



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: ларонідаза

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 25.07.2022, оновлення 01.09.2022.

У відповідь на лист МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 щодо внесення інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) додатково було проведено аналіз рекомендацій організацій з оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) інших країн щодо лікарського засобу (далі - ЛЗ) ларонідаза (таблиця 5),

міжнародного досвіду проведення фармакоеконімічного аналізу щодо ЛЗ ларонідаза.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 12.08.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

АЛЬДУРАЗИМ®, концентрат для розчину для інфузій, 1 мл розчину містить 100 одиниць дії (ОД) (приблизно 0,58 мг) ларонідази, № 1: по 5 мл у флаконі, по одному флакону у картонній коробці.

Виробники:

ДЖЕНЗАЙМ ЛІМІТЕД/GENZYME LIMITED; Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ енд Ко.КГ, Німеччина/Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany; Джубілент ХоллістерСтіер ЛЛС, США/Jubilant HollisterStier LLC, USA; Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія/Genzyme Ireland Limited, Ireland.

Заявник - Джензайм Юроп Б.В., Нідерланди.

2) торговельна назва лікарського засобу:

АЛЬДУРАЗИМ®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ларонідаза / Laronidase

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

1 мл розчину містить 100 одиниць дії (ОД) (приблизно 0,58 мг) ларонідази; *допоміжні речовини*: натрію хлорид, натрію дигідрофосфат моногідрат, натрію гідрофосфат гептагідрат, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

концентрату для розчину для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендований режим дозування – 100 ОД на 1 кг маси тіла 1 раз на тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії. Початкова швидкість інфузії становить 2 ОД/кг/год, яку можна збільшувати через кожні 15 хв при нормальній переносимості до максимальної швидкості – 43 ОД/кг/год. Весь необхідний об'єм розчину необхідно ввести протягом приблизно 3–4 годин.

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

АЛЬДУРАЗИМ®, реєстраційне посвідчення: UA/8093/01/01, термін дії РП необмежений з 03.08.2018²

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

Ферменти. Ларонідаза. Код АТХ А16А В05.

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

² <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=941E88FBCA0A286CC225886A003A5388>

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

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

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

Мукополісахаридоз I типу (МПС I, α -L-ідуронідазова недостатність): довготривала ферментозамісна терапія, лікування проявів захворювання, не пов'язаних з ураженням нервової системи.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

У листі зверненні МОЗ зазначено, що на виконання підпункту 3 пункту 4, постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпунктів 5 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, МОЗ просить провести державну оцінку медичних технологій за скороченою процедурою щодо лікарського засобу ларонідаза для лікування пацієнтів з МПС I типу.

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

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

МПС I типу – це рідкісне спадкове метаболічне захворювання, яке згідно з класифікацією відноситься до лізосомних хвороб накопичення, група мукополісахаридози.

Порушення метаболізму при МПС I типу спричинене недостатністю лізосомального ферменту альфа-L-ідуронідази, який необхідний для катаболізму глікозаміногліканів (далі - ГАГ). Цей фермент каталізує гідроліз кінцевого альфа-L-ідуронового залишку дерматансульфату та гепарансульфату у багатьох тканинах. Накопичення цих нерозщеплених субстратів відбувається у різних тканинах і залежить від типу тканини, де відбувається накопичення, та швидкості їх циркуляції. МПС I типу характеризується хронічним прогресуючим перебігом.

Пацієнти з МПС I типу поділяються на три підгрупи (фенотипи) відповідно до клінічних синдромів – Гурлер, Гурлер-Шейє та Шейє, які не можна розрізнити за допомогою звичайних діагностичних процедур, оскільки у всіх пацієнтів спостерігається недостатня активність альфа-L-ідуронідази і виділення надмірної кількості гепарансульфату і дерматансульфату. Фенотип пацієнтів визначається на основі симптомів та їх тяжкості. Синдром Гурлер є найбільш важким клінічним фенотипом, синдром Гурлер-Шейє є проміжним клінічним фенотипом, а синдром Шейє характеризується більш м'яким клінічним фенотипом. Проте, існує значна неоднорідність тяжкості і сукупності симптомів у межах кожного клінічного фенотипу, крім того, є значне співпадіння симптомів трьох синдромів.

Симптоми синдрому Гурлер проявляються у віковий період з 6-ти місяців до 2-х років. До них відносять наявність пахових або пупкових кил; гепатоспленомегалію; грубі риси обличчя; деформація кістяку; низький зріст; збільшення язика; опуклий лоб; ригідність суглобів; гостру кардіоміопатію, пов'язану з ендокардіальним фіброеластозом; затримку когнітивного розвитку з наступною прогресуючою дегенерацією; глухоту; рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів та середнього вуха; обструктивні захворювання дихальних шляхів; гучне дихання; постійні рясні виділення з носа; помутніння рогівки; гідроцефалію, пов'язану з підвищеним внутрішньочерепним тиском. Обструктивні захворювання дихальних шляхів, респіраторні інфекції та ускладнення з боку серцево-судинної системи є найбільш частими причинами смерті. Смерть зазвичай настає у віці 10 років з медіаною від 5 до 19 років.

Симптоми синдрому Гурлер-Шейє характеризуються множинними дизостозами, невеликим зростом, характерними рисами обличчя, помутнінням рогівки, ригідністю суглобів, глухотою та ураженням клапанів серця. У пацієнтів з синдромом Гурлер-Шейє майже не спостерігається або взагалі відсутня розумова дисфункція. Симптоми захворювання у пацієнтів з синдромом Гурлер-Шейє починають виявлятися у віці від трьох до восьми років. Смерть зазвичай настає впродовж другого або третього десятиліття життя від патології серцево-судинної та/або респіраторної системи.

До симптомів синдрому Шейє відносяться ригідність суглобів, набуті вади клапанів серця, гепатоспленомегалія слабого ступеня і помутніння рогівки. У пацієнтів з синдромом Шейє майже не спостерігаються або взагалі відсутні неврологічні проблеми. Вони, як правило, середнього зросту і можуть мати середню тривалість життя, хоча у більшості з них спостерігається підвищення фізичної неспроможності, і більша частина пацієнтів помирає в середньому віці переважно від хвороб серця, однак також існує значна кількість пацієнтів, у яких розвивається летальна компресія шийного відділу хребта. Перші симптоми захворювання, як правило, починають проявлятися після п'яти років, водночас, діагноз часто встановлюється між 10 і 20 роками життя³.

³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_90_ykpm�_mpl_i.pdf

За міжнародною класифікацією ВООЗ МКХ-11 мукополісахаридоз I типу має код 5C56.30 (Mucopolysaccharidosis type 1)⁴.

За інформацією бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORD⁵) МПС I типу однаково розповсюджений серед чоловіків та жінок, з частотою 1 випадок на 100 000 новонароджених для тяжкої форми та захворюваністю 1 випадок на 500 000 новонароджених для легкої форми. Захворюваність на МПС в сукупності складає 1 випадок на 25 000 осіб. Однак рідкісні захворювання, особливо легкі форми МПС часто невірні діагностуються або не діагностуються, що ускладнює визначення реальної захворюваності та поширеності.

За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet⁶) розповсюдженість МПС I типу оцінюється як 1 на 100 000 населення, при цьому на синдром Гурлер припадає 57% випадків, на синдром Гурлер-Шейє 23% випадків, на синдром Шейє 20% випадків.

Відповідно даних Канадського товариства мукополісахаридозів і споріднених захворювань (Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases⁷) підраховано, що у Британській Колумбії в 1 з 100 000 новонароджених буде синдром Гурлер, у 1 з 500 000 новонароджених буде синдром Шейє, та у 1 на 115 000 новонароджених буде синдром Гурлер-Шейє.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, станом на 2022 рік кількість пацієнтів з МПС I типу в Україні складає 18 осіб (4 дорослих пацієнти і 14 дітей).

В Україні Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р⁸, та має на меті 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, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу.

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

⁴ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1539226250>

⁵ <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidosis-type-i/>

⁶ [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=132&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mucopolysaccharidosis-type-I&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Mucopolysaccharidosis-type-1&title=Mucopolysaccharidosis%20type%201&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=132&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mucopolysaccharidosis-type-I&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mucopolysaccharidosis-type-1&title=Mucopolysaccharidosis%20type%201&search=Disease_Search_Simple)

⁷ <https://www.mppsociety.ca/what-is-hurler-syndrome/>

⁸ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки ларонідази для лікування пацієнтів з МПС I типу 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 системі охорони здоров'я України:

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Мукополісахаридоз I типу», затверджений наказом МОЗ України від 23.02.2015 № 90⁹.

Специфічне лікування пацієнтів з МПС I типу здійснюється за допомогою ферментної замісної терапії (далі - ФЗТ) та трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (далі-ТГСК). Вибір лікування залежить від фенотипу, віку та неврологічного стану пацієнта.

Призначення ФЗТ пацієнтам з МПС I типу здійснюється з урахуванням критеріїв включення та виключення, отриманими в результаті підтверджуючої лабораторної діагностики та за даними початкової оцінки стану пацієнтів фахівцями мультидисциплінарної команди.

Симптоматичне лікування призначається за необхідності. За наявності показань пацієнт направляється на консультацію до спеціалістів: ортопеда, фізіотерапевта, отоларинголога, кардіохірурга, нейрохірурга та ін.

Специфічним методом лікуванням МПС I типу є ФЗТ з використанням лікарського засобу ларонідаза. ФЗТ планують в момент постановки діагнозу, і вона є частиною комплексної програми лікування.

ФЗТ рекомендована всім пацієнтам з МПС I типу, у яких практично відсутні когнітивні порушення, тобто пацієнтам з проміжною та легкою формою захворювання (синдромом Гурлер – Шейє та синдром Шейє).

Існують дані, що ТГСК рекомендована пацієнтам з важкою формою МПС I (синдром Гурлер) у віці до 2-х років та із коефіцієнтом когнітивного розвитку > 70. Пацієнтам з МПС I (синдром Гурлер) типу, які перенесли ТГСК, необхідно запропонувати ФЗТ з моменту постановки діагнозу. Терапію слід продовжувати до повного приживлення, після цього ФЗТ можна припинити.

Критерії включення для проведення ФЗТ

1. Пацієнти, у яких лабораторно підтверджено:

- недостатність/відсутність активності лізосомного ферменту α -L-ідуронідази, визначеної у відповідній тканині, наприклад, у лейкоцитах або культивованих фібробластах шкіри, з визначенням рівня принаймні ще одного

⁹ <https://www.dec.gov.ua/mtd/mukopolisaharydozy/>

іншого сульфатазного ферменту, з метою виключення множинної сульфатазної недостатності;

- підвищення екскреції ГАГ у добовій сечі пацієнта з виявленням аномальних фракцій гепарансульфату та дерматансульфату при проведенні фракціонування ГАГ сечі методом тонкошарової хроматографії або електрофорезу.

2. Пацієнти, у яких виявлені ознаки клінічної форми синдромів Гурлер-Шейє та Шейє.

3. Пацієнти з МПС I типу (синдром Гурлер), яким планується проведення ТГСК, ФЗТ призначається з моменту постановки діагнозу як підготовчий етап до ТГСК. Терапію продовжують до повного приживлення трансплантату, після цього ФЗТ можна припинити.

Критерії виключення (припинення) ФЗТ

1. Виражені симптоми ураження нервової системи з прогресуючим формуванням когнітивної недостатності, підтверджені результатами дослідження інтелектуального розвитку пацієнта.

2. Індивідуальна непереносимість ФЗТ (виражені алергічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу).

3. Наявність у пацієнта супутнього загрозливого для життя захворювання, при якому ФЗТ не вплине на прогноз (наприклад, онкологічне захворювання).

