373 006,04	214 830,00	339 777,35
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	9 698 157,04	5 585 580,00	8 834 211,10
<i>Діти</i>			
Кількість флаконів на 1 введення	5	9	5
Витрати на 1 введення, грн	169 548,20	92 070,00	154 444,25
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	4 408 253,20	2 393 820,00	4 015 550,50

\*відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 для проведення розрахунків було використано останні доступні вартості лікарських засобів за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель

Відповідно до проведених розрахунків на одне введення ЛЗ велаглюцераза альфа необхідно 11 флаконів на одного дорослого пацієнта та 5 флаконів на одну дитину, що у вартісному вимірі (26 введень) становить 9 698 157,04 грн та 4 408 253,20 грн на 1 рік відповідно. На одне введення ЛЗ таліглюцераза альфа необхідно 21 флакон на одного дорослого пацієнта та 9 флаконів на одну дитину, що у вартісному вимірі (26 введень) становить 5 585 580,00 грн та 2 393 820,00 грн в часовому горизонті на 1 рік відповідно. На одне введення ЛЗ іміглюцераза необхідно 11 флаконів на одного дорослого пацієнта та 5 флаконів на одну дитину, що у вартісному вимірі (26 введень) становить 8 834 211,10 грн та

<sup>28</sup> ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Велаглюцераза альфа 400 ОД)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 19.11.2021 № 09/387-11/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-001186-b>

<sup>29</sup> ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Іміглюцераза або таліглюцераза альфа, або велаглюцераза альфа 200 ОД або 400 ОД)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 17.09.2021 № 09/209-09/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-07-02-002838-c>

<sup>30</sup> ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Іміглюцераза 400 ОД)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 13.10.2021 № 09/288-10/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012777-c>

4 015 550,50 грн в часовому горизонті на 1 рік відповідно. Отже, проведений аналіз витрат на застосування ФЗТ для лікування хвороби Гоше 1 типу на одного пацієнта свідчить про те, що найменш витратною опцією лікування є терапія таліглуцеразою альфа, найдорожчою – велаглуцеразою альфа.

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 заявлену медичну технологію станом на 01.07.2022 (таблиця 4).

Таблиця 4. Ціни на лікарський засіб велаглуцераза альфа в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна	Ціна в еквіваленті*
Республіка Польща	4 827,60 злотих <sup>31</sup>	31 314,23 грн
Словацька Республіка	1 795,92 євро <sup>32</sup>	54 599,02 грн
Чеська Республіка	інформація недоступна <sup>33</sup>	
Латвійська Республіка	відсутня <sup>34</sup>	
Угорщина	відсутня <sup>35</sup>	
Білорусь	інформація недоступна <sup>36</sup>	
Болгарія	2 400,96 болгарських лев <sup>37</sup>	37 320,04 грн
Сербія	відсутня <sup>38</sup>	
Хорватія	10 713,67 кун <sup>39</sup>	43 246,80 грн

<sup>31</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>

<sup>32</sup> <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

<sup>33</sup> <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

<sup>34</sup> <https://www.vmmvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

<sup>35</sup> [http://www.neak.gov.hu/felso\\_menu/szakmai\\_oldalak/gyogyszerek\\_segedeszkoz\\_gyogyfurdo\\_tamogatas/egeszsegugyi\\_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges\\_PUPHA.html](http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszerek_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html)

<sup>36</sup> <http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/tsentralizovannye-zakupki.php>

<sup>37</sup> <https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

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

<sup>39</sup> <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>



Боснія і Герцоговина	відсутня <sup>40</sup>	
Словенія	1 241,59 євро <sup>41</sup>	37 746,45 грн
Чорногорія	відсутня <sup>42</sup>	
Румунія	інформація недоступна <sup>43</sup>	
Греція	інформація недоступна <sup>44</sup>	
Албанія	відсутня <sup>45</sup>	
Молдова	відсутня <sup>46</sup>	
Литва	відсутня <sup>47</sup>	
Естонія	відсутня <sup>48</sup>	

\*за офіційним курсом НБУ станом на 01.07.2022<sup>49</sup>.

Отже, ціна на лікарський засіб велаглуцераза альфа за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 33 909,64 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті, окрім ціни у Республіці Польща, яка є на 8% нижчою.

**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.

<sup>40</sup> <http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

<sup>41</sup> <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

<sup>42</sup> [https://fzoeg.me/ckfinder/userfiles/files/folder\\_13/Lista%20lijekova%20decembar%202022\\_g.pdf](https://fzoeg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20lijekova%20decembar%202022_g.pdf)

<sup>43</sup> <http://cnas.ro/page/lista-medicamentelor-2019.html>

<sup>44</sup> <https://www.eof.gr/web/guest>

<sup>45</sup> <https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

<sup>46</sup> <http://www.cnam.md/?page=157&>

<sup>47</sup> <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>

<sup>48</sup> <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

<sup>49</sup> <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закупаються 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 13.07.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу велаглуцераза альфа для лікування хвороби Гоше тип 1 (дорослих та дітей). Відповідно до п. 22 Порядку висновків уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Державна ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу велаглуцераза альфа та препаратами порівняння таліглуцераза альфа, іміглуцераза для лікування хвороби Гоше тип 1 проведена на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5 пункту 8 Порядку за зверненням МОЗ.

