



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: агалсидаза 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: 26.09.2022.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза альфа за показанням лікування пацієнтів з хворобою Фабрі була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункту 5 пункту 8 (лист МОЗ України від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22) та підпункту 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 08.09.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

РЕПЛАГАЛ, концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл по 3,5 мл концентрату у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник – Шайєр Фармасьютікалз Ірландія Лімітед, Ірландія.

Заявник – Шайєр Фармасьютікалз Ірландія Лімітед, Ірландія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

РЕПЛАГАЛ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Агалсидаза альфа/Agalsidase alfa

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

діюча речовина: agalsidase alfa; 1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 1 мг агалсидази альфа; 1 флакон зі 3,5 мл концентрату містить 3,5 мг агалсидази альфа;

допоміжні речовини: натрію фосфат однозаміщений, моногідрат; полісорбат 20; натрію хлорид; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл по 3,5 мл концентрату у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування Реплагалом повинно проводитись під наглядом лікаря, що має досвід поводження із пацієнтами із хворобою Фабрі або з іншими вродженими метаболічними захворюваннями.

Реплагал застосовують в дозі 0,2 мг/кг маси тіла через тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 40 хвилин, з використанням внутрішньовенної системи з повним фільтром.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Дослідження за участю пацієнтів віком понад 65 років не проводились, і на сьогодні для таких пацієнтів режим дозування не може бути рекомендований, оскільки безпека та ефективність досі не встановлені.

Порушення функції печінки

Дослідження за участю пацієнтів із печінковими порушеннями не проводились.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із нирковими порушеннями немає необхідності у коригуванні дози. Тяжкі порушення функції нирок (eGFR <60 мл/хв) можуть обмежувати ниркову реакцію на ферментну замісну терапію. Щодо пацієнтів із діалізом або після трансплантації нирки доступна лише обмежена інформація, коригування дози не рекомендується.

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

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

РЕПЛАГАЛ, реєстраційне посвідчення № UA/15890/01/01, термін дії з 06.04.2017 по 06.04.2023².

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 A16A B03.

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

Державну оцінку медичних технологій (далі - ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ визначеним показанням для подальшого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є лікування пацієнтів з хворобою Фабрі.

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

Тривала ензимна замісна терапія пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит α -галактозидази).

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 від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 зазначено, що державну ОМТ за скороченою процедурою необхідно провести для лікарського засобу агальсидаза альфа за показанням лікування пацієнтів з хворобою Фабрі.

Хвороба Фабрі 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 Фабрі — це рідкісна X-зчеплена лізосомна хвороба накопичення, спричинена мутаціями в гені GLA. У більшості випадків дефект даного гена призводить до недостатньої кількості ферменту альфа-галактозидази А (α -Gal A). Даний фермент необхідний для щоденного метаболізму гліколіпідів в організмі, в першу чергу глоботріазилцераміду (GL-3 або Gb3). Коли належний метаболізм GL-3 та інших подібних ліпідів не відбувається, GL-3 накопичується в більшості клітинах організму. У результаті прогресуюче накопичення глікосфінголіпідів призводить до пошкодження клітин, що викликає широкий

² <http://www.drlz.com.ua>

спектр симптомів від легких до важких, включаючи потенційно небезпечні для життя захворювання, такі як ниркова недостатність, серцева недостатність та інсульт, часто у відносно ранньому віці. Хвороба Фабрі є прогресуючою, деструктивною та потенційно небезпечною для життя хворобою³.

Розрізняють два основних фенотипи захворювання: тип 1 – класичний, і тип 2 – з пізнім початком. Обидва фенотипи призводять до ниркової недостатності та/або серцевих захворювань і ранньої смерті.

Пацієнти чоловічої статі з класичним фенотипом не мають або мають дуже низький рівень активності ферменту α -Gal A (менше 3% від норми), що призводить до накопичення GL-3 і споріднених гліколіпідів у більшості тканин організму особливо в капілярах та дрібних кровоносних судинах, в клітинах серця та нирок. Основні симптоми проявляються в дитинстві або у підлітковому віці. До них відносяться: акропарестезії (нестерпний біль у руках і ногах, який виникає при фізичному навантаженні, лихоманці, стресі тощо); ангіокератоми (червоні або сині висипання на шкірі); ангідроз або гіпогідроз (відсутність або помітне зниження потовиділення); шлунково-кишкові симптоми, включаючи біль у животі та спазми, а також часте випорожнення; характерна дистрофія рогівки (зірчастий малюнок рогівки, який видно під час офтальмологічного огляду). З віком системне накопичення GL-3, особливо в серці, призводить до аритмій, гіпертрофії лівого шлуночка, а потім до гіпертрофічної кардіоміопатії; при накопиченні GL-3 в нирках – до прогресуючої протеїнурії, ниркової недостатності; та/або до цереброваскулярних захворювань, включаючи транзиторні ішемічні атаки та інсульти.

Пацієнти чоловічої статі з фенотипом з пізнім початком (раніше даний фенотип називався кардіальним або нирковим варіантами) мають певну залишкову активність ферменту α -Gal A, проте у них також накопичуються GL-3, але меншою мірою та повільніше, і не виявляють ранніх симптомів, як при фенотипі 1 (тобто акропарестезії, гіпогідроз, ангіокератоми, дистрофія рогівки тощо). Пацієнти переживають нормальне дитинство та підлітковий вік і, як правило, мають захворювання нирок та/або серця на третьому-сьомому десятиліттях життя. Більшість пацієнтів із фенотипом з пізнім початком були виявлені за допомогою ферментного скринінгу у клініках при лікуванні серцево-судинних захворювань, гемодіалізі та трансплантації нирки.

Клінічні прояви у гетерозиготних жінок із класичним фенотипом відрізняються через випадкову інактивацію X-хромосоми і коливаються від безсимптомних до таких же важких, як у пацієнтів чоловічої статі. Пацієнти жіночої статі з фенотипом з пізнім початком можуть бути безсимптомними або мати ниркові та серцеві прояви захворювання пізніше. Приблизно 90% гетерозиготних жінок із класичним фенотипом мають характерну дистрофію рогівки, тоді як гетерозиготні жінки з фенотипом з пізнім початком зазвичай не мають характерних ознак ураження рогівки або інших ранніх проявів, що характерні для класичного фенотипу. Частота та тяжкість проявів у гетерозиготних жінок з фенотипом з пізнім початком почали досліджуватись

³ <https://www.fabrydisease.org/index.php/about-fabry-disease/what-is-fabry-disease>

нещодавно, і вони, як правило, менш часті та менш серйозні, ніж ті, що спостерігаються у їхніх родичів чоловічої статі з фенотипом з пізнім початком⁴.

За міжнародною класифікацією ВООЗ МКХ-11 хвороба Фабрі має код 5C56.01 (Fabry disease)⁵.

За інформацією бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORD)⁶ хвороба Фабрі є рідкісним панетнічним захворюванням, тобто зустрічається у всіх расових і етнічних групах, вражаючи чоловіків і жінок. За оцінками, класичний фенотип хвороби Фабрі вражає приблизно одного з 40 000 чоловіків. Фенотип з пізнім початком зустрічається в 3-10 разів частіше, ніж класичний фенотип, і в деяких популяціях може зустрічатися приблизно в 1 з 1500 до 4000 чоловіків.

За даними інформаційної онлайн-платформи Fabry Institute⁷ (останнє оновлення березень 2021), заснованої компанією Takeda Pharmaceutical, хвороба Фабрі вражає приблизно 1 із 40 000 чоловіків і приблизно 1 із 20 000 жінок. За результатами скринінгових досліджень новонароджених захворюваність на хворобу Фабрі різна в різних географічних регіонах: Італія – 1 з 4600 чоловіків (Spada M. et al., 2006), Іспанія – 1 з 7575 чоловіків (Colon C. et al., 2017), Австрія – 1 з 3859 новонароджених (Mechtler T. et al., 2012), Японія – 1 з 7057 новонароджених (Inoue T. et al., 2013), Тайвань – 1 з 1250 чоловіків та 1 з 40 840 жінок (Hwu et al., 2009), США – 1 з 7800 чоловіків (Scott C. et al., 2013).

Відповідно до даних відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet⁸ станом на березень 2022 року у всьому світі середня поширеність хвороби Фабрі при народженні становить приблизно 1/15 000, але хвороба Фабрі є недостатньо діагностованим станом, і частота може бути вищою.

За даними онлайн-ресурсу інформації MedlinePlus Національного інституту здоров'я (The National Institutes of Health)⁹ (останнє оновлення травень 2022 року), хвороба Фабрі вражає приблизно від 1 з 1000 до 1 з 9000 людей. Захворювання з фенотипом з пізнім початком є більш поширеним, ніж класичний фенотип хвороби Фабрі.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів із хворобою Фабрі складає 16 осіб віком від 15 до 59 років, з них 5 – отримують агалсидазу альфа.

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 роки¹⁰ (далі - Концепція). Мета Концепції - зменшити смертність від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищити якість життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом

⁴ <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>

⁵ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentfity%2f66996647>

⁶ <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>

⁷ <https://www.fabry-institute.com/burden-of-disease/epidemiology-of-fabry-disease>

⁸ [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fabry-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Fabry-disease&title=Fabry%20disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fabry-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Fabry-disease&title=Fabry%20disease&search=Disease_Search_Simple)

⁹ <https://medlineplus.gov/genetics/condition/fabry-disease/>

¹⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-p#Text>

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 щодо рекомендацій до застосування агалсидази альфа для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України:

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол)¹¹ щодо ведення пацієнтів із хворобою Фабрі.

Лікарський засіб агалсидаза альфа не включений до **чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011¹²).

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн (оскільки дане захворювання є орфаним, при пошуку даних були враховані консенсусні рекомендації):

1. Рекомендації щодо початку та припинення ферментної замісної терапії у пацієнтів із хворобою Фабрі: консенсусний документ Європейської робочої групи Фабрі, 2015 (Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document, 2015)¹³.

Критерії для початку ферментної замісної терапії (далі - ФЗТ).

Для чоловіків із класичним фенотипом лікування ФЗТ можна розглядати у пацієнтів віком від 16 років, навіть якщо у них немає симптомів або клінічних ознак ураження органів (рекомендація класу ІІВ). Діагноз у даних пацієнтів ґрунтується на наявності мутації гену GLA, відсутності або дуже низької

¹¹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹² <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

¹³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885911/>

активності ферменту α -Gal A та наявності принаймні одного з наступного: ангіокератома, вихрової кератопатії або дуже високий рівень lysoGb3.

Чоловіків і жінок із класичним фенотипом, а також чоловіків із фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі слід лікувати, як тільки з'являться ранні ознаки ураження органів (нирок, серця та/або ЦНС), що відповідають хворобі Фабрі (рекомендація класу I).

Лікування ФЗТ можна розглянути для пацієнтів жіночої статі з фенотипом з пізнім початком та ранніми клінічними ознаками, що відповідають хворобі Фабрі (рекомендація класу IIb).

Критерії припинення ФЗТ:

- недотримання > 50% інфузій (рекомендація класу I);
- відсутність регулярного спостереження (згідно з місцевими рекомендаціями) під час повторних візитів (рекомендація класу I);
- розвиток небезпечних для життя реакцій пов'язаних з інфузією, які не піддаються профілактиці, наприклад, анафілаксія (рекомендація класу I);
- рішення пацієнта (рекомендація класу I);
- термінальна стадія ниркової недостатності, без можливості трансплантації нирки, у поєднанні з розвиненою серцевою недостатністю (рекомендація класу IIa);
- термінальна стадія хвороби Фабрі або інші супутні захворювання з очікуваною тривалістю життя < 1 року (рекомендація класу IIb);
- тяжке зниження когнітивних функцій з будь-якої причини (рекомендація класу IIb);
- відсутність відповіді протягом 1 року, коли єдиним показанням для ФЗТ є невропатичний біль при отриманні максимальної підтримуючої терапії.

Дані критерії застосовуються як до пацієнтів чоловічої, так і до жіночої статі з класичним фенотипом і фенотипом із пізнім початком, за винятком критерію «відсутність відповіді, коли єдиним показанням для проведення ФЗТ є невропатичний біль», який застосовується до всіх пацієнтів, крім чоловіків, з класичним фенотипом хвороби Фабрі, оскільки чоловіки з класичним фенотипом і нейропатичним болем вважаються групою високого ризику розвитку ураження органів протягом короткого періоду часу.

Критерії відмови від початку ФЗТ:

- захворювання серця з обширним фіброзом, якщо захворювання серця, що пов'язане з хворобою Фабрі, є єдиним показанням до лікування (рекомендація класу I);
- термінальна стадія ниркової недостатності, без можливості трансплантації нирки, у поєднанні з розвиненою серцевою недостатністю (рекомендація класу IIa);
- термінальна стадія хвороби Фабрі або інші супутні захворювання з очікуваною тривалістю життя < 1 року (рекомендація класу IIb);
- тяжке зниження когнітивних функцій з будь-якої причини (рекомендація класу IIb).

2. Рекомендації з ведення та лікування дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі, 2018 (Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients, 2018)¹⁴.

Розробку даних рекомендацій було розпочато в липні 2014 року в Атланті, Джорджія, США на засіданні міжнародної групи експертів з хвороби Фабрі різних спеціалізацій. Було проведено кілька панельних дискусій для досягнення консенсусу всіма експертами.