4. Наявність ознак прогресування захворювання, незважаючи на проведення ФЗТ.

5. Пацієнти з МПС I типу (синдром Гурлер), яким не планується проводити ТГСК.

6. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю.

7. Порухення плану клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень для проведення оцінки ефективності ФЗТ та порушення графіку проведення внутрішньовенних вливань.

8. Відмова батьків дитини/законного представника пацієнта або дитини, яка досягла 14 років, від проведення ФЗТ, призначеної схеми дозування та графіку внутрішньовенних вливань, підтверджена у письмовій формі.

Оцінка ефективності ферментної замісної терапії

1. Визначенням ефективності лікування є зменшення або відсутність прогресування активності хвороби, про що свідчить стабілізація стану, пов'язана зі зменшенням кількості та/або інтенсивності симптомів, які спостерігались на початку лікування.

2. Оцінка ефективності ФЗТ проводиться не раніше, ніж через 6 місяців з моменту початку ФЗТ, без порушення призначеної схеми лікування та дози препарату, який застосовується.

3. Оцінка ефективності ФЗТ проводиться в НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України не рідше, ніж двічі на рік, та у закладі охорони здоров'я, визначеному

для надання медичної допомоги пацієнтам з МПС I типу, де здійснюється проведення ФЗТ, у день проведення внутрішньовенних вливань.

4. Критеріями ефективності ФЗТ є:

а) збільшення рухової активності (тест 6-хвилинної ходьби та збільшення об'єму пасивних рухів у суглобах (розміри діапазонів рухів у суглобах);

б) зменшення розмірів печінки та селезінки за даними УЗД або МРТ черевної порожнини;

в) позитивна динаміка темпів фізичного розвитку (збільшення та нормалізація зросту та маси тіла хворого);

г) нормалізація сну;

д) зменшення екскреції ГАГів в добовій сечі хворого (визначається двічі на рік).

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

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Керівництво по лікуванню мукополісахаридозу I типу. Бразилія, 2009 рік (Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I, 2009)¹¹.

Рекомендації підготовлені групою експертів Бразилії щодо ведення пацієнтів з МПС I типу.

Специфічне лікування:

Успішно проведена ТГСК може зберегти нейрокогнітивні функції, покращити деякі аспекти соматичного захворювання та суттєво збільшити виживаність. Через рік після успішної ТГСК спостерігається зникнення або зменшення гепатоспленомегалії, характерного фенотипу обличчя, малорухомості суглобів, апное уві сні, захворювань серця, приглухуватості. ТГСК малоефективна при захворюваннях кісток. Покращення в ЦНС відбуваються повільніше. Нейропсихологічне відновлення та подальший розвиток залежать від віку коли була виконана ТГСК. Більшість позитивних ефектів виникають протягом перших декількох років після ТГСК та покращують якість життя. Однак з часом спостерігається відносно висока частота відторгнення трансплантату (30%), що може потребувати повторної трансплантації. Крім цього захворюваність також пов'язана з інфекційно-печінковими, серцево-легеневими, геморагічними, тромботичними ускладненнями. Показники смертності, пов'язаної з ТГСК, покращилися з розвитком протоколів трансплантації. Згідно останніх даних загальний рівень смертності складає 15%. Після створення нового терапевтичного підходу до лікування МПС I типу, а саме ФЗТ ларонідазою було

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

¹¹ [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)00675-1/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00675-1/fulltext)

проведено декілька досліджень для оцінки ефективності комбінації ФЗТ та ТГСК. Ці дослідження показали, що комбінована терапія приносить користь пацієнтам з тяжким клінічним станом, респіраторними та кардіологічними захворюваннями. Лікування пацієнтів ФЗТ до та після ТГСК добре переносилася, не заважала приживленню трансплантату та не збільшувала захворюваність після трансплантації.

Ларонідаза використовується для лікування МПС I типу з 2003 року. Тривала ФЗТ ларонідазою відновлює достатню активність ферменту для гідролізу накопиченого субстрату та попередження його подальшого накопичення. Клінічні переваги ларонідази включають зниження гепатомегалії, покращення дихальної функції, покращення здатності до ходи, збільшення амплітуди рухів в суглобах, зниження гіпертрофії лівого шлуночка, збільшення росту, покращення якості життя та зниження виділення ГАГ з сечею. Ларонідаза не проникає через гематоенцефалічний бар'єр (в лікувальній дозі), тому не діє на нейрокогнітивні порушення. Оскільки МПС I типу є прогресуючим захворюванням з деякими незворотними ознаками, то чим раніше розпочато лікування, тим краще потенційний результат.

Критерії включення пацієнтів з МПС I типу для початку ФЗТ (будь-якого віку):

1) дефіцит активності α -L-ідуронідази, підтверджений в 2 біологічних зразках, генотипування;

2) як мінімум 1 з клінічних проявів МПС I типу, про які відомо, на які впливає ФЗТ:

- обструктивне, рестриктивне та інтерстиціальне респіраторне захворювання, синдром апное уві сні/гіперпноє;
- кістково-суглобові порушення, які перешкоджають рухливості та незалежності в повсякденному житті;
- порушення з боку серцево-судинної системи (міокардіопатія, легеневе серце).

На даний час немає доказів, які вказують або заперечують лікуванню пацієнтів без симптомів, виявлених при неонатальному або сімейному скринінгу. Ці випадки повинні бути оцінені комітетом спеціалістів з МПС I типу.

Критерії виключення пацієнтів з МПС I типу для початку ФЗТ:

1) вагітність або годування груддю;

2) наявність незворотних змін, які найбільш вірогідно призведуть до смертельного випадку, незалежно від лікування, з причини МПС I типу або супутнього захворювання підтвердженого декількома спеціалістами;

3) тяжка побічна реакція (анафілактичний шок, ризик смерті), яку неможливо безпечно контролювати за допомогою необхідних терапевтичних засобів;

4) виникнення незворотних та невиліковних супутніх захворювань, підтверджених декількома спеціалістами.

Декілька досліджень продемонстрували потенціал генної терапії для лікування пацієнтів з МПС I типу, особливо з стовбуровими клітинами з кісткового мозку в якості тканини-мішені для проведення генної терапії.

2. Замісна ензимотерапія та/або трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин при встановленні діагнозу мукополісахаридоз I типу, результати Європейського консенсусу 2011 року (Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure, 2011)¹².

Внутрішньовенна ФЗТ ларонідазою виявилася безпечною та ефективною у пацієнтів з МПС I типу в широкому діапазоні щодо віку та тяжкості захворювання, значно покращуючи соматичний стан пацієнта. Ларонідаза не може проникати через гематоенцефалічний бар'єр у значній кількості, тому не попереджає зниження когнітивних функцій у пацієнтів з тяжкою формою МПС I типу (синдром Гурлер).

ТГСК є методом вибору у пацієнтів з більш тяжким ураженням ЦНС. Було показано, що ця процедура зберігає інтелектуальний розвиток, якщо виконується на ранніх стадіях захворювання. На даний час ТГСК показана для пацієнтів з тяжкою формою МПС I типу (синдром Гурлер) у віці до 2 років та без когнітивних порушень або з помірними когнітивними порушеннями (коефіцієнт розвитку $DQ > 70$). Процедура ТГСК пов'язана із значним ризиком захворюваності та смертності. Однак в останні роки смертність, пов'язана з ТГСК знизилася, а швидкість приживлення покращилася, в результаті чого показники виживаності з приживленням донорських клітин перевищує 90%. Крім того ларонідаза все частіше використовується в якості ад'ювантної терапії перед ТГСК для покращення клінічного стану перед трансплантацією.

Однак з причини рідкості цього захворювання на дату написання даного Європейського консенсусу було проведено тільки одне РКД щодо вивчення ефективності ларонідази. Ефективність ТГСК оцінювалася тільки ретроспективним аналізом когорт, та не проводилося досліджень, які б порівнювали обидві методи.

Рекомендації:

- рішення про вибір лікування, модифікуючого захворювання пацієнта з МПС I типу повинно прийматися колективно. В цю команду повинні входити як мінімум лікар по лікуванню метаболічних захворювань, лікар-трансплантолог кісткового мозку та нейропсихолог, які мають досвід лікування МПС I типу;

¹² <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-55>

- генотип повинен бути встановлений під час постановки діагнозу у всіх пацієнтів з МПС I типу, оскільки це може допомогти в прийнятті рішень щодо стратегії лікування;

- ТГСК є найкращою стратегією лікування пацієнтів з діагнозом встановленим до 2,5 років та які мають передбачуваний синдром Гурлер (наявність клінічних ознак та симптомів, характерних для синдрому Гурлер, тобто фенотиповий діагноз, заснований на клінічній експертизі), та/або гомозиготність або складну гетерозиготність щодо мутацій пов'язаних виключно з тяжким фенотипом. ФЗТ не є ефективною у запобіганні нейрокогнітивного зниження у пацієнтів з синдромом Гурлер, оскільки рекомбінантний фермент не подолає гематоенцефалічний бар'єр у достатній кількості. Раннє лікування за допомогою ТГСК може зберегти когнітивні функції та може полегшити або запобігти деяким соматичним проявам захворювання;

- ТГСК у пацієнтів з тяжкою формою МПС I типу (синдром Гурлер) більш успішна, якщо виконується раніше, її слід виконувати, як тільки соматичний стан дозволяє провести процедуру;

- діти з МПС I типу та прогресуючим захворюванням ЦНС ($DQ < 70$) з меншою вірогідністю отримують користь від трансплантації. Однак не слід надмірно покладатися на оцінку розвитку дітей молодшого віку з МПС I типу;

- для будь-якого пацієнта з МПС I типу середньої тяжкості (синдром Гурлер-Шейє) та ураженням ЦНС, можна розглянути можливість проведення ТГСК при наявності відповідного донора. Однак на даний час немає даних про ефективність ТГСК у пацієнтів з даним синдромом.

- всі пацієнти з МПС I типу (в тому числі ті, кому не була проведена трансплантація або мала невдачу) можуть отримати значну користь від ФЗТ, оскільки це покращить деякі соматичні симптоми захворювання;

- оскільки ефективність ФЗТ підвищується, якщо розпочинати її в ранньому віці, її слід починати відразу після постановки діагнозу;

- пацієнти, яким призначена ТГСК, можуть отримати користь від ФЗТ перед ТГСК, оскільки це може покращити клінічний стан пацієнта.

3. Показання до аутологічної та алогенної трансплантації гемопоетичних клітин: рекомендації Американського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку, 2015 рік (Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2015)¹³.

Американське товариство з трансплантації крові та кісткового мозку у відповідь на потребу, визначену пацієнтами, постачальниками, платниками та політиками, заснувало Робочу групу для формулювання консенсусних рекомендацій щодо клінічних показань для ТГСК, враховуючи доказові дані.

¹³ https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/43a1f41f-55cb-4c97-9e78-c03e867db505/UploadedImages/Indications_for_Auto_and_All.pdf

За даними Американського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку дітям до 18 років при лікуванні МПС I за наявності необхідних показань рекомендовано виконувати алогенну ТГСК та не рекомендована аутологічна ТГСК.

Додатково Уповноваженим органом знайдені публікації підготовлені профільними спеціалістами з ведення МПС щодо діагностики, клінічних проявів та сучасних методів лікування.

1. Мукополісахаридоз I типу. Бразилія, 2020 рік (Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K et al. Mucopolysaccharidosis Type I. Diagnostics (Basel). 2020 Mar 16;10(3):161. doi: 10.3390/diagnostics10030161. PMID: 32188113; PMCID: PMC7151028)¹⁴.