Станом на дату підготовки висновку міглустат, еліглустат не зареєстровані в Україні та не включені до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я; відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу лікування пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 здійснюється за допомогою ферментної замісної терапії; відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 16.02.2022 № 25-04/4617/2-22, станом на 2022 рік 65 пацієнтів з хворобою Гоше типу 1 (51 дорослих і 14 дітей) отримують іміглуцеразу, велаглуцеразу альфа, таліглуцеразу альфа. Таким чином, міглустат, еліглустат та найкраща підтримуюча терапія не є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні та були визначені не релевантними компараторами для України.

За результатами аналізу наявності велаглуцерази альфа у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб не включений в Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "ХВОРОБА ГОШЕ", затверджений наказом МОЗ України від 19.08.2015 №529. Однак вищезазначений Уніфікований клінічний протокол мав бути переглянутий у липні 2018 року, а відтак його необхідно використовувати з обережністю.

За результатами аналізу міжнародних третинних джерел доказових даних знайдені рекомендації щодо фармакотерапії хвороби Гоше 1 типу (роки публікацій 2011-2022 рр.), в яких зазначено, що для лікування пацієнтів з хворобою Гоше рекомендовано застосовувати у якості першої лінії терапії ферментну замісну терапію із зазначенням критеріїв початку терапії, очікуваної відповіді на лікування та критеріями припинення лікування. Альтернативні методи лікування дорослих пацієнтів із симптомами хвороби Гоше 1 типу з легким та середнім ступенем тяжкості: міглустат (можна застосовувати у пацієнтів, які не можуть або не бажають приймати ферментну замісну терапію) та еліглустат (як перша лінія терапії або як продовження терапії після ферментної замісної терапії).

Додатково знайдено та проаналізовано документ Департаменту охорони здоров'я Австралії 2022 року, який описує організаційні умови та вимоги отримання доступу до певних лікарських засобів для лікування хвороби Гоше (тип 1) у рамках Програми «Ліки, що рятують життя», в якому зазначено, що лікарі можуть подати запит на найбільш відповідний препарат для лікування пацієнта (іміглюцераза, велаглюцераза альфа, таліглюцераза альфа). В наданих рекомендаціях зазначені початкові критерії прийнятності, постійні критерії прийнятності та критерії припинення ферментної замісної терапії.

За результатами пошуку вторинних джерел інформації щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки велаглюцерази альфа та препаратами порівняння таліглюцераза альфа, іміглюцераза для лікування хвороби Гоше тип 1 було встановлено, що на момент підготовки висновку у відкритому доступі відсутні вторинні джерела доказових даних, які включали в себе клінічні дослідження з безпосереднім прямим порівнянням велаглюцерази альфа та визначеними компаратором таліглюцераза альфа (англ. head-to-head trials).

Для подальшого аналізу був обраний систематичний огляд *Shemesh E et al., 2015* (високої методологічної якості), метою якого було узагальнення наявних доступних даних рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності та безпеки ферментної замісної терапії та субстрат редуційної терапії для лікування дорослих та дітей з хворобою Гоше.

У даний систематичний огляд було включено 8 досліджень, з них 6 - вивчали ефективність та безпеку ферментної замісної терапії у пацієнтів з хворобою Гоше (порівняння різних доз іміглюцерази, велаглюцерази альфа, таліглюцерази альфа, порівняння алглюцерази з іміглюцеразою, порівняння частоти введення іміглюцерази) та 2 дослідження, в яких вивчали ефективність та безпеку субстрат редуційної терапії.

У клінічному дослідженні тривалістю 9 місяців (*Ben Turkia, 2013*) порівнювали між собою клінічну ефективність та безпеку іміглюцерази 60 ОД/кг та велаглюцерази альфа 60 ОД/кг кожні два тижні (у групу іміглюцерази було включено 17 пацієнтів у групу велаглюцерази - 17 пацієнтів). Із 34 пацієнтів 20

пацієнтів (59%) мали попередню спленектомію, а 9 (26%) були дітьми. За даними *Ben Turkia, 2013* не було виявлено суттєвої різниці між іміглюцеразою і велаглюцеразою альфа щодо динаміки концентрації гемоглобіну, кількості тромбоцитів, коли в аналіз були включені всі учасники дослідження (однак, коли учасники з спленектомією в анамнезі були виключені з аналізу, спостерігалася значна різниця на користь іміглюцерази). Не було виявлено суттєвої різниці щодо зміни розміру печінки та розміру селезінки, рівня хітотріозидази або CCL18-PARC. Подібна частота побічних ефектів, пов'язаних з прийомом препарату (більшість пов'язаних з інфузією), була зареєстрована для двох досліджуваних лікарських засобів.