Діагностика. Тестування активності ферменту α -Gal A має діагностичне значення для чоловіків. Однак підтвердження мутації в гені GLA є важливим для встановлення фенотипу хвороби, виключення доброякісних поліморфізмів, які призводять до зниження рівня активності ферменту α -Gal A, а також для проведення молекулярно генетичного тестування членів сім'ї з групи ризику. У жінок має бути підтверджено наявність мутації в гені GLA, оскільки активність ферменту α -Gal A часто знаходиться в межах норми. Необхідно оцінити характерні клінічні ознаки хвороби Фабрі (невропатичний біль, кардіоміопатія, ниркова недостатність).

Роль GL-3 у плазмі крові та/або сечі або підвищеного рівня lysoGL-3 та його аналогів в плазмі крові у пацієнтів чоловічої та жіночої статі з варіантами гену GLA невідомого значення (GLA variants of unclear significance, VUS) та нормальною (у пацієнтів жіночої статі) або зниженою активністю α -Gal A все ще потребує дослідження.

Докази накопичення лізосомального GL-3 за результатами біопсії нирок або серця, можуть знадобитися, коли інтерпретація генетичної мутації GLA є складною, особливо коли клінічні ознаки неспецифічні, коли розглядаються альтернативні або додаткові діагнози, або у випадках, коли є невизначеність щодо того, чи слід починати ФЗТ.

Лікування. Комплексне та своєчасне лікування дорослих пацієнтів із хворобою Фабрі має бути спрямоване на попередження (подальшого) прогресування необоротного пошкодження тканин та органної недостатності. Лікування повинно включати ФЗТ і симптоматичну терапію.

ФЗТ наразі доступна у вигляді агалсидази альфа (0,2 мг/кг маси тіла кожні два тижні) та агалсидази бета (1,0 мг/кг маси тіла один раз на два тижні).

Рекомендації групи експертів щодо початку ФЗТ у дорослих пацієнтів із хворобою Фабрі. Початок проведення ФЗТ вимагає підтвердженого діагнозу хвороби Фабрі; лікування слід спочатку обговорити з пацієнтом/родиною пацієнта.

Класичний фенотип хвороби Фабрі

1. Чоловіки, з симптомним або безсимптомним перебігом хвороби: слід розглянути можливість застосування ФЗТ, яка є доцільною для всіх пацієнтів у будь-якому віці.

2. Жінки, з симптомним перебігом хвороби: нейропатичний біль, больові кризи, нейропатія, асоційована з хворобою; протеїнурія/альбумінурія, НЕ пов'язана з іншими причинами; ознаки порушення функції нирок; інсульт або

¹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530533/>

транзиторна ішемічна атака; кардіологічні симптоми, не пов'язані з іншими причинами (задишка, посилене серцебиття, синкопе, біль у грудній клітці); рецидивуюча діарея; хронічна, інвалідизуюча дисфункція шлунково-кишкового тракту (якщо виключені альтернативні причини); непереносимість фізичних навантажень і порушення потовиділення.

3. Жінка, з безсимптомним перебігом хвороби: розглянути доцільність ФЗТ, якщо існують лабораторні, гістологічні або інструментальні ураження нирок, серця або ЦНС.

Доцільність ФЗТ також слід розглядати, якщо був виявлений нетиповий характер інактивації X-хромосоми з переважною експресією мутантного алеля GLA, з дуже низькою активністю або з відсутньою активністю α -Gal A, при наявності ознак і симптомів хвороби Фабрі.

Фенотип з пізнім початком хвороби Фабрі

Пацієнти чоловічої та жіночої статі:

- Слід розглянути ФЗТ, якщо існують лабораторні, гістологічні чи інструментальні докази ураження нирок, серця або ЦНС, навіть за відсутності типових симптомів хвороби Фабрі.

- Для інтерпретації патогенності будь-якого варіанта невідомого значення необхідно звернутися до спеціаліста з генетики та лікування хвороби Фабрі.

- Пацієнтам з добре охарактеризованим доброякісним поліморфізмом гена GLA не слід застосовувати ФЗТ.

- За відсутності явних патологічних змін тканин або клінічних симптомів, пов'язаних з хворобою Фабрі, ФЗТ може бути недоцільною, особливо у гетерозиготних пацієнтів жіночої статі. Дані пацієнти повинні перебувати під наглядом міждисциплінарної групи лікарів.

3. Консенсусні рекомендації щодо діагностики, ведення та лікування хвороби Фабрі у дітей, Франція, 2019 (Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients, 2019)¹⁵.

У даній публікації представлено пропозиції щодо діагностики, лікування та спостереження за дітьми з хворобою Фабрі, узгоджені Французькою робочою групою, до складу якої увійшли педіатри та генетики, які мають досвід лікування хвороби Фабрі.

У 2001 році Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило два лікарських засоби для проведення ФЗТ. Дані лікарські засоби застосовуються протягом усього життя і вводяться шляхом внутрішньовенної інфузії кожні два тижні. Агалсидаза альфа схвалена для дітей та підлітків віком від 7 років у дозі 0,2 мг/кг. Агалсидаза бета схвалена для дітей та підлітків віком від 8 років у дозі 1,0 мг/кг.

Початок ФЗТ у дитинстві може сповільнити або навіть зупинити прогресування ураження органів до того, як відбудуться незворотні зміни. Для хлопчиків і дівчаток із невропатичним болем, патологічною альбумінурією

¹⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30941742/>

(принаймні 3 мг/ммоль креатиніну), тяжким ураженням шлунково-кишкового тракту і абдомінальним болем чи ураженням серця слід розглянути застосування ФЗТ.

Група експертів вважає, що хлопчикам з безсимптомним перебігом хвороби може бути корисним ранній початок ФЗТ на основі таких критеріїв: наявність мутації гену GLA, що відповідає за класичний фенотип хвороби Фабрі; сімейний анамнез тяжкості захворювання у чоловіків; невизначена активність ферменту α -Gal A у лейкоцитах периферичної крові та рівень lysoGL-3 у плазмі понад 20 нмоль/л.

На даний момент немає даних, які б підтверджували ініціацію ФЗТ у дівчаток з безсимптомним перебігом хвороби, але, на думку експертів, дівчаткам, гетерозиготним за хворобою Фабрі і віком від 7 років, слід запропонувати ХСІ-тестування (X chromosome inactivation testing) та, у разі виявлення експресії мутантного алеля GLA, розглянути можливість ФЗТ.

4. Національний протокол щодо діагностики та лікування хвороби Фабрі, Національне управління охорони здоров'я Франції, 2021 рік (Protocole National de Diagnostic et de Soins, HAS: Maladie de Fabry, 2021)¹⁶.

Специфічне лікування хвороби Фабрі базується на ФЗТ (агалсидаза альфа або агалсидаза бета) або на лікуванні за допомогою фармацевтичного шаперону (мігаластат). Об'єднання даних методів лікування заборонене.

Доступні два специфічних препарати: агалсидаза альфа і агалсидаза бета, що дозволяють проводити тривалу замісну ферментну терапію у пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А та патогенний варіант GLA).

Показання:

- У гемізіготних чоловіків із класичним фенотипом хвороби Фабрі ФЗТ пропонується з 18 років навіть за відсутності симптомів.
- У гемізіготних чоловіків із фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі: початок специфічного лікування не буде систематичним до 35 років, але його слід обговорити і прийняти рішення за результатами мультидисциплінарної консультаційної зустрічі.
- Гетерозиготним жінкам із класичним фенотипом ФЗТ може бути рекомендована залежно від клінічних та параклінічних ознак, рішення пацієнтки та профілю інактивації Х-хромосоми.
- У гетерозиготних жінок із фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі специфічне лікування не буде систематичним до 40 років, але його слід обговорити і прийняти рішення за результатами мультидисциплінарної консультаційної зустрічі.

Специфічне лікування у дитячому віці:

- Рекомендується специфічне лікування у хлопчиків із класичним фенотипом хвороби Фабрі з 7-8 років.
- Зараз визнано, що хлопчики з класичним фенотипом захворювання з безсимптомним перебігом можуть отримати користь від раннього початку

¹⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3301584/en/maladie-de-fabry

специфічного лікування у віці від 7 до 8 років у разі виконання таких критеріїв: наявність мутації гена GLA, що вказує на класичний фенотип, сімейний анамнез важких форм захворювання у хлопчиків, невизначена активність ферменту α -Gal A в периферичних лейкоцитах, рівень lysoGb3 плазми більше 20 нмоль/л.

- Згідно з американськими рекомендаціями (Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR; Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab.* 2016 Feb;117(2):104-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26546059)¹⁷ починати лікування варто у віці від 10 до 13 років.

- Для неповнолітніх дівчат, гетерозиготних за хворобою Фабрі з безсимптомним перебігом, наразі немає конкретних рекомендацій. Проте рекомендовано проводити оцінку зміщення інактивації X-хромосоми з 8-річного віку, а за наявності несприятливого зміщення на користь експресії мутантного алеля GLA доцільно розглянути можливість специфічного лікування.

- За відсутності зміщення інактивації X-хромосоми на користь експресії мутантного алеля GLA ФЗТ не розпочинатимуть, але кожні 3–5 років необхідно проводити клінічний моніторинг.

- У дітей та підлітків із фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі немає показань для початку ФЗТ або терапії мігаластатом.

5. Рекомендації служби охорони здоров'я Ірландії щодо лікування хвороби Фабрі, 2022 (HSE Guidelines for the Treatment of Fabry Disease, Ireland, 2022)¹⁸.

Хвороба Фабрі підтверджується у дорослих пацієнтів та у пацієнтів дитячого віку лише у випадках, коли:

- є дефіцит ферменту α -галактозидази А;
- виявлено патогенний варіант гену GLA.

Визначення генотипу у пацієнтів жіночої статі має важливе значення, оскільки рівні ферментів можуть бути в межах норми.

Варіанти гена GLA невизначеного значення у пацієнтів із ураженням одного органу становлять діагностичну проблему. Якщо діагноз залишається невизначеним, підтверджуючі докази хвороби Фабрі можна отримати в результаті додаткових діагностичних процедур: біопсія ураженого органу (наприклад, нирки або серця); ознаки кардіоміопатії, пов'язаної з хворобою Фабрі на кардіальній магнітно-резонансній томографії (кМРТ); накопичення Gb3 в сечі; рівень lyso-Gb3 у плазмі крові $\geq 2,7$ нМ.

Лікування:

1) ФЗТ для дорослих (≥ 16 років) та дітей (< 16 років) із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі та які відповідають критеріям початку лікування ФЗТ: агалсидаза альфа у дозі 0,2 мг/кг внутрішньовенно через тиждень або агалсидаза бета 0,3-1,0 мг/кг внутрішньовенно через тиждень.

¹⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26546059/>

¹⁸ <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/protocols/hse-guidelines-for-the-treatment-of-fabry-disease.pdf>

2) Пероральна терапія для дорослих (≥ 16 років) та дітей (≥ 12 років масою тіла ≥ 45 кг) із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі та які відповідають критеріям початку лікування для мігаластату: мігаластат 123 мг (1 капсула) один раз перорально через день.

Пацієнт повинен дотримуватись медичних призначень та проходити відповідні обстеження, визначені клінічною командою.

Пацієнти дорослого віку

Критерії початку специфічного лікування:

Чоловікам із «класичним варіантом» (активність ферменту α -галактозидази А лейкоцитів $<5\%$ і класичний фенотип) при встановленні діагнозу слід розглянути специфічну терапію хвороби Фабрі.

У чоловіків із фенотипом з пізнім початком хвороби Фабрі та у дорослих жінок специфічну терапію хвороби Фабрі слід розпочинати, коли виконується один із наступних критеріїв:

- докази *захворювання нирок*, пов'язаного з хворобою Фабрі (одне з): хронічна хвороба нирок 2 або 3 стадія, стійка протеїнурія (у чоловіків >300 мг/24 години або підвищення співвідношення альбумін/креатинін або білок/креатинін; у жінок рідко прогресує термінальна стадія ниркової недостатності, якщо протеїнурія є єдиним проявом, спочатку слід спробувати застосовувати інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатори рецепторів до ангіотензину II мінімум протягом 12 місяців;

- докази *захворювання серця*, пов'язаного з хворобою Фабрі (одне з): товщина стінки лівого шлуночка >13 мм у чоловіків і >12 мм у жінок; індекс маси лівого шлуночка вище норми для віку та статі; пізнє накопичення гадолінію на КМРТ;

- *загальні симптоми* хвороби Фабрі: неконтрольований біль або шлунково-кишкові симптоми, що призводять до необхідності змінити спосіб життя або значно погіршують його якість.

Пацієнти, у яких єдиним критерієм прийнятності є симптоми зі сторони шлунково-кишкового тракту, повинні спочатку бути оглянуті та обстежені гастроентерологами та мають отримати відповідне лікування. Пацієнти, у яких єдиним критерієм прийнятності є біль, повинні спочатку бути оцінені командою спеціалістів з лікування болю та отримати відповідне лікування болю. Якщо симптоми, пов'язані з хворобою Фабрі, є єдиним показанням для розгляду специфічної терапії Фабрі, пробну терапію можна проводити протягом року з попередньо визначеними результатами, узгодженими щодо того, що становитиме позитивний ефект для контролю симптомів (зменшення потреби у знеболенні, зменшення часу втрати роботоздатності, значуще покращення показників оцінки болю та/або якості життя).