Рекомендації підготовлені групою експертів Бразилії щодо ведення пацієнтів з МПС I типу.

Терапевтичні підходи до лікування.

1) Перша ТГСК при лікуванні МПС була виконана в 1980 році. На даний час ТГСК є золотим стандартом лікування тяжкої форми МПС I типу (синдром Гурлер). Цю процедуру необхідно проводити як можна раніше – до 2,5 років та розвитку тяжких когнітивних порушень, оскільки для того щоб клітини отримані від донора, досягли необхідної концентрації в ЦНС та замінили існуючі клітини глії може знадобитися біля 1 року. Очікується, що ТГСК покращить клінічні прояви МПС I типу, включаючи зниження рухливості суглобів, зору, слуху, функції серцево-судинної системи, огрубіння рис обличчя, обструкцію верхніх дихальних шляхів, дихальну функцію, гепатоспленомегалію. ТГСК також може стабілізувати або попередити гідроцефалію та попередити погіршення психомоторних функцій. Однак важливі відмітити, що ця методика лікування не здатна суттєво скорегувати клінічні прояви захворювання в кістках або рогівці, аномалії серцевих клапанів або когнітивні та інтелектуальні ефекти, які розвинулися раніше. Доступ до ЦНС та корекція метаболізму в нервовій тканині є основною причиною того, що ТГСК вважається методом вибору при тяжкій формі МПС I типу (синдром Гурлер), оскільки внутрішньовенне призначення ФЗТ не долає гематоенцефалічний бар'єр. Ефективність ТГСК залежить від рівня активності ферментів, якій досягається після трансплантації, що на пряму пов'язано з типом донорських клітин та хімеризмом. На сьогодні більше 1000 пацієнтів з МПС отримали ТГСК в якості лікування. Профільні центри повідомляють про виживаність трансплантатів у 90% пацієнтів з МПС I типу.

Немає єдиної думки щодо використання ТГСК для лікування легкої та середньої форми МПС I типу (синдром Гурлер-Шейє та синдром Шейє) з причини їх повільнішого прогресування, більшої тривалості життя пацієнта, менше виражених або відсутніх когнітивних порушень, особливо з урахуванням доступності ФЗТ. Тим не менш, стратегія використання методики ТГСК для

¹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151028/>

лікування легкої та середньої форми МПС I типу використовувалась в деяких країнах та переглядається у зв'язку з високою вартістю позитивної ФЗТ у порівнянні з однократною процедурою ТГСК. Дякуючи новим протоколам кондиціонування трансплантація стала більш безпечною, хоча ризик ускладнень все ще залишається.

2) ФЗТ є частиною стандарту лікування пацієнтів з МПС I типу. Її можна використовувати в якості монотерапії, або в якості ад'ювантної терапії до та після трансплантації у пацієнтів з тяжкою формою МПС I типу (синдром Гурлер). На даний час ларонідаза є єдиним доступним лікарським засобом. В нещодавно оприлюдненому Кокранівському огляді, в який було включено 1 дослідження, показано достатньо доказів, що ларонідаза ефективна в покращенні біохімічних та функціональних параметрів, хоча для оцінки її довгострокової ефективності необхідні додаткові дослідження. За результатами відкритих обсерваційних досліджень тривале лікування ларонідазою може призвести до стійкого покращення, але не до нормалізації біомаркерів в плазмі та сечі, а також до покращення багатьох показників (об'єм печінки, діапазон рухів плеча, тести дихальної функції), але результати щодо ураження серцевих клапанів, помутніння рогівки, скелетних проявів – суперечливі.

Утворення антитіл до ларонідази спостерігається майже у всіх пацієнтів, високі титри антитіл самі по собі не вказують на зменшення клінічної відповіді у майбутньому. Однак було показано, що наявність інгібуючих антитіл корелює з більш високим співвідношенням дерматансульфат/хондроїтинсульфат, що пов'язано з тяжкістю порушень дихання уві сні.

Основним обмеженням внутрішньовенної ФЗТ є нездатність у достатній кількості долати гематоенцефалічний бар'єр. Хоча було показано, що ФЗТ покращує аномалії білої речовини та периваскулярних просторів у пацієнтів з синдромами Гурлер та Гурлер-Шейє, ФЗТ недостатньо для попередження нейродегенерації у пацієнтів з МПС I типу, що підкреслює необхідність пошуку нових методик лікування.

3) Внутрішньовенна ФЗТ (fusion protein) – проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр α -L-ідуронідаза дозволила б впровадити неінвазивний терапевтичний варіант лікування симптомів ЦНС при МПС I типу. На даний час пройшли дослідження I та II фаз valanafusp alpha, де препарат показав свою корисність, наразі дослідження тривають.

4) Інtrateкальна ФЗТ – введення ФЗТ за допомогою ін'єкції в спинномозковий канал або в субарахноїдальний простір.

5) Генна терапія – дослідження тривають.

6) Молекулярна терапія – речовини, які можуть змінювати деградацію або синтез ГАГ та проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

2. Мукополісахаридоз I типу: сучасні методи лікування, обмеження та перспективи покращення. США, 2021 рік (Hampe CS, Wesley J, Lund TC et

al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. Biomolecules. 2021; 11(2):189. <https://doi.org/10.3390/biom11020189>)¹⁵.

Методи лікування:

- Алогенна ТГСК вважається золотим стандартом лікування тяжкої форми МПС I типу (синдром Гурлер) та може полегшити ряд симптомів захворювання та подовжити тривалість життя пацієнта, особливо, якщо процедура виконується до 2 років та до початку когнітивних порушень. В цілому виживаність значно подовжується та при ранньому проведенні ТГСК можливо стабілізувати зниження нейрокогнітивних функцій. Однак клінічна користь ТГСК варіює між пацієнтами та навіть між різними органами одного й того ж пацієнта. Важливо, що ТГСК може попередити, але не значно покращити існуючі клінічні прояви в кістках, рогівці, серцевих клапанах та ЦНС. Удосконалені режими міелоаблативного кондиціонування, доступність сумісного донора та покращення підтримуючої терапії значно знизили рівень смертності, пов'язаний з ТГСК при МПС I типу протягом останніх десятиліть. Досягнення найкращих результатів у пацієнтів, які пройшли ТГСК, залежить від багатьох факторів, включаючи вік реципієнта, існуючі прояви захворювання, наявність відповідного донора та джерело тканини для ТГСК.

- ФЗТ (ларонідаза) показала свою ефективність при МПС I типу та добре переноситься пацієнтами, але щотижневі інфузії потребують декількох годин, що посилює тягар хвороби у пацієнтів та їх сімей. Інший головний недолік заключається в низькому рівні проникнення ферменту через гематоенцефалічний бар'єр та неефективній доставці в безсудинні тканини. Відповідно когнітивні функції, деформація скелету та гострота зору не покращуються від використання цієї терапії. У більшості пацієнтів (до 90%) виробляються антитіла (IgG) до ларонідази, що може впливати на активність ферменту. Не дивлячись на те, що ФЗТ не рекомендована в якості єдиного методу лікування синдрому Гурлер, комбінація ФЗТ з ТГСК може мати переваги перед кожним окремим методом лікування. Призначення ФЗТ перед ТГСК позитивно впливає на клінічний стан пацієнта. ФЗТ може надати додатковий час пацієнту для пошуку відповідного донора для ТГСК, тому ФЗТ часто призначають одразу після встановлення діагнозу. Важливо відмітити, що використання ФЗТ не було пов'язано з зниженням швидкості приживлення трансплантату, а послідовна процедура ТГСК призводила до ослаблення утворення нейтралізуючих антитіл до ларонідази. Більше того, зниження концентрації ГАГ в результаті ФЗТ до проведення ТГСК покращує приживлення трансплантату. Повідомлялося, що безперервна ФЗТ після ТГСК знижує тягар подальшого перебігу захворювання.

Експериментальні методи лікування:

- зменшення субстрату (ГАГ);

¹⁵ <https://doi.org/10.3390/biom11020189>

- пришвидшення деградації ГАГ;
- протизапальна терапія;
- інтрацеребровентрикулярна та інтратекальна ФЗТ;
- внутрішньоутробне лікування ФЗТ;
- переміщення ферменту через гематоенцефалічний бар'єр;
- молекулярна терапія.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою були знайдені Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії **Програма “Ліки, що рятують життя” - Мукополісахаридоз I типу – Департамент охорони здоров'я Австралії, 2020 року (Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type I disease (MPS I) through the Life Saving Drugs Program)**¹⁶

Ці рекомендації містять загальні, початкові та поточні вимоги щодо отримання доступу до лікарського засобу ларонідаза для лікування МПС I типу в рамках Програми “Ліки, що рятують життя” (далі - Програма).

Медикаментозне лікування за державні кошти в рамках Програми, доступне для пацієнтів з підтвердженим діагнозом МПС I типу (синдромом Гурлер-Шейє), недоступне для пацієнтів з МПС I типу (синдромом Гурлер та синдромом Шейє).

Зараз існує один лікарський засіб, який можна отримати в рамках Програми для лікування МПС VI типу. Міжнародна непатентована назва цього лікарського засобу ларонідаза.

Максимальна доза ларонідази, яку можна отримати в рамках Програми, становить 100 ОД/кг на тиждень.

Загальні кваліфікаційні вимоги: пацієнт повинен відповідати початковим і поточним критеріям прийнятності, як детально описано в документі; брати участь в оцінці ефективності лікарського засобу шляхом періодичної оцінки згідно з цими рекомендаціями, або мати прийнятну причину не приймати участі у періодичній оцінці; не страждати від будь-яких інших захворювань, включаючи ускладнення або наслідки МПС I типу, які можуть поставити під загрозу ефективність медикаментозного лікування.

Критерії виключення: пацієнти з підтвердженим діагнозом МПС I типу (синдромом Гурлер або синдромом Шейє); пацієнти зі значними труднощами в навчанні та/або неврологічними симптомами, які вказують на синдром Гурлер; пацієнти з наявністю іншого небезпечного для життя або важкого захворювання, на довгостроковий прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; пацієнти з наявністю іншого захворювання, яке ставить під загрозу ефективність ФЗТ; пацієнти, які беруть участь в клінічних дослідженнях.

¹⁶ <https://www.health.gov.au/resources/publications/lspd-mpsi-guidelines>

Діагноз МПС I типу (синдром Гурлер-Шейє) повинен бути підтверджений дефіцитом альфа-L-ідуронідази в лейкоцитах за результатами аналізу, проведеним в акредитованій лабораторії, або у випадку обстеження братів і сестер пацієнта з діагнозом - виявлення 2 мутацій, що призводять до розвитку захворювання. Дефіцит альфа-L-ідуронідази в білих кров'яних тільцях повинен бути підтверджений або ферментним аналізом у культивованих фібробластах шкіри, або виявленням 2 мутацій, що призводять до розвитку захворювання, у гені альфа-L-ідуронідази.

Початкові критерії прийнятності для лікування ларонідазою включають умови, що пацієнт повинен мати принаймні одне з наступних ускладнень синдрому Гурлер-Шейє:

- порушення дихання уві сні: пацієнти з частотою апное/гіпопное >5 подій/годину загального часу сну або більше 2 тяжких епізодів десатурації (насичення киснем <80%) за період нічного сну;

- тести функції дихання: пацієнти з ФЖЄЛ менше 80% від прогнозованого значення;

- порушення серцевої функції: дисфункція міокарду, про що свідчить зниження фракції викиду менше ніж 56% або зменшення фракції скорочення < 25%;

- порушення функції суглобів: у пацієнтів розвивається обмеження в діапазоні рухів суглобів більше ніж на 10° від норми в плечах, шиї, стегнах, колінах, ліктях або руках;

- немовлята або діти у віці до 5 років: заяви можуть бути подані для немовлят та дітей, у яких ще не виникли симптоми, відповідні до критеріїв прийнятності, однак встановлений діагноз МПС I типу (наприклад, методом генотипування) та є чіткий прогноз прогресування захворювання, враховуючи прогресування хвороби брата або сестри, які мають аналогічне захворювання.