У дослідженні порівняння дози 45 ОД/кг велаглюцерази альфа vs 60 ОД/кг кожні 2 тижні (*Gonzalez, 2013*) не було описано пов'язаних з лікуванням реакцій гіперчутливості або серйозних побічних ефектів, які загрожували життю. За результатами *Gonzalez, 2013* через 12 місяців не було суттєвої різниці в концентрації гемоглобіну серед пацієнтів з встановленим діагнозом хвороби Гоше 1 типу групи велаглюцерази альфа 45 ОД/кг і 60 ОД/кг кожні два тижні (MD -0,04, 95% CI від -1,16 до 1,08); щодо кількості тромбоцитів (MD - 12,32, 95% CI від -50,04 до 25,40); щодо розмірів печінки – (MD 264,85, 95% CI від -206,68 до 736,38) та щодо розмірів селезінки (MD 261,51, 95% CI від -1201,05 до 678,03). Що стосується рівня біомаркерів, то після 12 місяців лікування учасники з підтвердженою хворобою Гоше 1 типу, які отримували 60 ОД/кг велаглюцерази альфа кожні два тижні, мали більший відсоток зниження (від вихідного рівня) активності хітотріозидази в плазмі крові порівняно з пацієнтами, які отримували велаглюцеразу альфа 45 ОД/кг (MD 22,61, 95% CI від 7,65 до 37,57), та CCL 18-PARC (MD 16,70, 95% CI від 1,51 до 31,89) відповідно.

Додатково необхідно звернути увагу, що авторами публікації *Shemesh E et al., 2015* не було знайдено як плацебо-контрольованих досліджень ферментної замісної терапії, так і клінічних досліджень з безпосереднім прямим порівнянням велаглюцерази альфа та одним із визначених компараторів таліглюцераза альфа (англ. head-to-head trials). Авторами публікації результати щодо ефективності та безпеки ферментної замісної терапії представлені у вигляді опису досліджень без їх узагальнення за допомогою проведення мета-аналізу, мережевого мета-аналізу.

Враховуючи невизначеність щодо розподілу потенційної кількості дорослих пацієнтів, які можуть отримувати лікування велаглюцеразою альфа, таліглюцеразою альфа та іміглюцеразою в рамках “нового сценарію” та відсутність даних щодо клінічно підтвердженої можливості переведення пацієнтів України на терапію велаглюцеразою альфа у наданих МОЗ України додаткових матеріалах, результати аналізу впливу на бюджет та порівняння із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, не представлено.

Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ферментної замісної терапії для лікування хвороби Гоше 1 типу на одного пацієнта показав, що на одне введення лікарського засобу велаглюцераза альфа необхідно 11 флаконів на одного дорослого пацієнта та 5 флаконів на одну дитину, що у вартісному вимірі (26 введень) становить 9 698 157,04 грн та 4 408 253,20 грн на 1 рік відповідно. На одне введення лікарського засобу таліглюцераза альфа необхідно 21 флакон на одного дорослого пацієнта та 9 флаконів на одну дитину, що у вартісному вимірі (26 введень) становить 5 585 580,00 грн та 2 393 820,00 грн в часовому горизонті на 1 рік відповідно. На одне введення лікарського засобу іміглюцераза необхідно 11 флаконів на одного дорослого пацієнта та 5 флаконів на одну дитину, що у вартісному вимірі (26 введень) становить 8 834 211,10 грн та 4 015 550,50 грн в часовому горизонті на 1 рік відповідно. Отже, проведений аналіз витрат на застосування ферментної замісної терапії для лікування хвороби Гоше 1 типу на одного пацієнта свідчить про те, що найменш витратною опцією лікування є терапія таліглюцеразою альфа, найдорожчою – велаглюцеразою альфа.

Таким чином, хвороба Гоше 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, відповідно до положень Концепції<sup>50</sup> Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів. Ведення пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу передбачає лікування ферментною замісною терапією при умові відповідності критеріям початку терапії та критеріям оцінки ефективності ферментної замісної терапії. За результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою встановлено, що велаглюцераза альфа, іміглюцераза, таліглюцераза альфа порівняно ефективні та безпечні при лікуванні пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу. Велаглюцераза 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, зважаючи на вищевикладене, при умові, що пацієнт відповідатиме критеріям для ферментної замісної терапії, при прийнятті рішення щодо вибору конкретного лікарського засобу для початку терапії необхідно враховувати економічний критерій щодо показників витрат на схему застосування та результати аналізу впливу на показники бюджету для відповідної популяції пацієнтів, обираючи найменш витратну терапію.

<sup>50</sup> <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

Рекомендовано продовжити забезпечення пацієнтам з хворобою Гоше 1 типу доступ до специфічного лікування, яке вони наразі отримують, враховуючи критерії оцінки ефективності ферментної замісної терапії та критерії виключення з програми лікування ферментною замісною терапією при хворобі Гоше.

Додатково необхідно проводити моніторинг та збір реальних даних щодо кількості пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу в Україні та показників ефективності, безпеки лікування з подальшим їх аналізом з метою повторної оцінки на основі отриманих даних.

#### **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.