Критерії виключення:

- Наявність іншої небезпечної для життя хвороби або хвороби, при якій ФЗТ навряд чи покращить прогноз;
- пацієнти з хворобою Фабрі, які вважаються надто важкими, щоб отримати користь від ФЗТ (наприклад, непрацездатність після інсульту/деменція);

- термінальна стадія ниркової недостатності, що потребує діалізу за відсутності інших початкових критеріїв;
- мігаластат не рекомендується пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м²);
- перед початком будь-якої специфічної терапії хвороби Фабрі слід обговорити питання щодо вагітності.

Критерії припинення специфічного лікування:

1) Загальні - нестерпні та неминучі побічні реакції; супутня хвороба, при якій пацієнт не отримає значної користі від специфічного лікування хвороби Фабрі; на прохання пацієнта або опікуна; відсутність прихильності до терапії; якщо здоров'я та благополуччя медичного та/або середнього персоналу знаходяться під значною загрозою внаслідок дій або способу життя пацієнта; у випадку еміграції пацієнта за межі юрисдикції Республіки Ірландія, коли адміністрування та фінансування лікування стає відповідальністю Служби охорони здоров'я в новій країні проживання.

2) Специфічні - об'єктивні ознаки прогресування захворювання за клінічними критеріями, які не:

- вказують на вторинну патологію;
- пов'язані з природним віковим зниженням певних лабораторних показників;
- можна виправити зміною лікарського засобу чи медичного закладу;
- в межах норми відповідного лабораторного параметру;
- переважають за клінічною значущістю стабілізацію чи покращення одного з інших критеріїв.

Специфічні критерії припинення лікування можуть включати: зниження ШКФ більш ніж на 4 мл/хв/1,73 м² за рік та/або потреба в замісній нирковій терапії; погіршення симптомів серцевої недостатності; збільшення індексу маси ЛШ >6 г/м² протягом трьох років; порушення ритму, що потребує введення терапевтичного пристрою; нові прояви клінічно значущого нервово-судинного захворювання; посилення болю або симптомів з боку шлунково-кишкового тракту понад початковий рівень або відсутність покращення, якщо це єдині причини для початку лікування; відсутність зменшення рівня lysoGb3 у плазмі або його збільшення.

Пацієнти дитячого віку

Критерії початку специфічного лікування:

За наявності задокументованих клінічних проявів, пов'язаних із хворобою Фабрі, слід розглянути специфічну терапію. Наразі немає доказів того, що лікування безсимптомних дітей запобігає прогресуванню захворювання при класичному фенотипі та фенотипі з пізнім початком хвороби Фабрі.

Слід розпочинати специфічну терапію, коли виконується один або більше із наступних критеріїв:

- докази *захворювання нирок*, пов'язаного з хворобою Фабрі (одне з): стійка мікроальбумінурія; зниження передбачуваної/вимірюваної ШКФ;
- докази *захворювання серця*, пов'язаного з хворобою Фабрі (одне з): індекс маси лівого шлуночка за 2D echo/кМРТ вище норми для віку або збільшений на

2SD протягом періоду від 12 до 24 місяців; аритмії, вкорочення або подовження інтервалу PR при аналізі ЕКГ відповідно до віку;

- загальні симптоми хвороби Фабрі:

1) ізольований невропатичний біль, акропарестезія, підтверджена лікарем з лізосомальних розладів накопичення, є специфічною для хвороби Фабрі та не реагує на аналгезію, невропатичний біль часто є першим симптомом Фабрі у дітей і, отже, визначає пацієнтів з більш важким захворюванням, даний симптом виникає приблизно у 60% дітей із класичним фенотипом;

2) шлунково-кишкові симптоми, що впливають на якість життя (слід виключити такі причини дитячих шлунково-кишкових симптомів, як харчова алергія, целиакія або інфекції перед тим, як розглянути застосування ФЗТ при наявності шлунково-кишкових симптомах у дітей).

Критерії виключення: наявність іншої небезпечної для життя хвороби або хвороби, при якій ФЗТ навряд чи покращить прогноз; ситуації, коли пацієнт/опікуни вважають, що тягар лікування переважає користь.

Критерії припинення терапії:

- важкі побічні реакції, що загрожують життю, пов'язані з інфузією, які не піддаються стандартам лікування, включаючи десенсибілізацію;

- інша хвороба, яка загрожує життю пацієнта;

- недостатня прихильність до лікування;

- термінальна стадія ниркової недостатності внаслідок інших причин, які не піддаються лікуванню, без можливості трансплантації нирки;

- ситуації, коли пацієнт/опікуни вважають, що тягар лікування переважає користь.

6. Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Фабрі у педіатричних пацієнтів: документ Комітету з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології, 2022 (Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology, 2022)¹⁹.

Специфічне лікування хвороби Фабрі в педіатрії включає два ферментні лікарські засоби агальсидаза альфа і агальсидаза бета, схвалені для пацієнтів з 7 і 8 років відповідно.

Рекомендації для пацієнтів дитячого віку з симптомним перебігом хвороби Фабрі. Потрібно розпочинати ФЗТ незалежно від статі та навіть за наявності легких симптомів.

Рекомендації для пацієнтів дитячого віку з безсимптомним перебігом хвороби Фабрі. Хлопчикам із класичним фенотипом хвороби Фабрі ФЗТ показана з 7-8 років. Експерти досягли консенсусу щодо даної рекомендації, однак деякі автори рекомендують починати ФЗТ у віці старше 16 років, тоді як інші розглядають можливість початку ФЗТ у хлопчиків із безсимптомним перебігом хвороби із патогенним варіантом гену GLA, сімейним анамнезом важкого перебігу захворювання у чоловіків, невизначеною активністю ферменту α -Gal A і плазмовим рівнем lyso-GL3 > 20 нмоль/л.

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35238862/>

Немає даних, які б підтримували початок ФЗТ у дівчат з безсимптомним перебігом хвороби Фабрі, однак, в залежності від наявності важких мутацій в родині, прогресуючого збільшення рівня lyso-GL3 у плазмі крові або якщо є зміщення інактивації Х-хромосоми на користь експресії мутантного алеля гену GLA за результатом ХСІ-тестування (техніка наразі недоступна у Бразилії), початок ФЗТ може бути рекомендований.

Можливість початку ФЗТ у дітей, які мають пов'язану з хворобою Фабрі нефропатію, ще до появи мікроальбумінурії є гарним варіантом для запобігання більш вираженому майбутньому порушенню функції нирок. Для цього необхідна остаточна діагностика захворювання та наявність наступних факторів: підвищення рівня lyso-GL3 у плазмі крові, клубочкова гіперфільтрація, відкладення GL3 у нирковій тканині або ознаки ранньої ниркової недостатності.

Рекомендації пацієнтам з некласичним фенотипом (з пізнім початком). Пацієнти з некласичним фенотипом хвороби Фабрі (з пізнім початком), встановленим під час неонатального скринінгу або сімейного скринінгу, повинні перебувати під наглядом і розпочинати лікування за наявності будь-яких проявів захворювання, навіть ледве помітних.

Рекомендації пацієнтам з варіантами невідомого значення. У випадку пацієнтів із варіантами невідомого значення, виявленими під час неонатального або сімейного скринінгу, характеристика варіанту та обстеження членів родини можуть допомогти передбачити патогенність варіанту та сприяти призначенню більш специфічного тесту та початку лікування.

7. Експертна думка щодо розпізнавання, діагностики та лікування дітей і дорослих із хворобою Фабрі: міждисциплінарна перспектива Туреччини, 2022 (Expert opinion on the recognition, diagnosis and management of children and adults with Fabry disease: a multidisciplinary Turkey perspective, 2022)²⁰.

В даний час ФЗТ і терапія шапероном є двома доступними терапевтичними методами для лікування хвороби Фабрі, тоді як інші альтернативи, такі як субстрат-редукційна терапія, терапія на основі мРНК і генна терапія, знаходяться в розробці. Терапія шапероном (мігаластат) схвалена нещодавно, наразі не доступна в Туреччині.

Для проведення ФЗТ є два доступні лікарські засоби: агалсидаза альфа (0,2 мг/кг кожні 2 тижні) і агалсидаза бета (1 мг/кг кожні 2 тижні).

Консенсусні рекомендації щодо лікування хвороби Фабрі:

- Загальною терапевтичною метою для ведення пацієнтів із хворобою Фабрі має бути оптимізація як специфічного, так і неспецифічного додаткового лікування для запобігання або мінімізації наслідків ураження органів (наприклад, дисфункції нирок) і запобігання клінічним подіям (наприклад, інсульту), а також зменшення симптомів, таких як нейропатичний біль.

- Лікування хвороби Фабрі має здійснюватися досвідченою міждисциплінарною командою, враховуючи індивідуальний підхід і повинно включати ранній початок ФЗТ, рутинний моніторинг виявлення ознак ураження

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236382/>

органів у безсимптомних пацієнтів із фенотипом із пізнім початком і відповіді на терапію у пацієнтів, які отримували лікування. Повинна проводитись регулярна оцінка терапевтичних цілей та розглядатись використання додаткового лікування органоспецифічних ускладнень.

- Комісія експертів зазначає, що ФЗТ слід розпочинати якнайшвидше при появі ранніх клінічних ознак, пов'язаних із ураженням нирок, серця чи головного мозку, щоб досягти найкращої ефективності та уникнути незворотних патологічних змін.

- Пацієнтам чоловічої статі з класичним фенотипом хвороби Фабрі ФЗТ слід розпочинати негайно, коли є клінічні прояви, але її слід розглядати пацієнтам чоловічої статі старше 10 років навіть за відсутності клінічних ознак або симптомів ураження органів. Пацієнтів жіночої статі з класичним фенотипом або фенотипом з пізнім початком слід лікувати якнайшвидше за допомогою ФЗТ, якщо у них є симптоми, що вказують на ураження основних органів (нирки, серце чи мозок), або лабораторні, гістологічні чи інструментальні докази ураження основних органів.

- Не слід відмовлятися від лікування ФЗТ пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю або після трансплантації нирки, тих, хто перебуває на діалізі, або тих, хто має когнітивні порушення.

- Слід зазначити, що лікування агалсидазою альфа і агалсидазою бета є безпечним і добре переноситься під час вагітності та годування груддю, без побічних ефектів у матерів і дітей за результатами серії випадків. Тим не менш, необхідні подальші дослідження у вагітних пацієнтів із хворобою Фабрі, щоб краще зрозуміти переваги та ризики ФЗТ.

Додатково уповноваженим органом з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) було знайдено **рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії за Програмою “Ліки, що рятують життя” – Хвороба Фабрі, 2021 рік** (Life Saving Drugs Program – Fabry disease – Guidelines 2021)²¹.

Ці рекомендації містять загальні, початкові та поточні вимоги щодо доступу до лікування хвороби Фабрі у рамках програми “Ліки, що рятують життя” (далі – Програма).

Наразі лікування хвороби Фабрі за державні кошти в рамках Програми проводиться трьома препаратами – агалсидаза альфа (0,2 мг/кг на два тижні), агалсидаза бета (1 мг/кг на два тижні) та мігаластат (150 мг кожен другий день).

Усі пацієнти, які почали приймати препарат або перейшли на інший препарат в рамках Програми, повинні продовжувати терапію тим самим лікарським засобом протягом принаймні 12 місяців, якщо немає об'єктивних доказів клінічного погіршення або значних побічних реакцій.

Пацієнт повинен відповідати нижче перерахованим умовам, щоб мати доступ до лікування хвороби Фабрі за державні кошти у рамках Програми.

Згідно з вимогами пацієнт повинен: відповідати початковим і поточним критеріям прийнятності, що зазначені у даних рекомендаціях; брати участь в оцінці ефективності препарату шляхом періодичної оцінки згідно з даними

²¹<https://www.health.gov.au/resources/publications/lspd-fabry-guidelines>

рекомендаціями, або мати прийнятну причину не брати участь у періодичній оцінці; не страждати від будь-якого іншого захворювання, включаючи ускладнення або наслідки хвороби Фабрі, які можуть поставити під загрозу ефективність медикаментозного лікування.

Критерії виключення: пацієнти з супутніми захворюваннями, які можуть погіршити реакцію на ФЗТ або мігаластат; пацієнти з наявністю іншого небезпечного для життя або тяжкого захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; наявність іншого захворювання, від якого можна було б обґрунтовано очікувати, що це може поставити під загрозу ефективність ФЗТ або мігаластату.

Діагноз хвороби Фабрі повинен бути підтверджений дефіцитом активності ферменту α -Gal A в сироватці крові чи лейкоцитах або наявністю генетичних мутацій, які, як відомо, призводять до дефіциту активності ферменту α -Gal A.

Пацієнти повинні відповідати принаймні одному з наступних критеріїв, щоб мати право на лікування агалсидазою альфа, агалсидазою бета або мігаластатом:

1) Захворювання нирок, пов'язане з хворобою Фабрі

Біопсія нирки рекомендується всім пацієнтам, щоб надати інформацію для медичного прогнозу, виключити інші причини нефропатії, продемонструвати ознаки вогнищового гломерулярного склерозу або фіброзу, що не відповідає віковим змінам, якщо інші причини нефропатії були виключені, задокументувати значні гістологічні зміни, пов'язані з хворобою Фабрі.

Пацієнти з хворобою Фабрі чоловічої статі:

- рівень альбуміну >20 мкг/хв, як визначено двома окремими зразками, щонайменше через 24 години; та/або
- протеїнурія >150 мг/24 години; та/або
- співвідношення альбумін/креатинін вище верхньої межі норми у двох окремих зразках, щонайменше через 24 години; та/або
- захворювання нирок внаслідок тривалого накопичення глікосфінголіпідів у нирках.