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

Лікування за державні кошти в рамках Програми може продовжуватися, якщо не застосовується одна або декілька з наступних ситуацій: недотримання належним чином схеми лікування, ненадання даних, копій результатів тестування та електронної таблиці Excel для МПС I типу, що підтверджують ефективність терапії; терапія не здатна полегшити або стабілізувати симптоми захворювання; пацієнт має серйозні побічні реакції, пов'язані з інфузією, яким неможливо запобігти відповідною премедикацією та/або коригуванням швидкості інфузії; у пацієнта виникають значні труднощі з навчанням та/або

неврологічні симптоми захворювання, що вказує на розвиток синдрому Гурлер; у пацієнта розвивається інше небезпечне для життя або тяжке захворювання, на довготривалий прогноз якого навряд чи вплине ФЗТ; у пацієнта розвивається інший медичний стан, який можна обґрунтовано очікувати, що поставить під загрозу відповідь на ФЗТ; умови, зазначені в критеріях виключення.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки ларонідази для лікування пацієнтів з МПС I типу проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database та враховано додатковий лист МОЗ України, в якому були визначені популяція, інтервенція та 2 компаратора.

В листі МОЗ від 20.06.2022 № 25-01/13739/2-22 зазначено 2 компаратора – ТГСК та найкраща підтримуюча терапія (далі-НПТ). Відповідно розроблено 2 пошукові стратегії.

Перша стратегія пошуку

Згідно даних уніфікованого клінічного протоколу пацієнтам з МПС I (синдром Гурлер) типу, яким планується ТГСК, необхідно запропонувати ФЗТ з моменту встановлення діагнозу. Терапію слід продовжувати до повного приживлення трансплантату, після цього ФЗТ можна припинити. У зв'язку з цим в пошуковій стратегії компаратором буде **ТГСК + ларонідаза**.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку ларонідази у порівнянні з ТГСК в комбінації з ларонідазою при лікуванні пацієнтів з МПС I типу.

Досліджувана популяція: діти з МПС I типу.

Досліджуваний лікарський засіб: ларонідаза (laronidase), 100 ОД (приблизно 0,58 мг) на 1 кг маси тіла 1 раз на тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії.

Медична технологія порівняння: ТГСК + ларонідаза.

Основні досліджувані результати: рівень глікозаміногліканів (ГАГ) у сечі; рухливість суглобів; виживаність; показники нейрокогнітивного розвитку; антропометрія (вимір зросту, маси тіла та окружності голови).

Критерії включення: систематичні огляди з мета-аналізами рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування ларонідази для лікування пацієнтів з МПС I типу; у випадку відсутності систематичних оглядів та мета-аналізів в пошук додати рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку щодо компаратору - ТГСК + ларонідаза: Mucopolysaccharidosis type I, Mucopolysaccharidosis I, Hurler syndrome, Quality of Life, Alpha-L-Iduronidase, Laronidase, Enzyme Replacement Therapy, Glycosaminoglycans, hematopoietic cell transplantation, transplantation, allogeneic transplantation. Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

За результатами пошуку згідно визначених критеріїв у базі даних PubMed та The Cochrane Library database було знайдено 147 публікацій, після вчитки заголовків було відібрано 17 публікацій для подальшого вивчення. Після повнотекстової вчитки 15 публікацій було відхилено через невідповідність клінічному питанню. Для подальшого аналізу було відібрано 2 публікації Eisengart et al., 2018¹⁷ (що відповідала PICO) та Eisengart et al., 2013¹⁸ (з метою додаткової інформації).

Метою обсерваційного ретроспективного дослідження описаного в публікації **Eisengart, et al., 2018** була кількісна оцінка довгострокових результатів для пацієнтів з МПС I типу (синдром Гурлер) де порівнюється ФЗТ, ТГСК+ФЗТ та відсутність системної терапії.

В групу ФЗТ було включено 18 пацієнтів, які довготривало та виключно отримували ФЗТ з раннього віку до останнього спостереження або смерті. Всі пацієнти отримували стандартну дозу ФЗТ. Пацієнти групи ФЗТ відповідали наступним критеріям: клінічний діагноз МПС I типу (синдром Гурлер) був підтверджений генотипуванням; початок ФЗТ до 5 років та відсутність в анамнезі ТГСК.

В групу ТГСК+ФЗТ було включено 54 пацієнта з МПС I типу (синдром Гурлер), які перенесли трансплантацію починаючи з 2002 року. 42 пацієнта з 54 отримували ФЗТ до та після трансплантації (в середньому 8 тижнів), решта 12 пацієнтів не отримували ФЗТ.

В групу без лікування входило 21 пацієнт, які не отримували ніякого лікування з причини відсутності донорів для ТГСК в часи коли ФЗТ ще не використовували для лікування МПС I типу.

Крім того по 1 пацієнту з кожної групи лікування отримували лікування у віці старше 5 років, таким чином їх було віднесено в групу без лікування, щоб відобразити їх клінічний стан без лікування в перші 5 років життя. Одному пацієнту в групі ФЗТ була проведена ТГСК у віці 3 років, тому його було віднесено до групи ФЗТ.

Досліджувані кінцеві результати: виживаність та неврологічна патологія (розвиток гідроцефалії та компресія шийного відділу спинного мозку). Всім пацієнтам було призначено хірургічне втручання з приводу гідроцефалії та/або

¹⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517765/>

¹⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22974573/>

компресія шийного відділу спинного мозку (за виключенням 2 в групі ФЗТ, яким воно було протипоказано). В групі ФЗТ через пропуски досліджень було виключено 1 пацієнта з результатів щодо гідроцефалії та 5 з результатів щодо компресії шийного відділу спинного мозку. Пацієнти у яких розвинулися гідроцефалія та компресія шийного відділу спинного мозку до початку лікування також були виключені з аналізу (гідроцефалія 2 пацієнти).

Середній вік пацієнтів на момент лікування був меншим в групі ТГСК+ФЗТ, ніж в групі ФЗТ (1,5 року та 2,6 років відповідно), хоча вікові діапазони лікування були однаковими в обох групах. Для того щоб зробити групи порівняння більш співставними щодо віку лікування зроблено додатковий аналіз з обмеженням по віку 3 роки, після цього середній вік при лікуванні став однаковий - 1,3 роки (53 пацієнти в групі ТГСК+ФЗТ та 10 в групі ФЗТ).

Результати:

- Виживаність була нижча в групі ФЗТ у порівнянні з групою ТГСК+ФЗТ (HR=2,6; $p=0,033$) та нижча в групі без лікування у порівнянні з групою ФЗТ (HR=2,3; $p=0,008$). Різниця у виживаності при обмеженні віку <3 років залишилася якісно подібною для групи без лікування у порівнянні з групою ФЗТ (HR=2,4; $p=0,046$) та для групи ФЗТ у порівнянні з групою ТГСК+ФЗТ (HR=2,5; $p=0,089$), точкові оцінки були майже ідентичними, а p -значення було трохи вищим через менший розмір вибірки. Виживаність після 10 років в групі ТГСК+ФЗТ складала 83% (95%, СІ від 73% до 93%), в групі ФЗТ 45% (95%, СІ від 21% до 70%) та 10% (95%, СІ від 0% до 23%) в групі без лікування. В групі без лікування середній вік настання смерті складав 6,4 роки, а в групі ФЗТ 9 років, цей результат суттєво не змінювався (8,9 років), якщо ФЗТ розпочали до 3 років.

- Неврологічна патологія. Сумарна частота випадків гідроцефалії через 14 років в групі ФЗТ складала 27% у порівнянні з 0% в групі ТГСК+ФЗТ ($p=0,036$). Сумарна частота випадків компресії шийного відділу спинного мозку в групі ФЗТ складала 51% у порівнянні з 16% в групі ТГСК+ФЗТ ($p=0,039$). Обмеження віку на момент лікування до 3 років суттєво не вплинуло на результати: сумарна частота випадків гідроцефалії в групі ФЗТ складала 40% у порівнянні з 0% в групі ТГСК+ФЗТ ($p=0,010$), сумарна частота випадків компресії шийного відділу спинного мозку в групі ФЗТ складала 67% у порівнянні з 16% в групі ТГСК+ФЗТ ($p=0,013$).

Когортне ретроспективне дослідження вивчає чітко визначене клінічне питання, для того, щоб групи ТГСК+ФЗТ та ФЗТ були більш порівнювані за віком початку лікування, був проведений аналіз чутливості з обмеженням віку початку лікування до 3 років. Клінічні результати чітко визначені, а метод оцінки втручання є надійним. Результати представлені з розрахованими довірчими інтервалами. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. З урахуванням клінічних міркувань, оцінки використаних методів, публікація **Eisengart, et al., 2018** відповідає більшості критеріям оцінки SIGN 50, дане

клінічне дослідження прийнятної методологічної якості, є чіткі докази зв'язку між втручанням та результатом, отримані результати можна застосовувати безпосередньо до цільової групи пацієнтів. В цьому дослідженні було показано, що пацієнти, яким проведено ТГСК+ФЗТ мають кращі показники виживаності через 10 років у порівнянні з групою ФЗТ (83% та 45% відповідно), відношення ризиків щодо виживаності в групі ФЗТ у порівнянні з групою ТГСК+ФЗТ HR=2,6. А також суттєво кращі показники щодо патології ЦНС, пацієнти яким проведено ТГСК+ФЗТ через 14 років мають 0% випадків гідроцефалії у порівнянні з 27% в групі ФЗТ. Сумарна частота випадків компресії шийного відділу спинного мозку в групі ФЗТ складала 51% у порівнянні з 16% в групі ТГСК+ФЗТ.

Метою обсерваційного дослідження, представленого у публікації Eisengart, et al., 2013 було вивчити вплив внутрішньовенної ФЗТ на когнітивні функції у пацієнтів з МПС I типу, синдром Гурлер, яким проводять ТГСК.

Було включено 19 дітей з синдромом Гурлер, які отримували лікування ТГСК, починаючи з 2002 року. 9 із цих дітей отримали комбіновану терапію ФЗТ+ТГСК (**група ФЗТ+ТГСК**) починаючи з 2005 року у Службі трансплантації крові та кісткового мозку Університету Міннесоти та пройшли нейропсихологічну оцінку до та через 1 та 2 роки після трансплантації. 10 дітей з 2002 по 2005 рік отримували лише ТГСК, мали однакові оцінки та використовувалися для порівняння (**група ТГСК**).

Протокол ТГСК для всіх пацієнтів, крім трьох, включав повністю мієлоаблативний протокол, включаючи циклофосамід (50 мг/кг x 4 добові дози) та внутрішньовенне введення бусульфану (1,1 мг/кг/дозу кожні 6 годин протягом 16 доз), з коригуванням дози бусульфану за необхідності. 3 пацієнтів отримали режим трансплантації зі зниженою інтенсивністю (внутрішньовенне введення бусульфану (0,5 мг/кг/доза кожні 6 годин протягом 8 доз), флударабіну 35 мг/м² щодня x 5 доз та 200 Гр загального опромінення тіла) через занепокоєння щодо підвищеного ризику на основі заходів перед трансплантацією. Усі ці троє пацієнтів входили до групи ТГСК.

Пацієнти з групи ФЗТ+ТГСК отримували щотижневу ФЗТ, що становило 10–14 доз внутрішньовенної ларонідази 0,58 мг/кг до трансплантації та 8 доз після трансплантації.

Стандартний протокол нейропсихологічної оцінки, який використовувався для всіх пацієнтів, які проходили обстеження до та після ТГСК, включав оцінку когнітивного розвитку за допомогою шкал Маллена раннього навчання, прийнятих у Сполучених Штатах для дітей від народження до 68 місяців. Шкала Маллена дає вікову стандартну оцінку (M=100, SD=15), відому як Early Learning Composite (ELC - композитний показник навчання в ранньому віці), що відображає загальний когнітивний розвиток і є ранньою оцінкою коефіцієнта інтелекту (IQ). ELC представляє собою сукупність балів дитини в окремих

функціональних сферах, включаючи навички візуального сприйняття (розв'язування та опрацювання невербальних проблем), дрібної моторики (сила та спритність пальців/руки), рецептивного мовлення (слухання та розуміння сказаного) та експресивного мовлення (володіння розмовною мовою).

Наступні дані, пов'язані з лікуванням, використовувалися в скоригованому аналізі (adjusted analysis): вік на момент трансплантації, вихідний бал ELC і кількість днів перебування в гострому періоді після трансплантації. Нескоригований поздовжній аналіз (unadjusted longitudinal analysis) представляє середні бали для кожної групи в кожній точці протягом певного часу.

Жодна дитина не померла в групі ФЗТ+ТГСК, але в групі ТГСК двоє з десяти пацієнтів померли після трансплантації: один на 104-й день внаслідок реактивного захворювання дихальних шляхів та аспіраційну пневмонію, а один на 231-й день внаслідок рефрактерної аутоімунної гемолітичної анемії. В обох групах у пацієнтів, що вижили було принаймні 80% приживлення донорського трансплантату через 2 роки після трансплантації, за винятком одного пацієнта в групі ФЗТ+ТГСК, у якого було приживлення 47%.

Незважаючи на те, що у пацієнтів в групі ФЗТ+ТГСК початкові бали за ELC були нижчими, ніж в групі ТГСК, вони показали менш різке зниження, і через 2 роки після ТГСК їхні бали за ELC були в середньому вищими, ніж у групі ТГСК за нескоригованим аналізом.

Швидкість зниження показників ELC протягом 2 років була значно нижчою в групі ФЗТ+ТГСК порівняно з групою ТГСК після коригування базового рівня ELC (тобто до ТГСК) і кількості днів, проведених у лікарні. У пацієнтів в групі ТГСК відбувалась втрата 12,84 балів на рік (95% CI: (-20,21, -5,46); $p < 0,001$), а в групі ФЗТ+ТГСК лише 3,64 балів на рік (95% CI: (-7,57, 0,28); $p = 0,069$). Різниця в показниках була розрахована на основі цих оціночних темпів зниження для групи ФЗТ+ТГСК і групи ТГСК та показала, що діти в групі ФЗТ+ТГСК втрачали на 9,19 балів менше на рік (95% CI: 0,85, 17,54; $p = 0,031$). Коли двох померлих пацієнтів у групі ТГСК було виключено, ця різниця була зменшена до 5,40 балів на рік (95% CI: 0,5, 10,29), але залишалася клінічно та статистично значущою ($p = 0,031$). Враховуючи прогресуюче когнітивне погіршення, пов'язане із захворюванням, було проведено додатковий аналіз чутливості, у якому пацієнтів, базові оцінки яких були проведені більше ніж за 3,5 місяці до ТГСК, також було виключено через можливість того, що їхні показники ELC могли знизитися в період між оцінкою та ТГСК. Знову різниця в темпах зниження між групами ФЗТ+ТГСК та ТГСК залишалася значною (95% CI 10,01 (0,94, 19,09), $p = 0,031$) на користь групи ФЗТ+ТГСК.

Аналізи для чотирьох доменів Маллена, які складають ELC, були скориговані за початковим рівнем і кількістю днів у лікарні та були виключені смертельні випадки. Існувала суттєва різниця в швидкості зміни візуального сприйняття для групи ФЗТ+ТГСК порівняно з групою ФЗТ у 9,44 балів на рік

(95% CI: (4,98, 13,90); $p < 0,001$). Крім того, за цим доменом у групі ФЗТ+ТГСК фактично було статистично значуще покращення протягом двох років на 3,01 бали на рік (95% CI: (0,05, 5,97); $p = 0,046$). Не було суттєвих відмінностей у змінах серед інших доменів, хоча спостерігалася тенденція до більш сприятливих результатів для групи ФЗТ+ТГСК у домені дрібної моторики.

Аналіз як із включенням, так і з виключенням померлих пацієнтів показав статистично значущі відмінності між групами лікування, причому група ФЗТ+ТГСК незмінно демонструвала кращі результати, коли виявлялися відмінності.

Таким чином, за даними дослідження через два роки після ТГСК діти в групі ФЗТ+ТГСК втрачали на 9,19 балів IQ менше на рік, ніж діти в групі ТГСК ($p = 0,031$). Крім того, у групі ФЗТ+ТГСК покращились показники у вирішенні та обробці невербальних проблем (візуальне сприйняття), тоді як в групі ТГСК знизились, що призвело до різниці в 9,44 бали між групами на рік ($p < 0,001$). Головним обмеженням даного дослідження є мала вибірка та ретроспективний дизайн, що могло суттєво вплинути на отримані результати. Проте, незважаючи на те, що мета даного дослідження та групи порівняння не відповідало клінічному питанню та РІСО уповноваженого органу з державної ОМТ, результати були представлені та вони свідчать про те, що проведення ТГСК при МПС I типу, синдромі Гурлер має поєднуватись із ФЗТ, що відповідає вітчизняним та міжнародним рекомендаціям.

Друга стратегія пошуку

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку ларонідази у порівнянні з НПТ при лікуванні пацієнтів з МПС I типу.

Досліджувана популяція: діти та дорослі пацієнти з МПС I типу.

Досліджуваний лікарський засіб: ларонідаза (laronidase), 100 ОД (приблизно 0,58 мг) на 1 кг маси тіла 1 раз на тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії.

Медична технологія порівняння: НПТ.

Основні досліджувані результати: форсована життєва ємність легень (далі -ФЖЄЛ); абсолютна відстань, подолана пацієнтом під час тесту з 6-хвилинної ходьби (6MWT); рівень глікозаміногліканів (ГАГ) у сечі; рухливість суглобів; індекс нічного апное-гіпопное (АГІ); зменшення об'єму печінки; антропометрія (вимір зросту, маси тіла та окружності голови).

Критерії включення: систематичні огляди з мета-аналізами рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування ларонідази для лікування пацієнтів з МПС I типу.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, РКД, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку щодо компаратору - **НПТ**: Mucopolysaccharidosis type I, Mucopolysaccharidosis I, Hurler syndrome, Hurler–Scheie, Scheie, Enzyme Replacement Therapy, best supportive care, Quality of Life, Alpha-L-Iduronidase, Laronidase, Glycosaminoglycans. Застосовувались фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, Randomized Controlled Trial, full-text, English. Роки пошуку з 2012 по 2022 рік включно. Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

В результаті пошуку за визначеними критеріями в базі даних PubMed та The Cochrane Library database - було знайдено 13 публікацій. Після вчитки заголовків та абстрактів 5 систематичних оглядів та/або мета-аналізів були оцінені як такі, що відповідають клінічному питанню (Dornelles AD, et al., 2017¹⁹; Jameson E, et al., 2019²⁰; R P El Dib, et al., 2007²¹; Xue Y, et al., 2016²²; Pantel JT, et al., 2018²³). Після повнотекстової вчитки та детального вивчення відповідності публікацій визначеному досліджуваному питанню для подальшого аналізу було відібрано 1 публікацію Jameson E, et al., 2019.

Метою систематичного огляду (Jameson et al., 2019) була оцінка ефективності та безпеки ФЗТ ларонідазою у пацієнтів з МПС I типу порівняно з плацебо за двома стратегіями втручання: ФЗТ із застосуванням ларонідази протягом щонайменше одного місяця, коли ТГСК не проводиться; ФЗТ з ларонідазою, яку призначали протягом принаймні одного місяця до ТГСК у дітей (до 16 років). Також протоколом планувався субгруповий аналіз серед пацієнтів, які отримували ФЗТ до ТГСК, і тих, хто не отримував ТГСК; серед пацієнтів із захворюваннями центральної нервової системи та без них; за результатами у вибрані періоди часу.

Пошук рандомізованих та квазірандомізованих досліджень авторами був здійснений в реєстрі випробувань Кокранівської групи з муковісцидозу та генетичних розладів щодо вроджених помилок метаболізму (дата останнього пошуку: 30.01.2019); у реєстрах клінічних випробувань: ClinicalTrials.gov та ICTRP BOOЗ (дата останнього пошуку: 01.10.2018) та в базах Embase і MEDLINE (дата останнього пошуку: 27.12.2015)

Під час усіх пошуків було виявлено 204 цитати, проте, лише одне дослідження (Wraith et al., 2004) було відібране для аналізу, хоча воно і не відображало заплановані стратегії втручання авторами систематичного огляду та мало низьку якість. З цієї ж причини не проводився запланований аналіз за субгрупами.

Відібране дослідження було багатоцентровим, міжнародним, подвійним сліпим, рандомізованим, плацебо-контрольованим, 26-тижневим дослідженням фази III щодо ефективності та безпеки ларонідази 0,58 мг/кг (100 одиниць/кг), яка

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859139/>

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211405/>

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18050087/>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920513/>

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29623569/>

застосовувалася щотижня пацієнтам із МПС I типу та включало 45 пацієнтів. Пацієнти повинні були бути віком не менше п'яти років, бути здатними виконувати тест на ФЖЄЛ (який був меншим або дорівнював 80% від норми), вміти самостійно стояти та ходити щонайменше п'ять метрів за шість хвилин. Середній вік пацієнтів у групі ларонідази становив 15,6 років (діапазон від 7 до 43 років), а в групі плацебо — 15,4 років (діапазон від 6 до 39 років).

Первинними кінцевими точками в систематичному огляді були: середня зміна рівню ГАГ в сечі, середня зміна рівня нормальної ФЖЄЛ та показнику 6MWT від вихідного рівня до 26-го тижня між групою лікування та групою плацебо у відсотках.

Вторинними кінцевими точками були: несприятливі явища, продукування антитіл, нічна гіповентиляція та апное уві сні, ехокардіографічні дані, зріст, якість життя, смертність, дія на когнітивні функції, об'єм печінки. Результати були представлені у порівнянні з вихідним рівнем. Для визначення якості доказів використовувалася оцінка за методикою GRADE.

Первинні результати:

Рівні ГАГ в сечі

Екскреція ГАГ з сечею швидко та значно знизилася в групі ларонідази. На 26 тижні показник екскреції ГАГ з сечею показав середнє зниження на 54% в групі ларонідази у порівнянні з збільшенням на 47,3% в групі плацебо ($p < 0,001$) (докази низької якості). В групі лікування середнє зниження показників до рівнів наближених до верхньої межі норми, відбулося на 4 тижні та зберігалось протягом всього лікування (докази низької якості).

Дихальна функція

Через 26 тижнів, в групі ларонідази в середньому на 5,6% збільшився відсоток прогнозованої нормальної ФЖЄЛ у порівнянні з групою плацебо (медіана 3,0; $p = 0,009$), MD (середня різниця) 5,60 (95%, CI від 1,24 до 9,96) (докази низької якості).