Пацієнти з хворобою Фабрі жіночої статі:

- протеїнурія >300 мг/24 години з клінічними ознаками прогресування;
- захворювання нирок внаслідок тривалого накопичення глікосфінголіпідів у нирках.

2) Захворювання серця, пов'язане з хворобою Фабрі

Рекомендується підтвердження за допомогою біопсії міокарда, щоб виключити інші причини гіпертрофії.

Гіпертрофія лівого шлуночка, підтверджена даними МРТ серця або ехокардіограми, за відсутності артеріальної гіпертензії. Якщо артеріальна гіпертензія наявна, її слід лікувати оптимально протягом принаймні 6 місяців до подання заявки за цим критерієм.

Значна небезпечна для життя аритмія або порушення провідності.

3) Ішемічна хвороба судин

Показано при об'єктивному діагностуванні без виявлення інших причин або факторів ризику.

4) Неконтрольований хронічний біль

Неконтрольований хронічний біль, який не зникає незважаючи на використання максимальних доз анальгетиків і протиепілептичних препаратів для периферичної нейропатії. Пацієнти, які відповідають даному критерію, повинні надавати постійні докази відсутності ефекту при прийомі анальгетика, щоденник болю, підсумковий лист від лікуючого лікаря.

Лікування за державні кошти в рамках Програми може продовжуватися, якщо не виникає одна або кілька з наступних ситуацій: недотримання лікування належним чином; ненадання даних, копій результатів тесту та заповнення електронної таблиці Excel даними пацієнта з хворобою Фабрі, що підтверджують ефективність терапії; терапія не полегшує початкові симптоми захворювання; у пацієнта спостерігаються серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, яким не можна запобігти за допомогою відповідної терапії та/або коригування швидкості інфузії; пацієнт має побічну реакцію на мігаластат, яка не піддається лікуванню; у пацієнта розвивається інше небезпечне для життя або тяжке захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине лікування в рамках Програми; у пацієнта розвивається інший медичний стан, який може поставити під загрозу відповідь лікування в рамках Програми; умови, що перераховані у критеріях виключення.

У листі уточненні МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 для проведення державної ОМТ ЛЗ агалсидаза альфа запропоновані наступні компаратори: агалсидаза бета та найкраща підтримуюча терапія. Уповноваженим органом проведено 2 стратегії пошуку з метою оцінки клінічної ефективності та безпеки агалсидази альфа порівняно з агалсидазою бета та найкращою підтримуючою терапією для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агалсидази альфа та агалсидазу бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку агалсидазу альфа для лікування хвороби Фабрі у пацієнтів будь-якого віку.

Досліджувана популяція – пацієнти з хворобою Фабрі будь-якого віку.

Досліджуваний лікарський засіб – агалсидаза альфа (0,2 мг/кг кожні 2 тижні).

Компаратор – агалсидазу бета (1,0 мг/кг кожні 2 тижні).

Основні досліджувані результати – зміни концентрації глоботріазилцераміду (GL-3 або Gb3); оцінка функції нирок, оцінка функції серцево-судинної системи, оцінка болю, якість життя, побічні реакції (ПР).

Роки публікацій з 2010 року по 2022 рік, пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень у вільному доступі з вивченням ефективності та безпеки агалсидазу альфа порівняно з агалсидазою бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі. **Критерії виключення:** дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки,

доклінічні дослідження, клінічні дослідження, дослідження “випадок-контроль”, дослідження без порівняння та дослідження серій випадків, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** Fabry disease, Anderson-Fabry disease, enzyme replacement therapy, ERT, agalsidase alfa, agalsidase beta. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Review, Free full text, Full text, English.

За даними трьох баз було виявлено 13 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки відповідності публікацій клінічному питанню було відібрано 2 публікації для подальшого аналізу:

- El Dib R. et al., 2016²², Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 2016, Issue 7. Art. No.: CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.pub4;

- El Dib R. et al., 2017²³, Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies, *PLoS One*. 2017 Mar 15;12(3):e0173358. doi: 10.1371/journal.pone.0173358.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агалсидази альфа та найкращої підтримуючої терапії для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку агалсидази альфа для лікування хвороби Фабрі у пацієнтів будь-якого віку.

Досліджувана популяція – пацієнти з хворобою Фабрі будь-якого віку.

Досліджуваний лікарський засіб – агалсидаза альфа (0,2 мг/кг кожні 2 тижні).

Компаратор – найкраща підтримуюча терапія.

Основні досліджувані результати – зміни концентрації глоботріазилцераміду (GL-3 або Gb3); оцінка функції нирок, оцінка функції серцево-судинної системи, оцінка болю, якість життя, ПР.

Роки публікацій з 2010 року по 2022 рік, пошук літератури був обмежений англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень у вільному доступі з вивченням ефективності та безпеки агалсидази альфа порівняно з агалсидазою бета для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі. **Критерії виключення:** дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, клінічні дослідження, дослідження “випадок-контроль” дослідження без порівняння та дослідження серій випадків, дослідження, опубліковані не англійською мовою. **Ключові слова пошуку:** Fabry disease, Anderson-Fabry disease, enzyme replacement therapy, ERT, agalsidase alfa, best supportive care, best supportive therapy, placebo. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Review, Free full text, Full text, English.

²² <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006663.pub4/full?highlightAbstract=alfa%7Cagalsidas%7Cagalsidase%7Cbeta>

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296917/>

За результатом пошуку даних у трьох базах було виявлено 4 цитати. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано один систематичний огляд:

- El Dib R. et al., 2016, Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 2016, Issue 7. Art. No.: CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.pub4.

Таким чином, для подальшого представлення результатів щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агалсидази альфа, агалсидази бета та найкращої підтримуючої терапії відібрано 2 систематичні огляди: El Dib R. et al., 2016 та El Dib R. et al., 2017.

Метою систематичного огляду *El Dib R. et al., 2016*²⁴ була оцінка ефективності та безпеки ФЗТ порівняно з іншими втручаннями, плацебо або відсутністю терапії, для лікування хвороби Андерсона-Фабрі.

Дата останнього пошуку в реєстрі випробувань Кокранівської групи з муковісцидозу та генетичних розладів щодо вроджених помилок метаболізму: 8 липня 2016 рік.

Критеріями включення до даного систематичного огляду були рандомізовані та квазірандомізовані контрольовані клінічні дослідження, які досліджували застосування ФЗТ, агалсидаза альфа або агалсидаза бета, в будь-якій дозі протягом щонайменше одного місяця порівняно один з одним, з іншими втручаннями (наприклад, дієта з обмеженням жирів, лікарські засоби, фізичні вправи тощо), у пацієнтів з хворобою Фабрі будь-якого віку та будь-якого ступеня тяжкості захворювання. Діагноз повинен бути встановлений за допомогою визначення активності ферменту або за допомогою аналізу мутацій.

Первинні кінцеві точки ефективності:

- 1) зміни концентрації глоботріаозилцераміду (Gb3) у плазмі та тканинах (тобто ендотеліальних клітинах);
- 2) смерть від будь-якої причини;
- 3) біль: акропарестезія (вимірюється інтенсивність та тривалість акропарестезії, як повідомляє пацієнт); кризи хвороби Фабрі (епізоди нестерпного болю).

Вторинні кінцеві точки ефективності:

- 1) функція нирок (наприклад, зниження сироваткового креатиніну та протеїнурії; кліренс креатиніну та інуліну);
- 2) симптоми та ускладнення захворювання, такі як поява ниркової недостатності, шкірних, цереброваскулярних і серцевих ускладнень на основі таких спостережень: рівень креатиніну в сироватці крові, протеїнурія (співвідношення білка в сечі до креатиніну в сечі в мг/дл), ЕКГ, параметри ехокардіографії (товщина структур серця, об'єм лівого шлуночка, показники систолічної та діастолічної функції, частота серцевих скорочень), неврологічне обстеження, МРТ голови, толерантність до фізичних навантажень та оцінка симптомів хвороби Фабрі;

²⁴ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006663.pub4/full?highlightAbstract=alfa%7Cagalsidas%7Cagalsidase%7Cbeta>

- 3) гістологічний аналіз мікросудинних капілярних ендотеліальних відкладень Gb3 у зразках біопсії;
- 4) якість життя;
- 5) ПР.

В результаті було відібрано 9 досліджень: порівняння агалсидази альфа з плацебо представлено за результатами двох досліджень (далі - дослідження Hughes et al., 2008 та Schiffmann et al., 2001); порівняння агалсидази бета з плацебо - за результатами трьох досліджень (Banikazemi et al., 2007, Bierer et al., 2006 та Eng et al., 2001); порівняння агалсидаза альфа і агалсидаза бета - за результатами двох досліджень (Sirrs et al., 2014 та Vedder et al., 2007). Також у даному систематичному огляді представлено результати досліджень, в яких порівнювались ефективність та безпеку різних доз агалсидази альфа (Clarke et al., 2007, Hughes et al., 2013).

Авторами було проведено оцінку ризику упередженості включених досліджень за допомогою інструменту Cochrane. Встановлено, що включені до систематичного огляду дослідження ($n = 9$) мають ризик упередженості від низького до невизначеного. Авторами була проведена оцінка якості доказів за підходом GRADE. Встановлено, що якість доказів є від низької до дуже низької (високий ризик через конфлікт інтересів, неточність, невідповідність, відсутність статистичної потужності у випадку коли результат представлено за даними одного дослідження).

Оскільки основним досліджуваним клінічним питанням при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою є вивчити клінічну ефективність та безпеку агалсидаза альфа для лікування хвороби Фабрі у пацієнтів будь-якого віку порівняно з агалсидазою бета або найкращою підтримуючою терапією, нижче представлені результати систематичного огляду для порівнянь: агалсидаза альфа vs плацебо, агалсидаза альфа vs агалсидаза бета.

Агалсидаза альфа vs плацебо

Загальна кількість пацієнтів при порівнянні агалсидази альфа та плацебо $n = 41$: Hughes et al., 2008 ($n = 15$); Schiffmann et al., 2001 ($n = 26$). Співвідношення учасників у групах лікування та плацебо було різним: дослідження Schiffmann et al., 2001 – 14 пацієнтів отримували агалсидазу альфа, 12 пацієнтів отримували плацебо; у дослідженні Hughes et al., 2008 – 7 та 8 пацієнтів були рандомізовані відповідно до групи агалсидази альфа та плацебо. Обидва дослідження включали пацієнтів чоловічої статі; середній вік у дослідженні Hughes et al., 2008 – 37 років, у дослідження Schiffmann et al., 2001 включено пацієнтів віком від 16 до 56 років. Обидва дослідження тривали шість місяців, але в одному було додатково проведено 24 місяці відкритого спостереження (Hughes et al., 2008). В обох дослідженнях використовували однаковий режим дозування агалсидази альфа (внутрішньовенно в дозі 0,2 мг/кг).

Результати за первинними кінцевими точками

1. Зміни концентрації Gb3 у плазмі та тканинах. За оцінкою зміни концентрації Gb3 у плазмі за результатами досліджень Hughes et al., 2008 та Schiffmann et al., 2001 (дані отримані для 39 учасників з 41) не було статистично

значущої різниці між групами лікування, сумарна середня різниця MD -2,07 (95% CI від -6,64 до 2,50). Рівень неоднорідності високий ($I^2 = 91\%$).

За даними дослідження Schiffmann et al., 2001 не було статистично значущих відмінностей між групами лікування щодо підкатегорій: рівень Gb3 в осаді сечі, MD -812,00 (95% CI від -1897,83 до 273,83) і у тканинах нирок, MD -2,50 (95% CI від -9,47 до -4,47).

У дослідженні Hughes et al., 2008 повідомлялось про статистично значущу різницю між групами щодо рівнів Gb3 у міокарді при проведенні оцінки в період від трьох до шести місяців, MD 0,07 (95% CI від -0,35 до 0,49).

2. Смерть. Жодне з включених досліджень не повідомляло про даний результат.

3. Біль. У даних дослідженнях не було оцінено інтенсивність та тривалість акропарестезій, не представлено наявності або відсутності криз хвороби Фабрі. У дослідженні Schiffmann et al., 2001 повідомлялось про результати *короткої оцінки тяжкості болю* (The Brief Pain Inventory severity, BPI). Була статистично значуща різниця на користь групи агальсидаз альфа порівняно з плацебо в усіх досліджуваних підкатегоріях за періодом лікування: від одного до трьох місяців, MD -2,10 (95% CI від -3,79 до -0,41), від трьох до п'яти місяців, MD -1,90 (95% CI від -3,65 до -0,15), від п'яти до шести місяців MD -2,00 (95% CI від -3,66 до -0,34). У даному дослідженні також повідомлялось про *оцінку якості життя, пов'язаної з тяжкістю болю* (The Brief Pain Inventory pain-related quality of life). Не було статистично значущої різниці між групами в досліджуваних підкатегоріях у період від одного до трьох місяців, MD -0,90 (95% CI від -2,73 до 0,93) та від трьох до п'яти місяців, MD -1,80 (95% CI від -3,77 до 0,17). Проте, у період після п'яти і до шести місяців спостерігалася значна різниця на користь агальсидаз альфа, MD -2,10 (95% CI від -3,92 до -0,28).

Результати за вторинними кінцевими точками

1. Вплив терапії на функцію нирок. Про даний результат повідомлялося в одному дослідженні – Schiffmann et al., 2001. Для оцінки ШКФ використовували кліренс креатиніну та кліренс інуліну. Не було статистично значущої різниці між групами наприкінці лікування в підкатегоріях кліренсу креатиніну та кліренсу інуліну відповідно, MD 10,30 (95% CI від -15,37 до 35,97) і MD -0,50 (95% CI від 21,36 до 20,36), дані отримані для 24 учасників з 26.

За даними 21 пацієнта з 26 не було статистично значущої різниці між групами наприкінці лікування (через 6 місяців) за результатами гістологічного дослідження нирок та визначення чисельної фракції клубочків за підкатегоріями: клубочки з мезангіальним розширенням, MD -14,70 (95% CI -36,72 до 7,32); клубочки із сегментарним склерозом MD 3,80 (95% CI від -2,35 до 9,95) і “застарілі” клубочки (obsolescent glomeruli), MD 6,50 (95% CI від -8,93 до 21,93).

Симптоми та ускладнення захворювання (ниркова недостатність, шкірні, цереброваскулярні та серцеві ускладнення). Жодне з включених досліджень не повідомляло про даний результат.

2. Параметри ехокардіографії. За даними дослідження Hughes et al., 2008 не було статистично значущої різниці між групами для середньої товщини стінки ЛШ, MD -0,79 (95% CI від -3,62 до 2,04); внутрішній діаметр ЛШ

(діастолічний), MD -3,70 (95% CI від -11,73 до 4,33); внутрішній діаметр лівого шлуночка (систоличний), MD -2,70 (95% CI від -9,91 до 4,51); фракція викиду ЛШ, MD 1,88 (95% CI -4,68 до 8,44); дані отримані для 14 учасників з 15.

3. Гістологічний аналіз мікросудинних капілярних ендотеліальних відкладень Gb3 у зразках біопсії. Жодне з включених досліджень не повідомляло про даний результат.

4. ПР. Жодне з включених досліджень не повідомляло про даний результат.

5. Якість життя. Жодне з включених досліджень не повідомляло про даний результат.

Агалсидаза альфа vs агалсидаза бета

Для даного порівняння включено два дослідження із загальною кількістю рандомізованих пацієнтів $n = 103$ (Vedder et al., 2007 та Sirrs et al., 2014). Дослідження Vedder et al., 2007, було рандомізованим клінічним дослідженням за участю 36 учасників (18 чоловіків і 18 жінок) віком від 19 до 76 років, які проходили лікування протягом щонайменше 12 місяців. У дослідженні Vedder et al., 2007 порівнювалась доза агалсидази альфа 0,2 мг/кг та агалсидази бета 0,2 мг/кг кожні два тижні, що не відповідає визначеному у висновку уповноваженого органу PICO.

Дослідження Sirrs et al., 2014 було загальнонаціональним дослідженням усіх осіб, як чоловічої так і жіночої статі, у Канаді з хворобою Фабрі у віці від 5 до 85 років. У цьому дослідженні розглядалися дві когорти осіб (1a та 1b), які отримували ФЗТ. Оскільки учасники когорти 1a не були рандомізовані, до систематичного огляду планувалось включити дані 67 учасників когорти 1b, які були рандомізовані 1:1 на групи агалсидази бета (1,0 мг/кг кожні два тижні) або агалсидази альфа (0,2 мг/кг кожні два тижні). Кінцева клінічна точка у дослідженні Sirrs et al., 2014 була композитною (включає оцінку функції нирок, серця, неврологічних порушень або смерть). Так як дана клінічна точка не відповідає визначенню у систематичному огляді первинним та вторинним кінцевим точкам, результати даного дослідження у систематичному огляді не представлені.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган у висновку не представляє результати порівняння агалсидази альфа та агалсидази бета з систематичного огляду *El Dib R. et al., 2016*.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації *El Dib R. et al., 2016*, за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)²⁵. У систематичному огляді вивчається чітко визначене клінічне питання, критерії включення/виключення представлені у публікації. Пошук досліджень проведено більше ніж у двох базах (CENTRAL, MEDLINE, PubMed, Кокранівський реєстр випробувань кістозного фіброзу та генетичних розладів, EMBASE, LILACS), мовних обмежень не було. Відбір досліджень, які відповідали критеріям включення до огляду, проводило

²⁵ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

два автори, які незалежно опрацювали результати пошуку. Виключені дослідження перераховані, представлено характеристики включених досліджень. Методологічна якість включених досліджень оцінена за допомогою інструменту оцінки ризику упередженості Cochrane та повідомлена належним чином. В разі об'єднаного результату проводилась оцінка гетерогенності за розрахунком I^2 . У систематичному огляді не проведено оцінку упередженості звітності, так як для даного аналізу включено недостатню кількість досліджень (менше 10). У публікації надано інформацію щодо джерел підтримки.

Таким чином, публікація El Dib R. et al., 2016 відповідає більшості критеріям оцінки SIGN, встановлено високу методологічну якість.

Отже, результати щодо порівняльної клінічної ефективності агалсидази альфа та плацебо були представлені у систематичному огляді за даними двох рандомізованих плацебо контрольованих досліджень (Hughes et al., 2008 та Schiffmann et al., 2001), які включали пацієнтів чоловічої статі. Користь агалсидази альфа порівняно з плацебо із статистично значущою різницею була продемонстрована щодо рівнів Gb3 у міокарді в період лікування від трьох до шести місяців (MD 0,07 (95% CI від 0,35 до 0,49; дослідження Hughes et al., 2008); щодо короткої оцінки тяжкості болю (дослідження Schiffmann et al., 2001) в усіх досліджуваних підкатегоріях за періодом лікування: тривалість лікування від одного до трьох місяців (MD -2,10, 95% CI від -3,79 до -0,41), від трьох до п'яти місяців (MD -1,90, 95% CI від -3,65 до -0,15), від п'яти до шести місяців (MD -2,00, 95% CI від -3,66 до -0,34); за результатами оцінки якості життя, пов'язаної з тяжкістю болю (дослідження Schiffmann et al., 2001) у період після п'яти і до шести місяців (MD -2,10, 95% CI від -3,92 до -0,28). Жодне з включених досліджень не повідомляло про оцінку ПР та якості життя. Не було виявлено статистично значущої різниці між групами лікування за наступними кінцевими точками: зміна концентрації Gb3 у плазмі, рівень Gb3 в осаді сечі і у тканинах нирок, оцінка якості життя, пов'язаної з тяжкістю болю у період від одного до трьох місяців та від трьох до п'яти місяців, оцінка функції нирок, оцінка даних ехокардіографії.

Метою систематичного огляду El Dib R. et al., 2017²⁶ була оцінка ефективності та безпеки ФЗТ при хворобі Фабрі.

Автори зазначають, що оскільки попередній Кокранівський систематичний огляд (El Dib R. et al., 2016) не включав усі наявні дослідження, а включені РКД здебільшого мали занадто короткий період спостереження, щоб бути інформативними щодо ключових результатів, було проведено систематичний огляд клінічних когортних досліджень за участю пацієнтів із хворобою Фабрі, які отримували ФЗТ із об'єднаним аналізом пропорцій і лінійною регресією.

Критеріями включення до даного систематичного огляду були когортні дослідження (кількість зареєстрованих пацієнтів у кожному дослідженні більше п'яти), в яких вивчали застосування агалсидази альфа, агалсидази бета або відсутність терапії (тобто природній перебіг захворювання: пацієнти, які раніше не отримували лікування) у пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296917/>

(генетично, за допомогою ферментативного аналізу або біопсії) незалежно від віку, статі чи тяжкості захворювання. **Критерії виключення:** РКД, дослідження переключення (switching studies); дослідження, в яких пацієнти отримували або агальсидазу альфа або бета в одному наборі даних; дослідження, в яких не було зазначено лікарський засіб, що використовувався для ФЗТ.

Кінцеві точки ефективності: смерть від будь-якої причини, порушення з боку нирок (термінальна стадія захворювання нирок, що потребує діалізу; або трансплантація нирки), серцево-судинної системи (інфаркт міокарда; потреба в серцево-судинних пристроях; важка аритмія; або застійна серцева недостатність), цереброваскулярні порушення (інсульт; або транзиторна ішемічна атака), ПР (а саме: назофарингіт, риніт, закладеність носа, загострення алергічного риніту, задишка, кашель, запаморочення, припливи, свербіж, невралгія, нудота, блювання, діарея, біль у животі та артралгія).

Автори систематичного огляду не розглядали інфузійні реакції (такі як озноб, лихоманка та головний біль) як побічні явища, а також не розглядали серйозні ПР, оскільки вони могли збігатися з іншими клінічними результатами, про які повідомлялося в дослідженнях.

Статистичний аналіз. Проведено мета-аналіз пропорцій. Результати проаналізовано як дихотомічні змінні з відповідними довірчими інтервалами (confidence interval, CI 95%). Для виконання об'єднаного аналізу пропорцій була використана модель випадкових ефектів. Для узагальнення даних представлені діаграми “forest plot”. Статистично значуща різниця між двома втручаннями вимагала, щоб їхні об'єднані 95% CI не перекривались (did not overlap).

Оцінка гетерогенності та аналіз чутливості. Аналіз чутливості проведено лише за віком та періодом спостереження, оскільки було недостатньо кількості досліджень, які б містили інформацію щодо статі та фенотипу, щоб провести даний аналіз. Автори розглядали суперечливі результати між первинним аналізом і аналізом чутливості, коли різниця між пропорціями становила більше 3%. Для перевірки гетерогенності було використано статистику I^2 ; автори припускали, що гетерогенність була значущою, якщо $I^2 > 50\%$ з $p < 0,1$.

В результаті пошуку та відбору публікацій до даного систематичного огляду було включено 77 когортних досліджень (представлені за 135 окремими посиланнями) за участю 15 305 учасників, для проведення мета-аналізу пропорцій з них включено 39 когортних досліджень. Більшість включених досліджень (79,2%; $n = 61$) були доступні у вигляді повних текстів статей, а 20,7% ($n = 16$) були у вигляді рефератів. Більшість досліджень були проведені в країнах Європи ($n = 34$), менша кількість були міжнародними ($n = 16$), також дослідження проводились у США ($n = 10$), країнах Азії ($n = 9$), у Центральній та Південній Америці ($n = 6$), в Канаді ($n = 2$). Основні характеристики включених досліджень представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Основні характеристики включених досліджень

Характеристика	Всього	Агальсидаз альфа	Агальсидаз бета	Відсутність терапії
К-сть досліджень	77	29	31	20

К-сть пацієнтів	15 305	2 840	3 598	8 867
Середній % пацієнтів чоловічої статі	66,4	65,9	74,7	49,1
Середній вік	35,1	34,4	33,1	41,2
Кількість пацієнтів дитячого віку	277	194	50	33
Фенотип (n досліджень):				
класичний	7	2	3	3
з пізнім початком	0	0	0	0
класичний + з пізнім початком	4	0	1	2
не повідомлялось	66	27	27	15
Середній час спостереження, роки	3,8	3,3	3,9	4,5

Серед трьох досліджуваних груп не було статистично значущої різниці щодо середнього віку пацієнтів ($p = 0,10$); однак була статистично значуща різниця у відсотках чоловіків між групами, які отримували агальсидазу бета (74,7%), і групою відсутності терапії (49,1%) ($p = 0,01$). Період спостереження за пацієнтами був від п'яти місяців до 24,25 років із середнім періодом спостереження 3,8 років. Лише 1,8% ($n = 277$) від загального розміру оцінюваної вибірки становили діти.

У таблиці 2 представлено результати за визначеними у систематичному огляді клінічними точками.

Таблиця 2. Результати за клінічними точками*

Група	Смерть від будь-якої причини, CI 95%	Порушення з боку нирок, CI 95%	Серцево-судинні порушення, CI 95%	Цереб्रो-васкулярні порушення, CI 95%	Побічні реакції, CI 95%
Агальсидазу альфа	9% (0,03-0,16) $I^2=68,9\%$ $p=0,0066$ 6 КД ($n=344$)	15,3% (0,048-0,303) $I^2=77,2\%$ $p=0,0005$ 6 КД ($n=168$)	28% (0,07-0,55) $I^2=96,7\%$ $p<0,0001$ 4 КД ($n=524$)	11,1% (0,058-0,179) $I^2=70,5\%$ $p=0,0024$ 7 КД ($n=461$)	31,3% (0,149-0,507), $I^2=93,4\%$ $p<0,0001$ 9 КД ($n=482$)
Агальсидазу альфа, аналіз чутливості **	12% (0,06-0,20) $I^2=62,2\%$ $p=0,0475$ 4 КД ($n=309$)	16,8% (0,041-0,356) $I^2=81,4\%$ $p=0,0002$ 5 КД ($n=152$)	35% (0,11-0,65) $I^2=95,1\%$ $p<0,0001$ 3 КД ($n=426$)	10,5% (0,043-0,190) $I^2=71,2\%$ $p=0,0077$ 5 КД ($n=339$)	27% (0,088-0,505) $I^2=93,8\%$ $p<0,0001$ 6 КД ($n=349$)
Агальсидазу бета	4,4% (0,002-0,201) $I^2=H3$ 2 КД ($n=1\ 053$)	6% (0,04-0,07) $I^2=H3$ 1 КД ($n=1\ 044$)	7% (0,05-0,08) $I^2=H3$ 3 КД ($n=1\ 069$)	3,5% (0,024-0,046) $I^2=0\%$ $p=0,4209$ 3 КД ($n=1\ 062$)	34,1% (0,071-0,688) $I^2=93,3\%$ $p<0,0001$ 5 КД ($n=1089$)

Агалсидаза бета, аналіз чутливості **	-	-	7% (0,05-0,08) $I^2=H3$ 2 КД (n=1 053)	-	19,5% (0,055-0,393) $I^2=74,8\%$ $p=0,0077$ 4 КД (n=1073)
Відсутність терапії	10,8% (0,0205-0,2521) $I^2=95,6\%$ $p<0,0001$ 6 КД (n=812)	21,4% (0,1522-0,2835) $I^2=89,6\%$ $p<0,0001$ 11 КД (n=1 698)	26,2% (0,149-0,394) $I^2=98,8\%$ $p<0,0001$ 14 КД (n=5 854)	17,8% (0,123-0,240) $I^2=95,2\%$ $p<0,0001$ 15 КД (n=5 544)	37% (0,13-0,65), $I^2=H3$ 1 КД (n=11)

КД – когортні дослідження; H3 – не застосовується.