Показники витривалості за оцінкою 6MWT

Через 26 тижнів в групі ларонідази середнє збільшення показнику 6MWT складало 38,1 метра у порівнянні з групою плацебо (медіана 38,5; $p = 0,066$). Після введення даних у мета-аналіз, не спостерігалось суттєвої різниці між групами ларонідази та плацебо, MD 38,1 (95%, CI від -1,68 до 77,88) (докази низької якості).

Вторинні результати:

Побічні явища

У всіх пацієнтів за виключенням одного в групі ларонідази було щонайменше 1 несприятлива подія, більшість з яких пов'язані з основним захворюванням (МПС I типу), 32% в групі ларонідази та 48% в групі плацебо. Більшість з них були легкими та не потребували медичного втручання або

переривання інфузії, не було суттєвої різниці між групами - OR 0,51 (95%, СІ від 0,15 до 1,71) (докази низької якості).

Продуктування антитіл

В групі ларонідази у 91% пацієнтів виробилися антитіла IgG. Середній час (SD) до сероконверсії склав 52,6 дня (від 20 до 106). До кінця дослідження рівні більшості антитіл знижувалися (докази дуже низької якості).

Покращення симптомів нічної гіповентиляція та апное

Після 26 тижнів лікування середнє значення індексу апное-гіпопное знизилось на 3,6 події на годину в групі ларонідази порівняно з групою плацебо ($p = 0,145$). Оскільки майже у половини пацієнтів групи був нормальний сон до включення в дослідження, був проведений post hoc аналіз підгруп пацієнтів, у яких на початковому рівні індекс апное-гіпопное вказував на апное уві сні. Це показало, що група ларонідази ($n=10$) мала середнє зниження на шість подій на годину сну під час дослідження порівняно з групою плацебо ($n=9$), яка мала середнє збільшення на 0,3 події на годину. Перевага від лікування на 11,4 події на годину (різниця між групами скоригованих середніх змін, розрахованих за допомогою моделі ANOVA) була значущою при $p=0,014$.

Якість життя

Дослідники повідомили, що відповідно до опитувальників CHAQ та HAQ на вихідному рівні показники індексу інвалідності (Disability Index) склали 1,9 для групи плацебо та 2,0 для групи ларонідази (за шкалою від 1 до 3, де 3 – найбільш недієздатні). Зміни індексу інвалідності після лікування були незначними та не відрізнялися між групами (докази низької якості).

Смертність

Протягом 26 тижнів в жодній з груп не було смертельних випадків (докази низької якості).

Об'єм печінки

В групі ларонідази 13 (72%) з 18 учасників з аномальними об'ємами печінки на вихідному рівні досягли нормальних об'ємів на 26 тижні у порівнянні з 3 (21%) з 14 в групі плацебо. В цілому спостерігалася значна різниця на користь групи ларонідази: середній об'єм печінки зменшився на 18,9% в групі ларонідази та збільшився на 1,3% в групі плацебо, MD 20,00 (95%, СІ від 8,93 до 31,07).

Результати впливу на когнітивні функції, зріст, функцію серця та захворювання клапанів серця не повідомлялись у включеному дослідженні (Wraith et al., 2004), тому не представлені у систематичному огляді.

Таким чином, авторами систематичного огляду було визначено лише одне дослідження, яке не охоплювало стратегії лікування пацієнтів з МПС I типу, яким проводили ТГСК та яким не проводили ТГСК, тому цей огляд зосереджений лише на застосуванні ларонідази в лікуванні МПС I типу з можливістю повідомити результати лише через 26 тижнів лікування в порівнянні з плацебо. За висновками авторів систематичного огляду, переглянуте рандомізоване

клінічне дослідження було низької якості та описувало всі первинні результати, зазначені в протоколі систематичного огляду, і більшість заявлених вторинних результатів. Було продемонстровано, що ФЗТ ларонідазою є ефективною щодо функціональної здатності та ефективною щодо об'ємів печінки та екскреції ГАГ із сечею у пацієнтів із МПС I типу порівняно з плацебо та безпечною. Об'єм печінки було додано з огляду на те, що дана клінічна точка демонструє зменшення накопичення ГАГ у печінці та використовується клінічно для перевірки рецидиву гепатомегалії, якщо виникають сумніви щодо ефективності лікування. Однак ТГСК має бути золотим стандартом для тих, у кого діагностовано тяжкий МПС I типу у перші 2-2,5 роки життя.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості систематичного огляду, описаного в публікації Jameson et al., 2019 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses) та визначена як висока. PICO систематичного огляду чітко зазначене, критерії включення та виключення встановлені до проведення огляду, пошук здійснено більше ніж у 2-х відповідних електронних джерелах із зазначенням дати. Пошук та відбір досліджень здійснило не менше ніж 2 особи, інформація про включене дослідження та виключені дослідження представлена. Включене дослідження було оцінене щодо ризику систематичної помилки (risk of bias) незалежно двома авторами використовуючи інструмент, задокументований у розділі 8.5 Кокранівського посібника для систематичних оглядів втручань (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions). Оцінка гетерогенності досліджень та оцінка упередженості звітності публікації за допомогою воронкоподібної діаграми (funnel plot) не проводились, оскільки було включено лише 1 дослідження в систематичний огляд. Якість доказів для окремих результатів виконана за допомогою підходу GRADE та представлена в таблиці для кожного порівняння.

Отже, за результатами систематичного огляду, ларонідаза виявилась ефективною після 26 тижнів лікування пацієнтів з МПС I типу порівняно з плацебо щодо зниження біохімічних параметрів (середнє зниження екскреції ГАГ із сечею на 54,1 % порівняно із середнім збільшенням на 47,3 % у групі плацебо ($p < 0,001$) (докази низької якості)) та покращення функціональної здатності: досягнуто статистично значущі покращення у відсотках прогнозованої ФЖЄЛ порівняно з плацебо, MD 5,60 (95% CI від 1,24 до 9,96) (докази низької якості) і в тесті шестихвилинної ходьби (середнє покращення на 38,1 метра) у групі ларонідази, $p = 0,039$, при використанні проспективно запланованого дослідження ANCOVA), докази низької якості. Також, накопичення ГАГ було зменшено, що було підтверджено зменшенням об'єму печінки: середній об'єм печінки зменшився на 18,9% у групі ларонідази та збільшився на 1,3% у групі плацебо, MD 20,00 (95% CI від 8,93 до 31,07). Результати за такими, визначеними уповноваженим органом з державної ОМТ, кінцевими точками як рухливість

суглобів, антропометрія (вимір зросту, маси тіла та окружності голови) в систематичному огляді відсутні.

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 відповідно до методології був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичну технологію з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу ларонідаза для лікування пацієнтів з МПС I типу.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету 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).

Відповідно до листа МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 медичними технологіями порівняння для ЛЗ ларонідаза є НПТ та ТГСК. Проте відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності було встановлено, що згідно з міжнародною практикою ларонідаза є єдиним ЛЗ для специфічного лікування пацієнтів з МПС I типу, нині ларонідаза включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 та відповідно забезпечується пацієнтам в Україні. У зв'язку із вищезазначеним, аналіз впливу

на показники бюджету проведено для «діючого сценарію» (застосування специфічного лікування), розрахунок витрат для НПТ не проводився.

Вхідні дані для розрахунків представлено у таблиці 1. Звертаємо увагу, що для модельних розрахунків було розраховано дози ЛЗ ларонідаза з урахуванням, що вага дорослого пацієнта становить 70 кг, вага дитини - 30 кг.

Щодо ТГСК, то відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «МПС I типу» пацієнтів з важкою формою МПС I типу (синдром Гурлер) рекомендовано забезпечити ФЗТ з моменту постановки діагнозу та до повного приживлення трансплантату. Проте, у зв'язку із тим, що час до повного приживлення трансплантату (протягом якого пацієнта необхідно забезпечити ларонідазою) є індивідуальним показником, що залежить від клінічної ситуації кожного пацієнта, у таблиці 1 представлено вартість проведення алогенної ТГСК без витрат на ларонідазу.

Таблиця 1. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ларонідази, а також витрат на проведення ТГСК для лікування МПС I типу на одного пацієнта

Заявлений ЛЗ - ларонідаза		
Форма випуску та дозування	концентрат для розчину для інфузій, 100 ОД/мл, № 1: по 5 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці	
Схема застосування, ОД/кг	100	
Кратність застосування на рік	52	
Ціна за 1 флакон, грн*	14 454,22 ²⁴	
	<i>Дорослі</i>	<i>Діти</i>
Кількість флаконів на 1 введення	14	6
Витрати на 1 введення, грн	202 359,08	86 725,32

²⁴ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Ларонідаза 100 ОД/мл)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 13.10.21 №09/286-10/2021: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-09-012786-c>

Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	10 522 672,16	4 509 716,64
Медична технологія порівняння - ТГСК**		
	Від родинного донора	Від неродинного донора
Вартість алогенної ТГСК з донорським етапом, грн***	1 874 969,08	2 484 470,00
Посттрансплантаційний супровід пацієнта з 180-го до 360-го дня, грн	168 448,31	
Вартість проведення алогенної ТГСК, грн	2 043 417,39	2 652 918,31

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

**відповідно до листа МОЗ України від 20.06.2022 №25-01/13739/2-22 у розрахунках було використано тарифи згідно з постановою КМУ від 18 грудня 2019 р. № 1083 “Про затвердження переліку послуг та тарифів на послуги з надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги методом трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів, які надаються учасниками пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів”

***тариф включає посттрансплантаційний супровід до 180-го дня

Отже, витрати на одне введення ларонідази одному дорослому пацієнту з МПС I типу становлять 202 359,08 грн, одній дитині - 86 725,32 грн; витрати на один рік лікування одного дорослого - 10 522 672,16 грн, однієї дитини - 4 509 716,64 грн. Вартість проведення алогенної ТГСК від родинного донора становить 2 043 417,39 грн, від неродинного - 2 652 918,31 грн.

Згідно з додатковими матеріалами, наданими у листі МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22, кількість пацієнтів з МПС I типу у 2022 році, що можуть потребувати лікування, становить 18 осіб (4 дорослих і 14 дітей).

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «МПС I типу» ФЗТ рекомендована всім пацієнтам з МПС I типу з проміжною та легкою формою захворювання (синдромом Гурлер-Шейє та синдром Шейє), в той час як ТГСК рекомендована пацієнтам з важкою формою МПС I типу (синдром Гурлер) у віці до 2-х років та із коефіцієнтом когнітивного розвитку > 70. Згідно з

додатком до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 нині в Україні зареєстрований один пацієнт з МПС I типу віком до 2-х років, проте у зв'язку з відсутністю даних щодо ступеня тяжкості захворювання та коефіцієнту когнітивного розвитку даного пацієнта, стверджувати про потенційну можливість проведення ТГСК даному пацієнту неможливо.

У зв'язку із вищезазначеним, уповноважений орган зазначає про неможливість визначення на даному етапі потенційної кількості пацієнтів, що можуть отримати ТГСК в рамках «нового сценарію». Тому уповноваженим органом було проведено розрахунок впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів ларонідазою («діючий сценарій») (таблиця 2). Розрахунки проведено за стандартизованим підходом (вага дорослого пацієнта - 70 кг, вага дитини - 30 кг) та за індивідуалізованим підходом (відповідно до маси тіла кожного пацієнта із математичним округленням необхідної кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення).

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні ларонідази: 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)	18	
• дорослі	4	
• діти	14	
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн		
	Стандартизований підхід	Індивідуалізований підхід
Витрати на ларонідазу та вплив на бюджет, грн	105 226 721,60	117 252 632,64
• дорослі, грн	42 090 688,64	45 848 785,84
• діти, грн	63 136 032,96	71 403 846,80

Отже, витрати на закупівлю ларонідази для лікування когорти пацієнтів (4 дорослих і 14 дітей) за стандартизованим підходом становлять 105 226 721,60 грн, за індивідуалізованим - 117 252 632,64 грн.