* автори припускали, що гетерогенність була значущою, якщо $I^2 > 50\%$ з $p < 0,1$

**аналіз чутливості проведено з виключенням пацієнтів дитячого віку.

Зважаючи на наведені розміри довірчих інтервалів найбільш неоднорідною групою за величиною пропорцій (частоти) є група агалсидази альфа.

Автори прийшли до висновку, що незважаючи на те, що **смерть від будь-яких причин** у первинному аналізі була вищою у пацієнтів, які не отримували лікування (10,8%), потім у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа (9%) і агалсидазу бета (4,4%), істотної різниці між групами не було. Існувала значуща гетерогенність в усіх аналізах, за винятком групи агалсидази бета, оскільки статистика I^2 не застосовувалась. Результати аналізу чутливості, що виключав пацієнтів дитячого віку, які отримували агалсидазу альфа, не є послідовними з первинним аналізом, кількість смертей у групі агалсидази альфа збільшилась до 12 %.

За кінцевими точками **порушення з боку нирок** та **серцево-судинні порушення** статистично значуща різниця спостерігалась між групою агалсидази бета порівняно з нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці між групою агалсидази альфа та нелікованими пацієнтами або групою агалсидази бета. Існувала значуща гетерогенність в усіх аналізах, за винятком групи агалсидази бета, оскільки статистика I^2 не застосовувалась. Результати аналізу чутливості, що виключав пацієнтів дитячого віку, які отримували агалсидазу альфа, були послідовними за кінцевою точкою порушення з боку нирок, однак за кінцевою точкою серцево-судинні порушення результати проведеного аналізу чутливості не були послідовними з первинним аналізом. Результати аналізу чутливості, що виключав пацієнтів дитячого віку, які отримували агалсидазу бета, були послідовними з первинним аналізом за кінцевою точкою серцево-судинні порушення.

За кінцевою точкою **цереброваскулярні порушення** статистично значуща різниця на користь агалсидази бета була встановлена порівняно з агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці між агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами. Існувала значуща гетерогенність в усіх аналізах, за винятком групи агалсидази бета, оскільки I^2 становив 0%. Результати аналізу чутливості, що виключав пацієнтів дитячого віку, які отримували агалсидазу альфа були послідовними з первинним аналізом.

За оцінкою **частоти ПР** не було статистично значущої різниці між групою агальсидазу альфа, агальсидазу бета та нелікованими пацієнтами. Існувала значна неоднорідність у всіх аналізах, за винятком групи відсутності терапії, оскільки статистика I^2 не застосовувалась. Результати аналізу чутливості, що виключав пацієнтів дитячого віку, які отримували як агальсидазу альфа так і агальсидазу бета, не є послідовними з первинним аналізом.

Також при оцінці частоти ПР у досліджуваних групах було проведено аналіз чутливості за періодом спостереження (≥ 5 років та < 5 років). За результатами у групі агальсидазу альфа (9 когортних досліджень, $n=482$) не було суттєвих відмінностей у частоті ПР між ≥ 5 роками спостереження, 37,0%, 95% CI 0,08-0,74; $I^2 = 96,6\%$, $p < 0,0001$ (3 когортних дослідження, $n=286$) та < 5 років спостереження, 28,6%, 95% CI 0,082-0,554; $I^2 = 92,2\%$, $p < 0,0001$ (6 когортних досліджень, $n= 196$).

Композитна кінцева точка. За даними семи та чотирьох досліджень, які включали групи агальсидазу альфа (період спостереження 1-15 років) та агальсидазу бета (період спостереження 2-9,5 років) відповідно, проведена оцінка за допомогою простої лінійної регресії показала, що пацієнти з хворобою Фабрі, які отримували агальсидазу альфа, мають більшу ймовірність вищих показників композитної кінцевої точки (смерть, ниркова, серцево-судинна або цереброваскулярна патологія, ПР) порівняно з тими, хто отримував агальсидазу бета протягом багатьох років; однак статистично значущої різниці у результаті не було виявлено ($p = 0,5878$).

За висновком авторів пацієнти, які отримували агальсидазу бета, значно рідше мали ниркові, серцево-судинні, цереброваскулярні ускладнення порівняно з нелікованими пацієнтами та значно рідше мали цереброваскулярні ускладнення порівняно з пацієнтами, які отримували агальсидазу альфа. Частота ПР у групах агальсидазу альфа та бета статистично не відрізнялась.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації El Dib R. et al., 2017 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)²⁷. У систематичному огляді з мета-аналізом пропорцій вивчається чітко визначене клінічне питання, критерії включення/виключення представлені у публікації. Пошук досліджень проведено більше ніж у двох базах (MEDLINE, EMBASE, LILACS). При відборі досліджень два автори незалежно перевірили всі назви та анотації, виявлені під час пошуку літератури, повні тексти статей усіх потенційно релевантних досліджень і оцінили їх відповідно до критеріїв прийнятності; розбіжності вирішувались шляхом обговорення або за допомогою третьої сторони. Проведено аналіз чутливості за віком та періодом спостереження, автори зауважують про наявність ряду неврахованих факторів у сформованих когортах, які визначають неоднорідність результатів за критерієм I^2 . Для об'єднання результатів використовуються відповідні методи. Інформація щодо джерел підтримки зазначена. Характеристики включених досліджень представлені недостатньо

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

детально та обмежені критеріями включення/виключення. Публікація не містить переліку виключених досліджень, оцінка методологічної якості включених досліджень та ризику упередженості не представлені. За результатами оцінки встановлено, що публікація має прийнятну методологічну якість.

За результатами систематичного огляду з мета-аналізом пропорцій когортних клінічних досліджень (*El Dib R. et al., 2017*) встановлено, що смертність від будь-яких причин у первинному аналізі була вищою у пацієнтів, які не отримували лікування (10,8%), потім у пацієнтів, які отримували агальсидазу альфа (9%) і агальсидазу бета (4,4%), однак істотної різниці між групами не було. Не було статистично значущої різниці за кінцевими точками порушення з боку нирок та серцево-судинні порушення у результатах пацієнтів, які отримували агальсидазу альфа та пацієнтів, які не отримували терапію, або отримували агальсидазу бета. Спостерігалися відмінності на користь агальсидазу бета за кінцевою точкою цереброваскулярні порушення порівняно з пацієнтами, які отримували агальсидазу альфа. Не було статистично значущої різниці у результаті пацієнтів, які отримували агальсидазу альфа порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування. Не було статистично значущої різниці у частоті побічних ефектів серед пацієнтів, які отримували агальсидазу альфа, агальсидазу бета та пацієнтами, які не отримували лікування.

Варто зазначити, що даний систематичний огляд з мета-аналізом пропорцій має низку обмежень. При інтерпретації результатів потрібно враховувати значну неоднорідність клінічних результатів у всіх досліджуваних групах. Автори припускають, що поясненням цієї неоднорідності можуть бути як клінічні, так і методологічні відмінності. Зважаючи на наведені розміри довірчих інтервалів найбільш неоднорідною групою за величиною пропорцій є саме група агальсидазу альфа. Ймовірно, це пов'язано з рядом не врахованих чинників при формуванні даної когорти. Автори вказують на неоднорідність даних, проте не розкривають причинно-наслідкові зв'язки результативних показників (пропорцій) з клінічно-демографічними характеристиками когорти в окремих дослідженнях, де отримані високі значення пропорцій за смертністю чи ускладненнями і характеристики досліджень з мінімальними пропорціями. Оскільки у публікації інформація, щодо включених досліджень до мета-аналізу пропорцій представлена недостатньо детально, можна припустити, що на результати могли вплинути неоднорідність популяції (фенотип, тяжкість захворювання, супутня патологія), різний період спостереження та тривалість терапії. Автори планували провести аналіз чутливості за віком та періодом спостереження, статтю та фенотипом. Однак кількості досліджень було недостатньо, щоб провести даний аналіз за статтю та фенотипом. Методологічний підхід мета-аналізу пропорцій є прийнятним в даному випадку, але він більше підходить до аналізу смертності від всіх причин, коли не враховується (можна не враховувати) певна різноманітність клінічних чинників у групах порівняння. У випадку аналізу певної когорти за визначеним результативним параметром (наприклад, ниркові ускладнення), на думку уповноваженого органу, потребує також більш деталізованого визначення клінічних характеристик когорт за потенційно вагомими клінічними

параметрами для стандартизації груп порівняння (наприклад, кліренс креатиніну і його динаміка, чи інші параметри). Ці елементи аналізу відсутні в даному мета аналізі, що знижує методологічну якість дослідження. При цьому не можливо відповісти на питання, які чинники зумовлюють значну варіабельність пропорцій і наявність причинно-наслідкових зв'язків. Це не дозволяє більш чітко стандартизувати групи порівняння, а, отже, висновки авторів є недостатньо обґрунтованими.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

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

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

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

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

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу агалсидаза альфа для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на медичні технології з часовим горизонтом в 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 3.

Відповідно до листа МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 медичними технологіями порівняння для ЛЗ агалсидаза альфа є агалсидаза бета та найкраща підтримуюча терапія (НПТ). Відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності за міжнародними третинними джерелами встановлено, що ферментна замісна терапія (агалсидазою альфа або агалсидазою бета) рекомендована для лікування хвороби Фабрі.

Кількість пацієнтів із хворобою Фабрі у 2022 році становить 16 осіб серед яких 15 осіб >18 років та 1 особа <18 років, з них 5 дорослих пацієнтів потребують лікування заявленим лікарським засобом агалсидаза альфа.

Розрахунки витрат на одне введення та на одного пацієнта було проведено відповідно до інструкції для медичного застосування та з урахуванням того, що вага дорослого пацієнта становить 70 кг, а вага дитини - 30 кг. Для розрахунку витрат лікування агалсидазою бета було використано підхід раціоналізації витрат.

Відповідно до інструкції для медичного застосування, концентрат для розчину для інфузій агалсидази альфа необхідно вводити у дозуванні 0,2 мг/кг маси тіла через тиждень. Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 3. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ФЗТ для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі на одного пацієнта

Параметри	Агалсидаза альфа		Агалсидаза бета	
Склад діючих речовин	1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 1 мг агалсидази альфа; 1 флакон зі 3,5 мл концентрату містить 3,5 мг агалсидази альфа;		1 флакон містить номінальну кількість 5 мг або 35 мг агалсидази бета;	
Форма випуску та дозування	концентрат для розчину для інфузій		порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій	
Схема застосування	0,2 мг/кг маси тіла через тиждень		1 мг/кг маси тіла один раз на два тижні	
Кратність введення в рік	26		26	
Ціна за 1 флакон, грн*	38 403,00 ²⁸		80 316,50 ²⁹ (35 мг)	13 395,26 ³⁰ (5 мг)
	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>
Кількість флаконів на 1 введення	4 (3,5 мг)	2 (3,5 мг)	2 (35мг)	1 (35мг)
Витрати на 1 введення, грн	153 612,00	76 806,00	160 633,00	80 316,50
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	3 993 912,00	1 996 956,00	4 176 458,00	2 088 229,00

*відповідно до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України», що доступні в електронній системі публічних закупівель

²⁸ закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 05.11.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-11-05-003683-b>

²⁹ закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 09.09.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012871-c>

³⁰ закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 09.09.2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012812-c>

Відповідно до проведених розрахунків на одне введення ЛЗ агалсидаза альфа необхідно 4 флакони для одного дорослого пацієнта та 2 флакони для однієї дитини, що у вартісному вимірі (26 ведень) становить 3 993 912,00 грн та 1 996 956,00 грн на 1 рік відповідно. На одне ведення ЛЗ агалсидаза бета з номінальною кількістю 35 мг у флаконі необхідно 2 флакони для одного дорослого пацієнта та 1 флакон для однієї дитини, що у вартісному вимірі (26 ведень) становить 4 176 458,00 грн та 2 088 229,00 грн на 1 рік відповідно. Отже, проведений порівняльний аналіз витрат для лікування пацієнтів із хворобою Фабрі на одного пацієнта свідчить про те, що менш витратною опцією лікування є терапія агалсидазою альфа. Різниця витрат для лікування одного дорослого пацієнта на 1 рік становить 182 546,00 грн, для однієї дитини - 91 273,00 грн.

Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування агалсидазою альфа: за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, становить 5 осіб. Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні 5 пацієнтів агалсидазою альфа (таблиця 4). Розрахунки проведено за стандартизованим підходом (вага дорослого пацієнта - 70 кг) та за індивідуалізованим підходом (відповідно до маси тіла кожного пацієнта).

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні агалсидази альфа: діючий сценарій

	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)	5	
● дорослі	5	5
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн		
	Стандартизован й підхід	Індивідуалі зований підхід
Витрати на агалсидазу альфа та вплив на бюджет, грн	19 969 560,00	24 961 950,00

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні, показали що витрати на закупівлю агалсидази альфа на рік лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (ідентифікатор закупівлі: UA-2021-11-05-003683-b), що становить 38 403,00 грн, становлять 3 993 912,00 грн для дорослого

пацієнта, лікування 5 дорослих пацієнтів за стандартизованим підходом становлять 19 969 560,00 грн, за індивідуалізованим - 24 961 950,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу агалсидаза 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 агалсидази альфа вплив на бюджет на 1 рік при стандартизованому підході буде незначним (вартість не перевищує 20 млн грн), а при індивідуалізованому підході буде помірним (вартість знаходиться у діапазоні від 20 млн до 38 млн грн).

Також, відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань у референтних країнах та країнах Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.08.2022 (таблиця 5).

Таблиця 5. Ціни на лікарський засіб агалсидаза альфа в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна за флакон	Ціна в еквіваленті*
Албанія ³¹	відсутня	
Білорусь ³²	відсутня	
Болгарія ³³	2 553,20 лев	48 747,99 грн
Боснія і Герцеговина ³⁴	відсутня	
Греція ³⁵	1 313,74 євро	49 050,45 грн
Естонія ³⁶	відсутня	
Латвійська Республіка ³⁷	відсутня	
Литва ³⁸	відсутня	
Молдова ³⁹	відсутня	
Північна Македонія ⁴⁰	відсутня	

³¹ <https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

³² https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drugregprice/results

³³ <https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

³⁴ https://www.fimoh.gov.ba/images/federalno_ministarstvo_zdravstva/preporucujemo/Odluka_o_listi_lijekova_2021.pdf

³⁵ <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihs-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

³⁶ <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

³⁷ https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti?utm_source=https%3A%2F%2Fwww.google.com.ua%2F

³⁸ <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos>

³⁹ <http://www.cnam.md/?page=157>

⁴⁰ https://fzo-org-mk.translate.google/siframnik-lekovi-pzz?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

Республіка Польща ⁴¹	5 940,00 злотих	46 819,08 грн
Румунія ⁴²	6 755,33 румунських лей	51 112,83 грн
Сербія ⁴³	відсутня	
Словацька Республіка ⁴⁴	1 619,32 євро	60 459,74 грн
Словенія ⁴⁵	1 538,14 євро	57 428,76 грн
Угорщина ⁴⁶	436 939,00 форинта	40 268,74 грн
Хорватія ⁴⁷	11 946,54 кун	59 324,13 грн
Чеська Республіка ⁴⁸	37 479,26 чеська крона	56 859,79 грн
Чорногорія ⁴⁹	відсутня	

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022⁵⁰

Отже, ціни на агальсидазу альфа знайдено лише у переліках 9-ти з 19 країн і ціна за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 38 403,00 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни референтних країн та країн Східної Європи у гривневому еквіваленті.

Також відповідно до листа МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 щодо доцільності укладання договорів керованого доступу уповноваженим органом було додатково проаналізовано рекомендації організацій з ОМТ інших країн щодо ЛЗ агальсидазу альфа (таблиця 6).

Таблиця 6. Рекомендації організацій з ОМТ в інших країнах щодо ЛЗ агальсидазу альфа

ОМТ організація	Рекомендація*
Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for	Оцінка не проводилась

⁴¹<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r>

⁴²<https://cnas.ro/lista-medicamente/>

⁴³<https://www.rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

⁴⁴<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202208>

⁴⁵<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁴⁶[http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegl](http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html)

⁴⁷<https://hzzo.hr/poslovni-subjekti/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljen-liste-lijekova>

⁴⁸<https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

⁴⁹https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20lijeckova%20decembar%202022_g.pdf

⁵⁰<https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates?date=01.08.2022&period=daily>

Health and Care Excellence, NICE)⁵¹	
Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC)⁵²	Оцінка не проводилась
Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS)⁵³, 2002	Рекомендовано включити Реплагал до переліку лікарських засобів, дозволених для використання установами та різними державними структурами за показаннями та дозуванням, зазначеним у реєстраційному посвідченні. Комітет бажає отримати додаткові дані за результатами моніторингу пацієнтів через 12 місяців. Економічна оцінка не проводилась.
Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH)⁵⁴, 2004	Не рекомендовано. Вартість лікування агалсидазою альфа становить 239 200 доларів США (8 747 209,12 грн) (без урахування роздрібної надбавки) для пацієнта з масою тіла 70 кг із хворобою Фабрі. Заявником не було надано достовірного дослідження ефективності витрат лікарського засобу. Варто зауважити: ефективність витрат використання агалсидази альфа не було доведено із використанням загальноприйнятих критеріїв, хоча це лише один із факторів, які можуть бути використані при прийнятті будь-якого подальшого рішення щодо фінансування. Агалсидаза альфа продемонструвала біологічний ефект для лікування тяжкого захворювання, при якому пацієнти не мають інших варіантів лікування, агалсидаза альфа є дороговартісним методом лікування. Важко обґрунтувати рекомендацію відшкодування витрат для лікарського засобу, який, на даний час, має мало доказів ефективності на основі клінічних кінцевих точок. Відшкодування агалсидази альфа підняло б питання рівності, оскільки лікарські засоби, які не продемонстрували ефективності витрат для інших захворювань, зазвичай, не відшкодовуються.
Австралійський консультативний комітет з	Оцінка не проводилась. Через Програму «Ліки, що рятують життя» австралійський уряд забезпечує доступ пацієнтів, для

⁵¹<https://www.nice.org.uk/>

⁵²<https://www.scottishmedicines.org.uk/>

⁵³Haute Autorité de Santé - REPLAGAL 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion (boîte de 1 flacon de 5ml)

⁵⁴https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Replagal_2004Nov24.pdf

фармацевтичних переваг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC), 2018⁵⁵	лікування хвороби Фабрі, наразі доступні лікарські засоби: агалсидаза альфа, агалсидаза бета та мігаластат. ⁵⁶ Детальна інформація щодо загальних, початкових та поточних вимог щодо доступу до лікування хвороби Фабрі у рамках програми “Ліки, що рятують життя” представлена у висновку уповноваженого органу вище.
Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT)⁵⁷	Оцінка не проводилась
Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG)⁵⁸	Оцінка не проводилась
Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)⁵⁹	Оцінка не проводилась
Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC)⁶⁰	Оцінка не проводилась
Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів (Zorginstituut Nederland, ZIN)⁶¹, 2012	Звіт переоцінки терапевтичного значення агалсидази альфа та агалсидази бета для лікування хвороби Фабрі у порівнянні з відсутністю ферментної терапії та у порівнянні між собою. При проведенні оцінки в 2007 році Комітет фармацевтичної допомоги (CFH Commissie Farmaceutische Hulp) дійшов висновку, що

⁵⁵<https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=agalsidase&search-type=medicines>

⁵⁶<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-fabry-disease-guidelines.pdf>

⁵⁷<https://www.aotm.gov.pl/en/>

⁵⁸https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf

⁵⁹<https://www.aifa.gov.it/>

⁶⁰<https://pharmac.govt.nz/search?keyword=galufase>

⁶¹<https://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?trefoord=Agalsidase&search-submit=>

	агалсидаза альфа та агалсидаза бета мають додаткову терапевтичну перевагу у порівнянні з відсутністю ферментної терапії. Це було умовою для тимчасового включення до Політики щодо лікарських засобів для лікування орфанних захворювань. Щоб залишатися включеними до переліку лікарських засобів, витрати мають бути переоцінені через 4 роки після попереднього включення. Для повторної оцінки необхідні додаткові дані про фармакотерапевтичну цінність лікарських засобів. Таким чином, повторна оцінка базується не лише на даних опублікованих досліджень, а й на «опитуванні результатів», яке заявник для повторної оцінки провів між 2007 ($t = 0$) і 2011 роками ($t = 4$). Комітет зазначає, що необхідні рандомізовані випробування достатньої якості та розміру, щоб довести ефективність терапії. Опубліковані РКД з агалсидазою альфа та бета є невеликими та не тривалими. Оскільки РКД та інші доступні дослідження показують, що застосування ферментної терапії є більш сприятливим, ніж природний перебіг захворювання, Комітет вважає, що ферментна терапія має додаткову цінність порівняно з відсутністю ферментної терапії. Недостатньо даних, щоб стверджувати про можливу різницю в ефективності агалсидази альфа та агалсидази бета. Частково на підставі інших критеріїв препарати можна вважати терапевтично еквівалентними. Комітет рекомендує ферментну терапію агалсидазою альфа або агалсидазою бета, оскільки є докази того, що ці препарати більш ефективні, ніж відсутність ферментної терапії. З 1 лютого 2002 р. вартість агалсидази альфа та бета відшкодовувалась зі схеми субсидування орфанних препаратів, оскільки терапевтична цінність та ефективність ще не були повністю зрозумілі. Таким чином, мета цієї субсидії полягала в тому, щоб дослідити терапевтичну цінність та ефективність лікування на практиці, і водночас дозволити відповідним пацієнтам лікуватися єдиними доступними лікарськими засобами для цього захворювання. У червні 2007 р. агалсидазу альфа та бета тимчасово включили до Політики щодо лікарських засобів для лікування орфанних захворювань (100% відшкодування).
--	--

Станом на 2010 рік вартість агалсидази альфа (3,5 мг) становила 1910 євро (71 312,71 грн).

Середні витрати на одного пацієнта, який лікувався агалсидазою альфа, оцінювалися в 198 744 євро (7 420 405,37 грн) на рік.

Станом на 2010 рік вартість агалсидази бета (35 мг) становить 3 739,56 євро (139 622,08 грн), агалсидази бета (5 мг) — 540 євро (20 161,71 грн).

Середні витрати на одного пацієнта, який лікується агалсидазою бета, оцінюються в 194 740 євро (7 270 019,01 грн) на рік.

Розрахунок цих витрат базувався на середній вазі дорослого, що становить 70 кг. Фармакоекономічну оцінку було проведено з використанням методів вартість-ефективність та вартість-користь.

Результати дослідження ефективності показали, що лікування агалсидазою альфа або бета призводить до 0,7 додаткових років без ураження органів (0,8 у чоловіків і 0,6 у жінок) та 0,7 додаткових QALY (0,8 у чоловіків і 0,7 у жінок) з дисконтуванням 1,5% та 1,5 додаткових років без ураження органів (1,6 у чоловіків і 1,3 у жінок) та 1,6 додаткових QALY (1,7 у чоловіків і 1,4 у жінок) без дисконтування.

Витрати на лікування з дисконтуванням 4%

	агалсидаза альфа або бета (євро)	стандартна терапія (євро)	різниця (євро)
чоловіки+жінки	2 504 727 (93 517 739,64 грн)	83 772 (3 127 753,28 грн)	2 420 956 (90 390 023,70 грн)
чоловіки	2 433 824 (90 870 469,78 грн)	85 305 (3 184 990,13 грн)	2 348 519 (87 685 479,64 грн)
жінки	2 516 273 (93 948 826,87 грн)	81 624 (3 047 554,48 грн)	2 434 649 (90 901 272,40 грн)

Витрати на лікування без дисконтування

	агалсидаза альфа або бета (євро)	стандартна терапія (євро)	різниця (євро)

	чоловіки+жінки	9 918 352 (370 316 549,45грн)	270 964 (10 116 847,39 грн)	9 647 388 (360 199 702,06 грн)
	чоловіки	9 615 920 (359 024 797,08 грн)	727 892 (27 176 939,66 грн)	9 343 082 (348 837 981,09 грн)
	жінки	10 056 623 (375 479 104,64 грн)	267 517 (9 913 475,47 грн)	9 789 106 (365 490 956,17 грн)
Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER) для ФЗТ у порівнянні зі стандартною терапією становить				
		ICER з дисконтуванням (євро)	ICER без дисконтування (євро)	
чоловіки+жінки				
	додаткові витрати на рік без ураження органів	3 318 239 (123 891 430,42 грн)	6 560 885 (244 960 482,80 грн)	
	QALY	3 282 252 (122 547 801,80 грн)	6 065 529 (226 465 623,51 грн)	
чоловіки				
	додаткові витрати на рік без ураження органів	2 982 022 (111 338 264,40 грн)	5 917 091 (220 923 468,12 грн)	
	QALY	2 947 380 (110 044 853,37 грн)	5 451 797 (203 551 018,70 грн)	
жінки				
	додаткові витрати на рік без ураження органів	3 797 767 (141 795 327,60 грн)	7 527 013 (281 032 320,87 грн)	

	QALY	3 742 702 (139 739 393,22 грн)	6 955 612 (261 191 667,44 грн)
	Академічний медичний центр стверджує, що агалсидаза альфа і бета демонструють лише невелику користь для здоров'я в когорті від народження до 70 років, якщо пацієнти починають ферментну терапію, як тільки з'являються симптоми. Оскільки ферментна терапія є дороговартісним лікуванням, ICER становить мільйони євро. Різниця між лікуванням агалсидазою альфа та бета не вивчалася, оскільки дані є обмеженими. Через високі витрати, пов'язані з лікуванням, важливо обмежити його використання для тих груп, які отримають від нього найбільшу користь. Показник ефективності витрат агалсидази альфа або бета порівняно зі стандартним лікуванням у базовому сценарії становить 3 282 252 євро (122 547 801,80 грн) за QALY. ICER чутливий до зміни вартості агалсидази альфа та бета, ймовірностей переходу між станами, корисності та того, чи включались інгібітори АПФ або БРА (блокатори рецепторів ангіотензину). Лікування ФЗТ є найбільш економічно ефективним у чоловіків із класичною мутацією, які розпочинають ферментну терапію одразу після появи симптомів, але не лікуються інгібіторами АПФ або БРА. Лікування ФЗТ є найменш рентабельним у жінок, які отримують інгібітори АПФ або БРА після появи симптомів. Комітет вважає, що результати дослідження надають достатню підтримку для встановлення рентабельності та ефективності використання агалсидази альфа та бета у пацієнтів із хворобою Фабрі в клінічній практиці Нідерландів.		
Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic Review, ICER)⁶²	Оцінка не проводилась		

*для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022⁶³

⁶²<https://icer.org>

⁶³<https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

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

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) 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 26.09.2022 відповідно до звернення МОЗ України проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу агалсидаза альфа для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5, 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстав оцінки доцільності виключення лікарського засобу з номенклатури, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та щодо доцільності укладання договорів керованого доступу до лікарського засобу агалсидаза альфа. Відповідно до п.22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо лікування хвороби Фабрі.