Змодельований вплив на бюджет ларонідази 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 ларонідази, вплив на бюджет на 1 рік при обох підходах до розрахунків буде великим (більше 100 млн грн), але меншим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Також відповідно до листа МОЗ України від 09.06.2022 №25-01/12931/2-22 уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію станом на 01.07.2022 (таблиця 3).

Таблиця 3. Ціни на лікарський засіб ларонідаза в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна	Ціна в еквіваленті*
Албанія	відсутня ²⁵	
Білорусь	відсутня ²⁶	
Болгарія	1 363,78 болгарських лев** ²⁷	21 198,32 грн
Боснія і Герцеговина	відсутня ²⁸	
Греція	487,99 євро ²⁹	14 835,73 грн
Естонія	відсутня ³⁰	
Латвійська Республіка	відсутня ³¹	
Литва	відсутня ³²	

²⁵ <https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2022/04/vendim-2022-04-13-230.pdf>

²⁶ https://www.rceth.by/Refbank/reestr_drugregprice/results

²⁷ <https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

²⁸ <http://www.fmoh.gov.ba/index.php/preporucujemo/liste-lijekova>

²⁹ <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/10612-epikairopoihsh-deltioy-timwn-farmakwn-anthrwpinhsh-xrhshs-menswmatwsh-dioikhtikwn-metabolwn>

³⁰ <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

³¹ <https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

³² <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaiigoms-ir-partneriams/kompensuojamieji-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/kompensuojamuju-vaistu-ir-mpp-aktualijos/aktualijos-4>

Молдова	відсутня ³³	
Північна Македонія	відсутня ³⁴	
Республіка Польща	2 304,72 злотих ³⁵	14 949,57 грн
Румунія	2 593,87 румунських лей ³⁶	15 941,67 грн
Сербія	відсутня ³⁷	
Словацька Республіка	477,70 євро ³⁸	14 522,89 грн
Словенія	відсутня ³⁹	
Угорщина	відсутня ⁴⁰	
Хорватія	4 844,33 кун ⁴¹	19 554,62 грн
Чеська Республіка	14 401,35 чеських крон ⁴²	17 696,38 грн
Чорногорія	відсутня ⁴³	

*за офіційним курсом НБУ станом на 01.07.2022⁴⁴

**ціна з реєстру граничних цін

Отже, ціна на лікарський засіб ларонідаза за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» на рівні 14 454,22 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни досліджуваних країн 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 ларонідаза (таблиця 5).

³³ <https://amdm.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>

³⁴ https://fzo-org-mk.translate.googleusercontent.com/siframnik-lekovi-pzz?_x_tr_sl=mk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc

³⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>

³⁶ <https://cnas.ro/lista-medicamente/>

³⁷ <http://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

³⁸ <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

³⁹ <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁴⁰ http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

⁴¹ <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

⁴² <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

⁴³ https://fzocg.me/ckfinder/userfiles/files/folder_13/Lista%20lijevoja%20decembar%202022_g.pdf

⁴⁴ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

Таблиця 5. Рекомендації організацій з ОМТ в інших країнах щодо ЛЗ ларонідаза

ОМТ організація	Рекомендація*
Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)	Оцінка не проводилась.
Консорціум з лікарських засобів Шотландії (Scottish Medicines Consortium, SMC) “Ларонідаза”, Aldurazyme®, 13.12.2004 (переподача заяви)⁴⁵	ЛЗ не рекомендовано. Зазначено, що заява не містила інформації, яка б підтверджувала економічну доцільність терапії.
Національний орган з питань охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de santé or French National Authority for Health, HAS) “ALDURAZYME (ларонідаза)”, 04.01.2022⁴⁶	Рекомендовано включення ЛЗ ларонідаза до переліку на відшкодування. Встановлено, що фактична вигода (SMR) ЛЗ ларонідаза є значною. Ларонідаза забезпечує значне покращення фактичної вигоди (ASMR II) у терапевтичному лікуванні МПС I типу. Інформація щодо економічної доцільності відсутня.
Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH) “Ларонідаза”, 03.01.2005⁴⁷	ЛЗ не рекомендовано. Зазначено, що лікування коштує від 100 000,00 канадських доларів (2 847 580,00 грн) до 900 000,00 канадських доларів (25 628 220,00 грн) на рік, залежно від ваги пацієнта. Зважаючи на середню вагу пацієнтів, які брали участь у клінічному дослідженні (40 кг), середня річна вартість лікування ларонідазою одного пацієнта складає 434 720,00 канадських доларів (12 378 999,78 грн) .

⁴⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/laronidase-aldurazyme-resubmission-10004/>

⁴⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983669/en/aldurazyme-laronidase

⁴⁷ <https://www.cadth.ca/laronidase>

Австралійський консультативний комітет з фармацевтичних переваг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)	<i>Програма ЛЗ, що рятують життя (Life Saving Drugs Program - LSDP) - включено⁴⁸.</i> <i>Схема фармацевтичних пільг (Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS) - не рекомендовано⁴⁹.</i> РВАС відхилив заявку на включення до переліку у рамках PBS на підставі несприятливої ефективності витрат. РВАС також дійшов висновку, що уряд може розглянути питання про включення ларонідази до LSDP.
Агентство фармацевтичного менеджменту Нової Зеландії (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC) “Рішення щодо включення до переліку ЛЗ для ФЗТ для деяких орфанних захворювань”, 11.11.2016⁵⁰	PHARMAC схвалив угоду з компанією Sanofi-Aventis New Zealand Limited (Sanofi-Genzyme) щодо включення до переліку ларонідази (Aldurazyme) для пацієнтів із синдромом Гурлер, які отримують ТГСК. Ціна ЛЗ із субсидією складає 1 335,16 новозеландських доларів (30 622,96 грн). Умови відшкодування включають, зокрема, умову, що пацієнту планується провести ТГСК протягом наступних 3 місяців і лікування ларонідазою буде перехідним етапом лікування для проведення ТГСК, а також те, що ларонідазу слід вводити протягом 24 тижнів (12 тижнів до та 12 тижнів після ТГСК) у дозах не більше 100 ОД/кг щотижня.
Інститут якості й ефективності у системі охорони здоров'я Німеччини (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG)	Оцінка не проводилась.
Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)	Оцінка не проводилась.

⁴⁸ <https://www.health.gov.au/resources/collections/life-saving-drugs-program-resources-mucopolysaccharidosis-type-i-mps-i>

⁴⁹ <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2004-11/1st-time-decisions>

⁵⁰ <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-list-enzyme-replacement-therapies-for-some-rare-disorders/>

Агентство з ОМТ та тарифної системи Польщі (Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMiT)	Оцінка не проводилась.
Національний інститут охорони здоров'я Нідерландів (Zorginstituut Nederland, ZIN)	Оцінка не проводилась.
Інститут клінічних та економічних досліджень США (Institute for Clinical and Economic Review, ICER)	Оцінка не проводилась.

**для порівнюваності вартості в грн вказані в перерахунку відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 01.08.2022⁵¹*

Також уповноваженим органом було додатково проведено пошук публікацій, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності витрат використання ларонідази для лікування МПС I типу. За результатами пошуку встановлено відсутність опублікованих досліджень.

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

⁵¹ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates>

керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Станом на 25.07.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 09.06.2022 № 25-01/12931/2-22 та від 20.06.2022 № 25-01/13739/2-22 проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу ларонідаза для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом I типу. Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Станом на 01.09.2022 оновлено висновок уповноваженого органу на запит у листах МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 № 25-01/17921/2-22 щодо внесення інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу.

У листах звернення МОЗ зазначено підстави проведення державної оцінки медичної технології, а саме, підпункт 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також підпункти 5 та 7 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300.

За результатами аналізу наявності ларонідази у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб ларонідаза не включено у Державний формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2022 № 1011, присутній в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Мукополісахаридоз I типу», затверджений наказом МОЗ України від 23.02.2015 № 90, як основний та єдиний метод ферментної замісної терапії мукополісахаридозу I типу.

У міжнародних рекомендаціях наукових товариств щодо ведення пацієнтів з мукополісахаридозом I типу (керівництво Бразилії 2009 року, Європейський консенсус 2011 року, рекомендації Бразилії 2020 року, США 2021 року) ферментна замісна терапія ларонідазою є стандартом терапії мукополісахаридозу I типу легкої та середньої форми (синдроми Гурлер-Шейє та Шейє). Трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) при синдромі Гурлер рекомендована вищезазначеними міжнародними джерелами, а також Американським товариством з трансплантації крові та кісткового мозку 2015 року. Ферментна замісна терапія використовується при тяжкій формі мукополісахаридозу I типу (синдром Гурлер) з моменту встановлення діагнозу до ТГСК та продовжує використовуватися після ТГСК до моменту приживлення трансплантату.

Клінічна ефективність та безпека ларонідази порівняно з ТГСК+ларонідаза для лікування дорослих та дітей із мукополісахаридозом I типу була

проаналізована у ретроспективному когортному дослідженні Eisengart, et al., 2018.

За даними ретроспективного дослідження Eisengart, et al., 2018 в якому була проведена оцінка довгострокових результатів для пацієнтів з мукополісахаридозом I типу (синдром Гурлер) де порівнюється ферментна замісна терапія (18 пацієнтів), ТГСК+ферментна замісна терапія (54 пацієнта) та відсутність системної терапії (21 пацієнт) було показано, що пацієнти, яким проведено ТГСК разом з введенням ларонідази мають кращі показники виживаності через 10 років у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише ларонідазу та пацієнтами без лікування (83%, 45% та 10% відповідно). Виживаність була нижча в групі ферментної замісної терапії у порівнянні з групою ТГСК+ферментна замісна терапія (HR=2,6; p=0,033) та нижча в групі без лікування у порівнянні з групою ферментної замісної терапії (HR=2,3; p=0,008). Суттєво кращі показники щодо неврологічної патології показані в групі ТГСК+ферментна замісна терапія у порівнянні з групою ферментної замісної терапії: через 14 років 0% випадків гідроцефалії у порівнянні з 27% відповідно (p=0,036), сумарна частота випадків компресії шийного відділу спинного мозку складала 16% у порівнянні з 51% відповідно (p=0,039).

За даними ретроспективного дослідження, яке було проаналізовано з метою отримання додаткової інформації (публікація Eisengart et al., 2013) щодо ефективності ларонідази разом з ТГСК в порівнянні з лише ТГСК при синдромі Гурлер, через два роки спостереження діти, які отримали ларонідазу та яким провели ТГСК втрачали на 9,19 балів IQ менше на рік, ніж діти, яким провели лише ТГСК (p=0,031). Крім того, у групі ферментної замісної терапії+ТГСК покращились показники у вирішенні та обробці невербальних проблем (візуальне сприйняття) за шкалою Маллена, тоді як в групі ТГСК знизилась, що призвело до різниці в 9,44 бали між групами на рік (p<0,001).

Клінічна ефективність та безпека ларонідази порівняно з найкращою підтримуючою терапією для лікування дорослих та дітей із мукополісахаридозом I типу була проаналізована у систематичному огляді (Jameson E, et al., 2019) високої методологічної якості. До огляду було включено лише 1 дослідження за участі 45 пацієнтів. За результатами систематичного огляду, ларонідаза виявилась ефективною після 26 тижнів лікування пацієнтів з мукополісахаридозом I типу порівняно з плацебо щодо зниження біохімічних параметрів (середнє зниження екскреції глікозаміногліканів (ГАГ) із сечею на 54,1 % порівняно із середнім збільшенням на 47,3 % у групі плацебо (p<0,001)) та покращення функціональної здатності: досягнуто статистично значущі покращення у відсотках прогнозованої форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) порівняно з плацебо, MD 5,60 (95% CI від 1,24 до 9,96) і в тесті шестихвилинної ходьби (середнє покращення на 38,1 метра у групі ларонідази, p=0,039, при використанні проспективно запланованого дослідження ANCOVA),

проте, докази низької якості за оцінкою авторів систематичного огляду. Також, накопичення ГАГ було зменшено, що було підтверджено зменшенням об'єму печінки: середній об'єм печінки зменшився на 18,9% у групі ларонідази та збільшився на 1,3% у групі плацебо, MD 20,00 (95% CI від 8,93 до 31,07). Не було суттєвої різниці між групами щодо виникнення побічних реакцій, OR 0,51 (95%, CI від 0,15 до 1,71).

Враховуючи, що відповідно до проведеного аналізу клінічної ефективності було встановлено, що згідно з міжнародною практикою ларонідаза є єдиним лікарським засобом для специфічного лікування пацієнтів з мукополісахаридозом I типу, у зв'язку з чим найкраща підтримуюча терапія не розглядалась як медична технологія порівняння для проведення аналізу впливу на показники бюджету, а у наданих МОЗ України додаткових матеріалах для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу ларонідаза відсутні дані щодо клінічно підтвердженої можливості проведення ТГСК пацієнтам України, уповноважений орган з державної ОМТ зазначає, що аналіз впливу на показники бюджету для когорти з 18 пацієнтів може бути проведений після надання інформації щодо ступеня тяжкості та коефіцієнту когнітивного розвитку пацієнтів України.

Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування ларонідази, а також витрат на проведення ТГСК для лікування мукополісахаридозу I типу на одного пацієнта показав, що один рік лікування одного дорослого пацієнта ларонідазою становить 10 522 672,16 грн, однієї дитини - 4 509 716,64 грн, вартість проведення алогенної ТГСК від родинного донора становить 2 043 417,39 грн, від неродинного - 2 652 918,31 грн.

Витрати на закупівлю ларонідази у рамках «діючого сценарію» для лікування когорти пацієнтів (4 дорослих і 14 дітей) за стандартизованим підходом становлять 105 226 721,60 грн, за індивідуалізованим - 117 252 632,64 грн.

Змодельований вплив на бюджет ларонідази 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 ларонідази, вплив на бюджет на 1 рік при обох підходах до розрахунків буде великим (більше 100 млн грн), але меншим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Таким чином, за результатами проведеної ОМТ за скороченої процедурою на основі даних з відкритих джерел інформації, застосування ларонідази продемонструвало ефективність у пацієнтів з мукополісахаридозом I типу щодо зниження зниження екскреції ГАГ із сечею в середньому на 54,1 % ($p < 0,001$), покращення прогнозованої ФЖЄЛ на 5,6% ($p = 0,009$) і показників тесту

шестихвилинної ходьби в середньому на 38,1 метра ($p=0,039$) порівняно з плацебо через 26 тижнів, тобто за короткий проміжок спостереження. Також, накопичення ГАГ було зменшено, що було підтверджено зменшенням об'єму печінки в середньому на 18,9%, проте, якість всіх отриманих доказів для результатів оцінена як низька за допомогою підходу GRADE за даними систематичного огляду.

Етичні аспекти лікування пацієнтів з мукополісахаридозом I типу не дозволяють проводити більш довготривалі проспективні дослідження застосування ларонідази в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією (або плацебо).

Застосування ларонідази у пацієнтів з мукополісахаридозом I типу рекомендовано міжнародними науковими товариствами та українським уніфікованим клінічним протоколом 2015 року за умов дотримання критеріїв призначення. Своєчасна діагностика мукополісахаридозу I типу та ранній початок ферментної замісної терапії буде мати кращі результати. Недоліком ферментної замісної терапії є погане проникнення ларонідази через гематоенцефалічний бар'єр, у зв'язку з чим вона не впливає на когнітивний розвиток, порушення якого найбільше виражене при синдромі Гурлер.

ТГСК при синдромі Гурлер рекомендована у вітчизняних та міжнародних джерелах, а також Американським товариством з трансплантації крові та кісткового мозку 2015 року, та є найкращою стратегією при проведенні до 2,5-річного віку пацієнта. За даним 2-х ретроспективних досліджень, застосування ферментної замісної терапії разом з ТГСК покращує виживаність протягом 10 років ($HR=2,6$; $p=0,033$), зменшує кумулятивні випадки гідроцефалії (0% випадків проти 27%) та компресії шийного відділу спинного мозку (16% випадків проти 51%) в порівнянні з ферментною замісною терапією (Eisengart et al., 2018) та зменшує швидкість зниження показників IQ протягом 2 років на 9,19 балів на рік, $p=0,031$ в порівнянні з лише ТГСК (Eisengart et al., 2013).

Ларонідаза забезпечується пацієнтам в Україні з 2016 року за державні кошти. На даний час ларонідаза включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 з розрахованими витратами на закупівлю ларонідази для лікування когорти пацієнтів (4 дорослих і 14 дітей) за індивідуалізованим підходом - 117 252 632,64 грн.

Отже, на основі вищезазначеного та з урахуванням Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р, рекомендовано продовжити

забезпечення застосування специфічного лікування ларонідазою пацієнтів з мукополісахаридозом I типу. У зв'язку з великими витратами бюджетних коштів обов'язковим є врахування критеріїв для призначення та припинення ферментної замісної терапії та постійний моніторинг зі збором реальних клінічних даних для оцінки ефективності терапії за участі мультидисциплінарної команди фахівців.

ТГСК для пацієнтів з синдромом Гурлер може бути запроваджена лише при створенні системи клініко-лабораторного скринінгу таких пацієнтів у ранньому віці на первинному рівні надання медичної допомоги та забезпеченні умов для проведення трансплантації кісткового мозку дітям раннього віку.

Також важливими аспектами у сфері охорони здоров'я є організація роботи щодо виявлення носіїв, генетичного консультування та пренатальної діагностики з метою виявлення ризику народження дітей з мукополісахаридозом.

Даний висновок від 13.07.2022 було оновлено після отримання листів МОЗ України від 26.07.2022 № 25-01/16746/2-22 та від 08.08.2022 №25-01/17921/2-22 з метою врахування положень постанови Кабінету Міністрів України від 22.07.2022 № 816 “Про внесення змін до постанов Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 р. № 1300 і від 27 січня 2021 р. № 61” при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою та внесення у висновок уповноваженого органу з державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу ларонідаза інформації про доцільність укладання договорів керованого доступу.

За результатами аналізу встановлено, що вплив на бюджет ларонідази є великим (перевищує 100 млн грн), але меншим за рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році.

Ціна на лікарський засіб ларонідаза за результатами торгів, проведених ДП «Медичні закупівлі України» станом на листопад 2021 року на рівні 14 454,22 грн за 1 флакон, є нижчою за ціни досліджуваних країн у гривневому еквіваленті за офіційним курсом НБУ станом на 01.07.2022.

За результатами аналізу рекомендацій організацій з ОМТ інших країн щодо лікарського засобу ларонідаза виявлено наступну інформацію: позитивна рекомендація, проте з урахуванням відповідних умов - HAS (Франція); не рекомендовано - SMC (Шотландія), CADTH (Канада); оцінка не проводилась - NICE (Велика Британія), IQWiG (Німеччина), AIFA (Італія), AOTMiT (Польща), ZIN (Нідерланди), ICER (США); включено в окрему програму - PBAC (Австралія), PHARMAC (Нова Зеландія).

Також уповноваженим органом було додатково проведено пошук публікацій, у яких оцінювалась економічна доцільність в частині ефективності

витрат використання ларонідази для лікування МПС I типу. За результатами пошуку встановлено відсутність опублікованих досліджень.

Враховуючи додаткове звернення МОЗ щодо надання інформації щодо доцільності укладання договорів керованого доступу звертаємо увагу, що державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення фармакоекономічного аналізу і висновок має певні обмеження, а саме відсутні результати розрахованого інкрементального показника ефективності витрат ICER (якщо доцільно) в Україні та рекомендований відсоток знижки, необхідні для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Заявлений лікарський засіб ларонідаза є інноваційним, високовартісним, одноджерельним на ринку України та в світі, вплив на бюджет якого є великим в локальних умовах.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», що відбулось 30.08.2022, було надано наступні рекомендації:

1. Визначити чіткі критерії прийнятності ферментної замісної терапії (ФЗТ) та припинення терапії через значну невизначеність щодо впливу на виживаність і якість життя, відповідно до критеріїв призначення та припинення ФЗТ. Розглянути можливість запровадження договору керованого доступу (ДКД) з визначеними і релевантними клінічними точками, що вказують на відповідь до терапії (response to therapy), продовження життя, або покращення його якості. У разі відсутності достовірних даних щодо ефективності рекомендовано виключити ЛЗ з номенклатури.

Невизначеності щодо клінічної ефективності застосування ЛЗ ларонідаза для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом I типу (МПС I типу) базуються на результатах систематичного огляду щодо впливу ларонідази на якість життя пацієнтів, а також серцеву та легеневу функції, які визначаються як не доведені. Достовірність доказів при оцінці ефективності ЛЗ за біохімічними параметрами, тестом 6-хвилинної ходьби та функціональної здатності є низькою (Jameson et al., 2019).

2. Знизити ціну на 85,3% для дітей і на 93,7% для дорослого населення, враховуючи, що вартість лікування однієї дитини ЛЗ ларонідаза становить 4,5 млн грн на рік; дорослого пацієнта - 10,5 млн грн на рік. Консервативно припускаючи, що ларонідаза може створити 1 рік доданого життя (повністю відновлює здоров'я пацієнта з нульової позначки якості життя), оціночний інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) буде становити 4,5 млн грн (річна вартість лікування) / 1 рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) (припущення щодо впливу на здоров'я) = 4,5 млн грн / QALY для дитячого населення і 10,5 млн грн для дорослого населення. Крайнє порогове

значення 5 ВВП на душу населення (неефективні витрати) за даними 2021 року становить 131 944,00 грн * 5 = 659 720,00 грн. Рекомендації щодо значного зниження ціни корелюють з негативними рекомендаціями організацій з оцінки медичних технологій інших країн:

- Канадське агентство лікарських засобів та медичних технологій (CADTH)
 - ЛЗ не рекомендовано. Це свідчить, що ціна на ЛЗ не відповідає його вартості;
 - Консорціум з лікарських засобів Шотландії (SMC) - ЛЗ не рекомендовано.
- Зазначено, що заява не містила інформації, яка б підтверджувала економічну доцільність терапії.

3. Знизити вплив на бюджет: вартість лікування 18-ти пацієнтів становить 105-117 млн грн. Такий вплив на бюджет характеризується як “великий”. Цей показник є в 1,26 разів вищим, ніж середні витрати на 1 МНН (88 млн грн), але меншим, ніж рекомендоване порогове значення в 176 млн грн.

4. Проводити моніторинг та збір реальних даних щодо показників ефективності та безпеки лікування МПС I типу із застосуванням ЛЗ ларонідаза з подальшим їх аналізом з метою повторної оцінки медичної технології на основі отриманих даних.

5. Переглянути Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Мукополісахаридоз I типу», затверджений наказом МОЗ України від 23 лютого 2015 р. №90, з метою актуалізації критеріїв включення/виключення пацієнтів, показників ефективності ФЗТ.

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.