В результаті аналізу міжнародних третинних джерел встановлено, що ферментна замісна терапія (агалсидазою альфа або агалсидазою бета) є рекомендована для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі. Згідно з консенсусними рекомендаціями Європейської робочої групи Фабрі (2015 р.), міжнародної групи експертів з хвороби Фабрі (2018 р.), консенсусними рекомендаціями експертів Франції (2019 р.), Національним протоколом Національного управління охорони здоров'я Франції (2021 р.), рекомендаціями служби охорони здоров'я Ірландії (2022 р.), Комітету з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології (2022 р.) та консенсусними

рекомендаціями Туреччини (2022 р.) пацієнтам чоловічої статі з класичним фенотипом ферментна замісна терапія рекомендована навіть за відсутності симптомів; пацієнтам чоловічої статі з фенотипом з пізнім початком, а також пацієнтам жіночої статі з класичним фенотипом та з фенотипом з пізнім початком ферментна замісна терапія рекомендована за наявності симптомів та клінічних ознак ураження основних органів (нирки, серце, ЦНС), що характерні для хвороби Фабрі.

Рекомендований вік початку лікування пацієнтів чоловічої статі з класичним фенотипом відрізняється за даними міжнародних третинних джерел: з 16 років за даними Європейської робочої групи Фабрі (2015 р.); з 7-8 років згідно з Національним протоколом Національного управління охорони здоров'я Франції (2021 р.) та рекомендаціями Комітету з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології (2022 р.); з 10 років за відсутності симптомів за консенсусними рекомендаціями Туреччини (2022 р.).

Для пацієнтів жіночої статі із безсимптомним перебігом хвороби Фабрі рекомендовано проводити ХСІ-тестування (X chromosome inactivation testing) та, у разі виявлення експресії мутантного алеля GLA, розглянути можливість проведення ферментної замісної терапії (консенсусні рекомендації експертів Франції (2019 р.), Національний протокол Національного управління охорони здоров'я Франції (2021 р.) та рекомендації Комітету з рідкісних захворювань Бразильського товариства нефрології (2022 р.)).

За результатами пошуку вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки агальсидаз альфа, агальсидаз бета та найкращої підтримуючої терапії для лікування пацієнтів з хворобою Фабрі представлено та проаналізовано Кокранівський систематичний огляд *El Dib R. et al., 2016* (високої методологічної якості) та систематичний огляд з мета-аналізом пропорцій когортних досліджень *El Dib R. et al., 2017* (прийнятної методологічної якості).

За результатами систематичного огляду *El Dib R. et al., 2016* на основі даних пацієнтів чоловічої статі користь агальсидаз альфа порівняно з плацебо із статистично значущою різницею була продемонстрована щодо рівнів Gb3 у міокарді в період лікування від трьох до шести місяців (MD 0,07 95% CI від 0,35 до 0,49; дослідження *Hughes et al., 2008*); щодо короткої оцінки тяжкості болю (дослідження *Schiffmann et al., 2001*) в усіх досліджуваних підкатегоріях: тривалість лікування від одного до трьох місяців (MD -2,10, 95% CI від -3,79 до -0,41), від трьох до п'яти місяців (MD -1,90, 95% CI від -3,65 до -0,15), від п'яти до шести місяців (MD -2,00, 95% CI від -3,66 до -0,34); за результатами оцінки якості життя, пов'язаної з тяжкістю болю (дослідження *Schiffmann et al., 2001*) у період після п'яти і до шести місяців (MD -2,10, 95% CI від -3,92 до -0,28). Результати оцінки ПР та якості життя відсутні. Не було виявлено статистично значущої різниці між групами лікування за наступними кінцевими точками: зміна концентрації Gb3 у плазмі, рівень Gb3 в осаді сечі і у тканинах нирок, оцінка якості життя, пов'язаної з тяжкістю болю у період від одного до трьох місяців та від трьох до п'яти місяців, оцінка функції нирок, оцінка даних ехокардіографії.

Систематичний огляд з мета-аналізом пропорцій когортних клінічних досліджень *El Dib R. et al., 2017* включав дані 15 305 (1,8% дитячого віку) пацієнтів як чоловічої так і жіночої статі, середній вік яких 35,1 рік, із середнім періодом спостереження 3,8 року; мета-аналіз пропорцій проведено за даними 39 досліджень. За результатами встановлено, що смертність від усіх причин була вищою у пацієнтів, які не отримували лікування (10,8%), потім у пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа (9%) і агалсидазу бета (4,4%). Не було статистично значущої різниці за кінцевими точками порушення з боку нирок та серцево-судинні порушення у результатах пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа та пацієнтів, які не отримували терапію, або отримували агалсидазу бета. Спостерігалися відмінності на користь агалсидази бета за кінцевою точкою цереброваскулярні порушення порівняно з пацієнтами, які отримували агалсидазу альфа; не було статистично значущої різниці у результаті в пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування. Не було статистично значущої різниці у частоті побічних ефектів серед пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа, агалсидазу бета та пацієнтами, які не отримували лікування. Варто зазначити, що даний систематичний огляд з мета-аналізом пропорцій має низку обмежень. При інтерпретації результатів потрібно враховувати значну неоднорідність клінічних результатів у всіх досліджуваних групах. Автори припускають, що поясненням цієї неоднорідності можуть бути як клінічні, так і методологічні відмінності. Оскільки у публікації інформація, щодо включених досліджень до мета-аналізу пропорцій представлена недостатньо детально, можна припустити, що на результати могли вплинути неоднорідність популяції (фенотип, тяжкість захворювання, супутня патологія), різний період спостереження та тривалість терапії. Автори планували провести аналіз чутливості за віком та періодом спостереження, статтю та фенотипом. Однак кількості досліджень, які б містили інформацію щодо статі та фенотипу було недостатньо, щоб провести аналіз чутливості за даними параметрами.

Ціна на агалсидазу альфа за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» станом на листопад 2021 на рівні 38 403,00 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни референтних країн та країн Східної Європи у гривневому еквіваленті.

Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування агалсидази альфа для лікування хвороби Фабрі на одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro, становлять 3 993 912,00 грн для дорослого пацієнта та 1 996 956,00 грн на одну дитину. Лікування агалсидазою альфа є менш витратним порівняно із лікуванням агалсидазою бета, різниця витрат для лікування одного дорослого пацієнта на 1 рік становить 182 546,00 грн, для однієї дитини - 91 273,00 грн.

Результати аналізу впливу на показники бюджету агалсидази альфа у рамках діючого сценарію для лікування 5 пацієнтів за стандартизованим підходом становлять 19 969 560,00 грн, за індивідуалізованим - 24 961 950,00 грн.

Змодельований вплив на бюджет лікарського засобу агалсидаза 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 агалсидази альфа, вплив на бюджет на 1 рік при стандартизованому підході буде незначним (вартість не перевищує 20 млн грн), а при індивідуалізованому підході буде помірним (вартість знаходиться у діапазоні від 20 млн до 38 млн грн).

За результатами аналізу рекомендацій організацій з ОМТ інших країн щодо лікарського засобу агалсидаза альфа виявлено наступну інформацію: позитивні рекомендації, проте з урахуванням відповідних умов - HAS, 2002 (Франція); негативні рекомендації - CADTH, 2004 (Канада); оцінка не проводилась - NICE (Велика Британія), SMC (Шотландія), PBAC (Австралія), AOTMiT (Польща), IQWiG (Німеччина), AIFA (Італія), ICER (США), PHARMAC (Нова Зеландія); встановлено додану клінічну користь ZIN, 2012 (Нідерланди), за результатами аналізу ефективності витрат у порівнянні з відсутністю лікування показник ICER агалсидази альфа або бета порівняно зі стандартним лікуванням у базовому сценарії становив 3,3 мільйона євро (що за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022 еквівалентно 123 210 450 грн) за QALY. В Австралії агалсидаза альфа відшкодовується у рамках програми «Ліки, що рятують життя».

Враховуючи додаткове звернення МОЗ щодо надання інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу звертаємо увагу, що державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення фармакоекономічного аналізу і висновки має певні обмеження, а саме відсутні результати розрахованого інкрементального показника ефективності витрат ICER (якщо доцільно) та рекомендований відсоток знижки, необхідні для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Заявлений лікарський засіб агалсидаза альфа є оригінальним, високовартісним, одностороннім на ринку України та в світі, результати оцінок ОМТ організацій інших країн щодо ЛЗ агалсидаза альфа свідчать про високі значення показників ICER (порівняно із найкращою підтримуючою терапією), що перевищують рекомендовані граничні значення.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», що відбулось 23.09.2022, було надано наступні рекомендації.

Агалсидаза альфа – оригінальний, високовартісний, односторонній препарат на ринку України та в світі, призначений для лікування орфанного захворювання пацієнтів з хворобою Фабрі. Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів із хворобою Фабрі складає 16 осіб віком від 15 до 59 років, з них 5 – отримують агалсидазу альфа.

Оцінка клінічної ефективності та безпеки агалсидаза альфа для лікування хвороби Фабрі у пацієнтів будь-якого віку порівняно з агалсидазою бета або найкращою підтримуючою терапією вивчалась за результатами систематичного огляду ($n = 9$). Якість доказів за підходом GRADE оцінена 28 авторами систематичного огляду від низької до дуже низької, зокрема через високий ризик конфлікту інтересів.

Істотної різниці між групами щодо смертності від будь-яких причин не було виявлено між групами пацієнтів, які не отримували лікування та тими, які отримували агалсидазу альфа та агалсидазу бета.

За кінцевими точками “порушення з боку нирок” та “серцево-судинні порушення” статистично значуща різниця спостерігалась між групою агалсидаза бета порівняно з нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці між групами агалсидази альфа та нелікованими пацієнтами або групою агалсидази бета.

За кінцевою точкою “цереброваскулярні порушення” статистично значуща різниця на користь агалсидази бета була встановлена порівняно з агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами. Не було статистично значущої різниці між агалсидазою альфа та нелікованими пацієнтами.

Композитна кінцева точка. За даними семи та чотирьох досліджень, які включали групи агалсидази альфа (період спостереження 1-15 років) та агалсидази бета (період спостереження 2-9,5 років) відповідно, проведена оцінка за допомогою простої лінійної регресії показала, що пацієнти з хворобою Фабрі, які отримували агалсидазу альфа, мають більшу ймовірність вищих показників композитної кінцевої точки (смерть, ниркова, серцево-судинна або цереброваскулярна патологія, побічні реакції) порівняно з тими, хто отримував агалсидазу бета протягом багатьох років; однак статистично значущої різниці у результаті не було виявлено ($p = 0,5878$).

За результатами аналізу рекомендацій організацій з оцінки медичних технологій інших країн щодо лікарського засобу агалсидаза альфа виявлено наступну інформацію: позитивні рекомендації, проте з урахуванням відповідних умов - HAS, 2002 (Франція); негативні рекомендації - CADTH, 2004 (Канада); оцінка не проводилась - NICE (Велика Британія), SMC (Шотландія), PBAC (Австралія), AOTMiT (Польща), IQWiG (Німеччина), AIFA (Італія), ICER (США), PHARMAC (Нова Зеландія); встановлено додану клінічну користь ZIN, 2012 (Нідерланди), за результатами аналізу ефективності витрат у порівнянні з відсутністю лікування показник ICER агалсидази альфа або бета порівняно зі стандартним лікуванням у базовому сценарії становив 3,3 мільйона євро (що за офіційним курсом НБУ станом на 01.08.2022 еквівалентно 123 210 450 грн) за QALY.

Ефективність витрат лікування ФЗТ для усередненого пацієнта з хворобою Фабрі перевищує звичайний поріг готовності платити, більш ніж у 6 разів. Навіть застосування великої кількості припущень не призведе до зниження ICER до порогу готовності платити, який зазвичай вважається економічно ефективним.

За результатами вивчення інформації про соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти, пов'язані із включенням (виключенням) відповідного лікарського засобу до Національного переліку та (або) Номенклатури представлено, що:

Метою 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-р8, є зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості 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.

В умовах відсутності даних, що підтверджують ефективність лікарського засобу агалсидази альфа на основі клінічних кінцевих точок, а також доведеної ефективності витрат, подальше перебування лікарського засобу у номенклатурі лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я не відповідає положенням Концепції доказової медицини щодо профілактики, діагностики та лікування.

Враховуючи зазначене, рекомендовано виключити лікарський засіб агалсидаза альфа з номенклатури лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу.

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